Mujer de 58 años con debilidad muscular y síndrome general

Reunión de la Sociedad Asturiana de Reumatología
Ribadesella, 25 de abril de 2015

Iván Cabezas Rodríguez

Residente de tercer año, Servicio de Reumatología

Hospital Universitario Central de Asturias

Motivo de consulta

Mujer de 58 años que acude a la consulta de Reumatología del HUCA en agosto de 2014 por debilidad muscular

Iván Cabezas Rodríguez
Residente de tercer año, Servicio de Reumatología, Hospital Universitario Central de Asturias

Antecedentes personales

- Tabaquismo de 44 paquetes-año.
- Herpes zóster en miembro inferior izquierdo en 2013 con neuralgia posherpética en el territorio de S1.
- Malrotación de riñón izquierdo.
- Infección pasada por citomegalovirus y virus de Epstein-Barr.
- Intervenciones quirúrgicas: amigdalectomía y meniscectomía de rodilla derecha.
- Tratamientos crónicos: pantoprazol, paracetamol, tramadol e ibuprofeno.

Iván Cabezas Rodríguez
Residente de tercer año, Servicio de Reumatología, Hospital Universitario Central de Asturias

Enfermedad actual

- Desde el año 2011:
  - **Debilidad** progresivamente mayor, sobre todo desde 02/2014, **de ambos muslos y brazos con adelgazamiento** acusado de estos últimos. No refería debilidad ni atrofia en manos o pies.
  - **Pirosis retroesternal**. Dos gastroscopias en las que se identificaron lesiones de **esofagitis por reflujo.**
  - **Fenómeno de Raynaud** trifásico en ambas manos, sin alteraciones cutáneas ni úlceras digitales.
- Desde 02/2014 refería una **pérdida de 8 kg de peso** con **hiporexia** y **astenia**.

Exploración física

- Delgada.
- **Atrofia de ambos brazos.**
- Fuerza en ambos miembros inferiores era 4+/5 proximalmente y 5/5 distalmente, y en ambos miembros superiores era 5/5 proximal y distalmente.
- Resto de la exploración física fue normal.

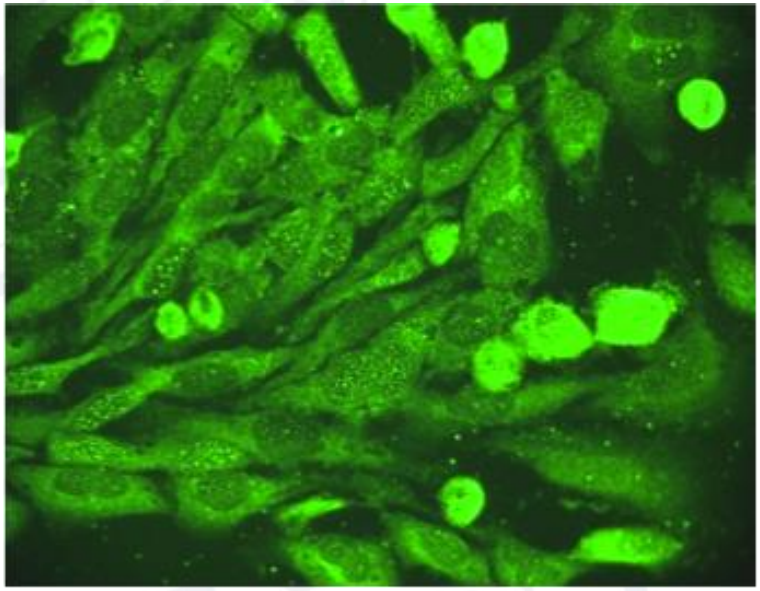
Iván Cabezas Rodríguez
Residente de tercer año, Servicio de Reumatología, Hospital Universitario Central de Asturias

Laboratorio

Prueba	Resultado
Hemograma	• **Leucocitos 10720/µL** (fórmula normal). Hemoglobina y plaquetas N
VSG	• 6 mm
PCR	• **2,1 mg/dL**
Bioquímica sérica	• **Creatina cinasa 4125 U/L** • **LDH 652 U/L** • **GOT 99 U/L** • **GPT 121 U/L** • Aldolasa normal • Resto normal
Sistemático y sedimento de orina	• Normal
Coagulación básica	• Normal
Inmunología	• Inmunoglobulinas IgG, IgA e IgM normales • **Factor reumatoide 29 kU/L** • Anticuerpos anti-SSA (52 y 60), SSB, RNP, Sm y Scl-70: negativos • Anticuerpos antifosfolipídicos: negativos

Iván Cabezas Rodríguez
Residente de tercer año, Servicio de Reumatología, Hospital Universitario Central de Asturias

Inmunología

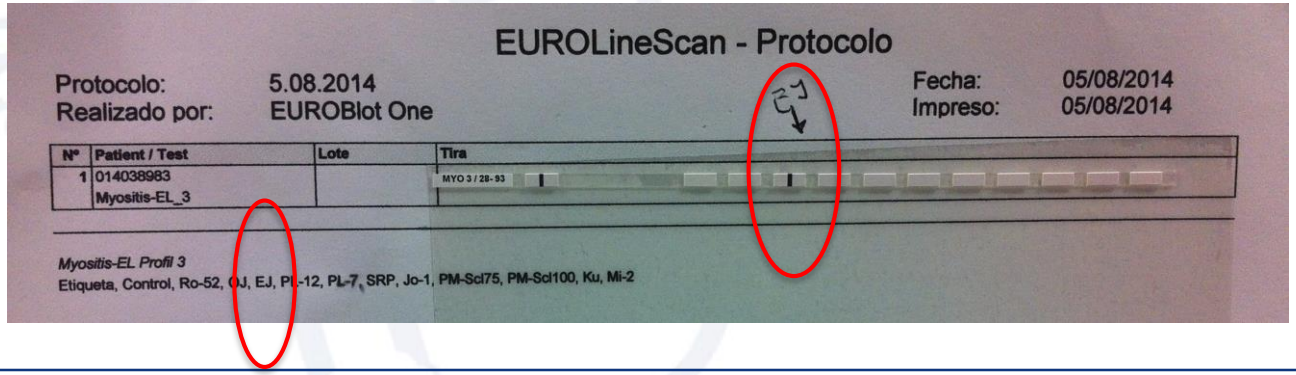


Inmunofluorescencia indirecta:

- Anticuerpos antinucleares negativos
- **Tinción citoplasmática difusa**

Inmunoblot de miopatía:

- **Anticuerpos anti-EJ positivos**
- Resto (Mi-2, Ku, PM-Scl 100/75, SRP, Jo-1, PL-7, PL-12 y OJ) negativos



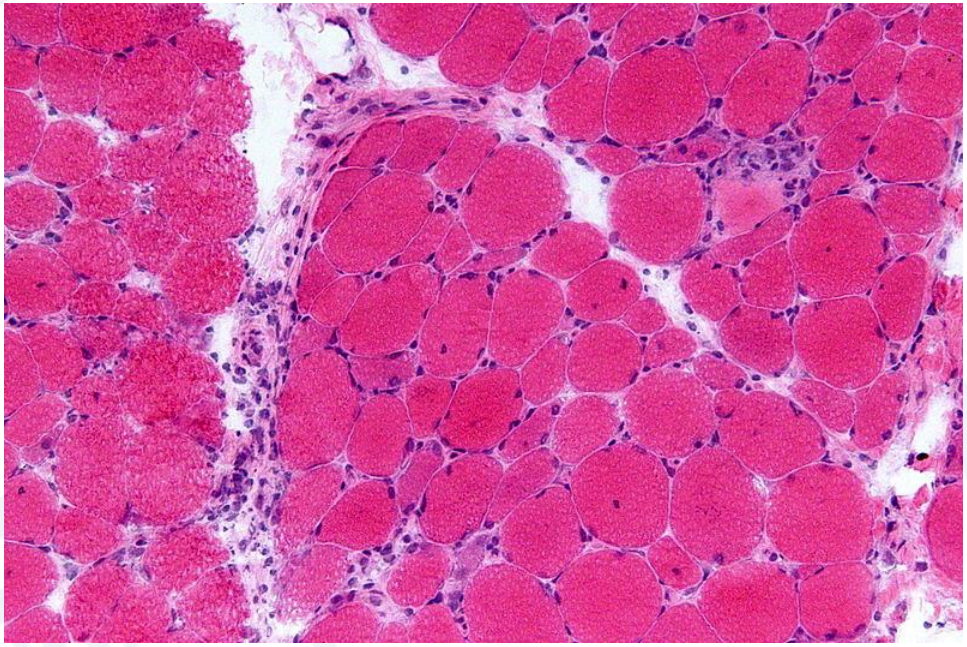
Iván Cabezas Rodríguez
Residente de tercer año, Servicio de Reumatología, Hospital Universitario Central de Asturias

Otros estudios complementarios

- ECG: ritmo sinusal, **BCRIHH**.
- Ecocardiografía transtorácica: sin alteraciones.
- Espirometría: CVF 102%, **VEMS 75%, VEMS/CVF 73%, FEF 25-75 23%.**
- Estudio neurofisiológico:
  - ENG: normal.
  - **EMG: compatible con una miopatía inflamatoria de predominio proximal en fase aguda y con profusa incidencia de signos de rotura miofibrilar activa.**

Iván Cabezas Rodríguez
Residente de tercer año, Servicio de Reumatología, Hospital Universitario Central de Asturias

Biopsia muscular del cuádriceps



- Células inflamatorias, principalmente linfocitos T CD8, atacando directamente a las fibras no necróticas. Marcada atrofia y fibrosis intersticial. Vacuolas aisladas con un ribete débil.
- Diagnóstico: compatible en su conjunto a un **proceso miopático crónico de etiología inflamatoria.**

Iván Cabezas Rodríguez
Residente de tercer año, Servicio de Reumatología, Hospital Universitario Central de Asturias

En resumen…

Debilidad muscular proximal + Elevación de enzimas musculares + EMG con miopatía inflamatoria + Biopsia muscular con miopatía inflamatoria

Esofagitis por reflujo + fenómeno de Raynaud + síndrome general

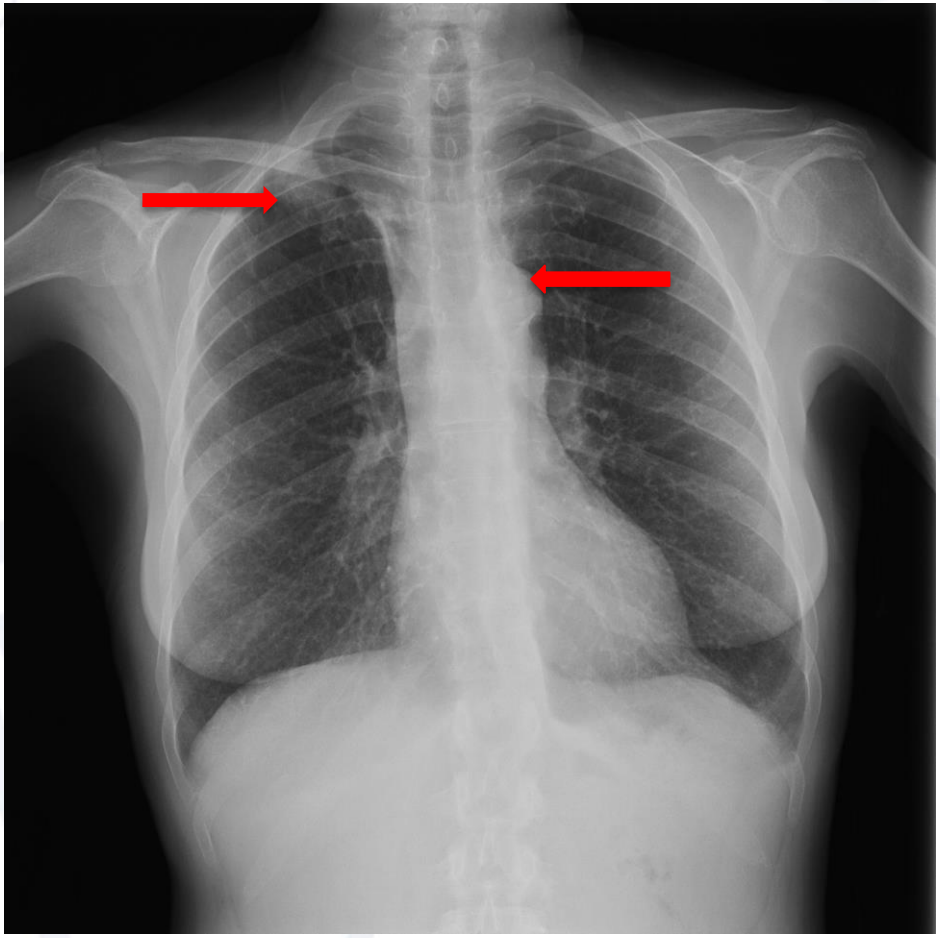
Anticuerpos anti-EJ positivos



Síndrome por anticuerpos antisintetasa anti-EJ

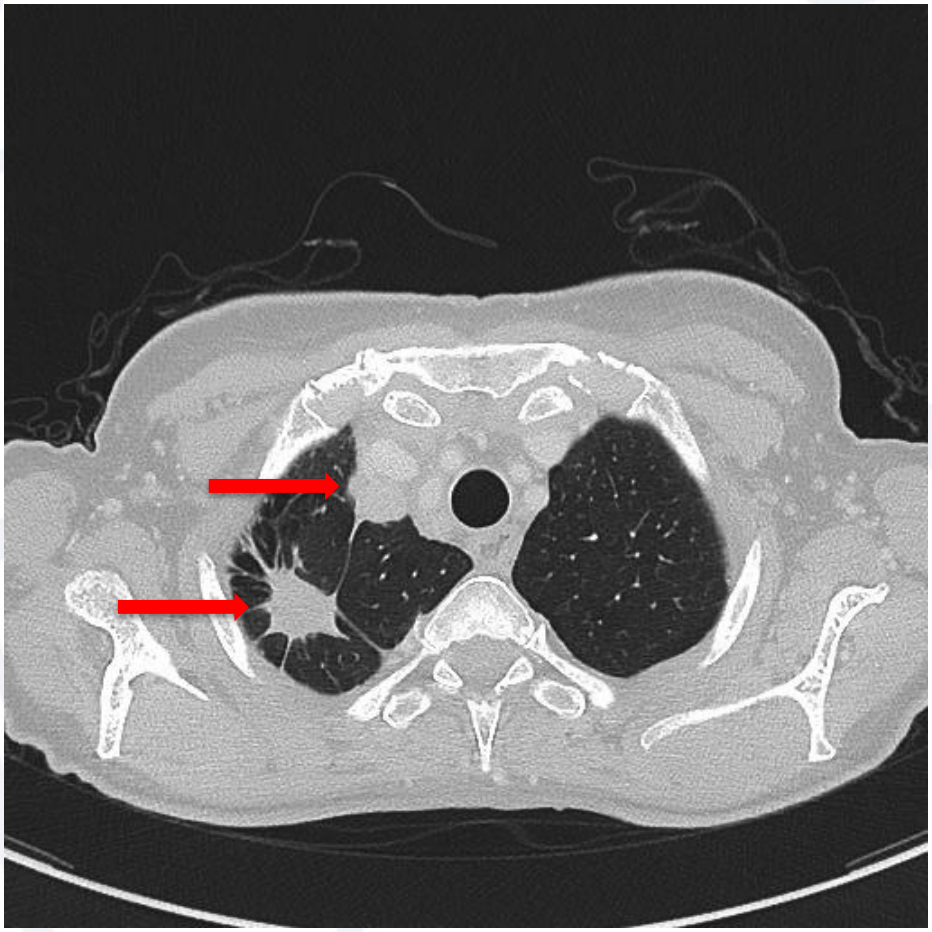
Iván Cabezas Rodríguez
Residente de tercer año, Servicio de Reumatología, Hospital Universitario Central de Asturias

Radiografía de tórax



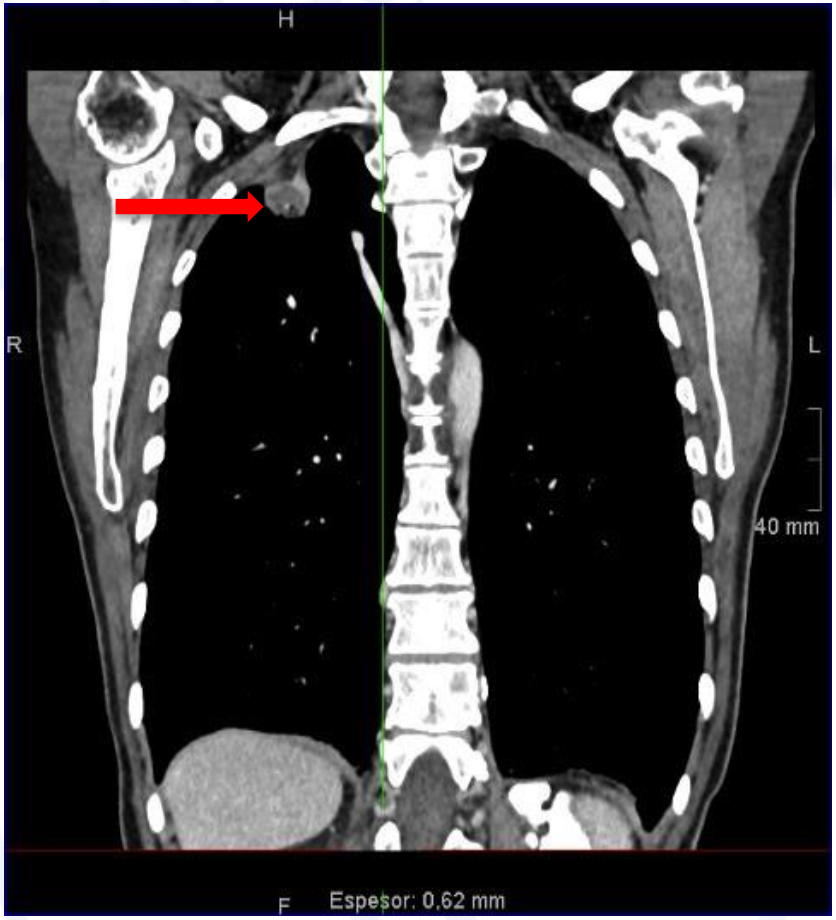
Iván Cabezas Rodríguez
Residente de tercer año, Servicio de Reumatología, Hospital Universitario Central de Asturias

TAC toraco-abdominal



Iván Cabezas Rodríguez
Residente de tercer año, Servicio de Reumatología, Hospital Universitario Central de Asturias

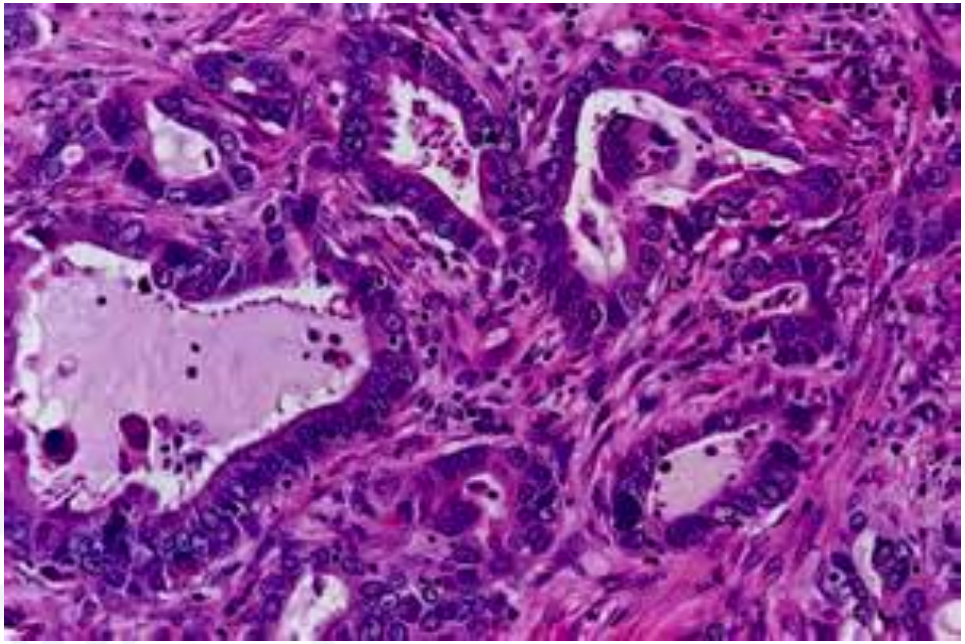
TAC toraco-abdominal





Iván Cabezas Rodríguez
Residente de tercer año, Servicio de Reumatología, Hospital Universitario Central de Asturias

Biopsia del nódulo pulmonar



- Presencia de células atípicas con pérdida de la relación núcleo/citoplasma, hipercromasia nuclear e irregulares, de estirpe epitelial y organizadas formando estructuras glandulares.
- Diagnóstico: **adenocarcinoma de pulmón.**

Iván Cabezas Rodríguez
Residente de tercer año, Servicio de Reumatología, Hospital Universitario Central de Asturias

Diagnóstico

- Síndrome por anticuerpos antisintetasa anti-EJ ¿paraneoplásico?
- Adenocarcinoma de pulmón, estadio IIIB.

Iván Cabezas Rodríguez
Residente de tercer año, Servicio de Reumatología, Hospital Universitario Central de Asturias

Tratamiento

- Prednisona 40 mg/día en pauta descendente.
- Risedronato 35 mg a la semana + Calcidiol 0.266 mg cada 15 días.
- Consultas a Neumología y Oncología Médica.

Iván Cabezas Rodríguez
Residente de tercer año, Servicio de Reumatología, Hospital Universitario Central de Asturias

Mensajes

- Heterogeneidad clínica del síndrome por anticuerpos antisintetasa (no todos tienen poliartritis + Raynaud + manos de mecánico + EPID + miopatía).
- ¿Síndrome por anticuerpos antisintetasa paraneoplásico?

Iván Cabezas Rodríguez
Residente de tercer año, Servicio de Reumatología, Hospital Universitario Central de Asturias

HOSPITAL
UNIVERSITARIO
CENTRAL de
ASTURIAS

Miopatías inflamatorias idiopáticas

- Grupo heterogéneo.
- Inflamación muscular secundaria a proceso inmunitario.
- <u>Clasificación:</u>
  - Dermatomiositis
  - Polimiositis
  - Miositis por cuerpos de inclusión
- Clínica e histopatología específicas.
- Criterios de Bohan y Peter.

Iván Cabezas Rodríguez
Residente de tercer año, Servicio de Reumatología, Hospital Universitario Central de Asturias

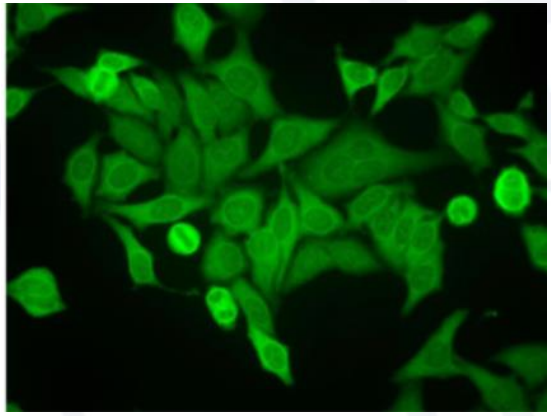
Auto-anticuerpos en miopatías inflamatorias idiopáticas

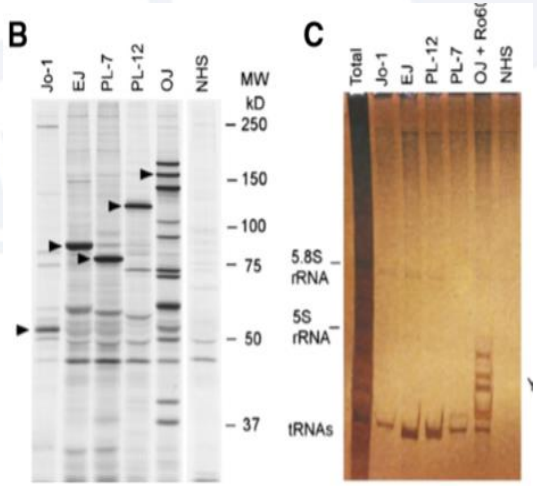
Asociados

- Anti - SSA
- Anti - U1RNP
- Anti - PM/Scl

Específicos

- Anti - sintetasa
- Anti - SRP
- Anti - Mi-2
- Anti - HMGCR
- Anti - p155/140
- Anti - CADM-140
- Anti - MJ/NX12
- Anti - SAE

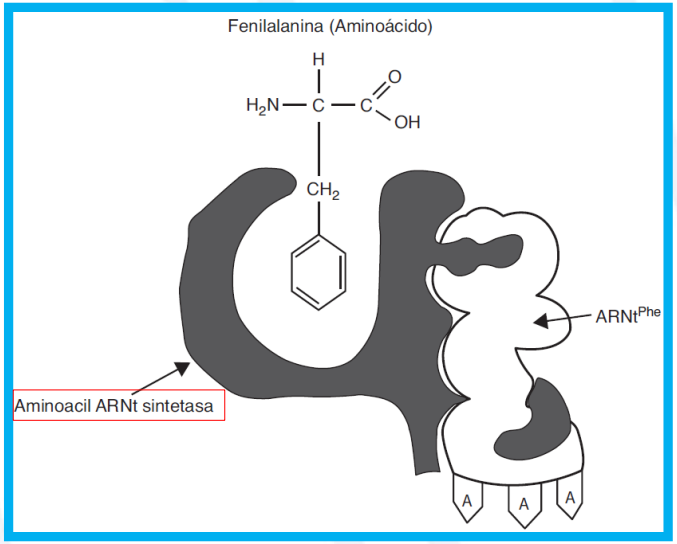




Iván Cabezas Rodríguez
Residente de tercer año, Servicio de Reumatología, Hospital Universitario Central de Asturias

Síndrome por anticuerpos antisintetasa

- Descrito por Hochberg en 1984.
- Se engloba dentro de las miopatías inflamatorias.
- Anticuerpos antisintetasa (**Aminoacil ARNt sintetasa**).

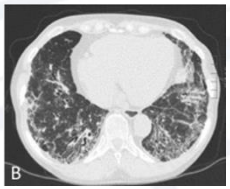


Type d'anticorps anti-ARNt synthétase	Cible antigénique (ARNt-synthétase)	Prévalence au sein des myosites (%)
Jo-1[a]	Histidyl	25
PL12[a]	Alanyl	5
PL7[a]	Thréonyl	5
OJ[a]	Isoleucyl	<5
EJ[a]	Glycyl	<5
KS	Asparaginyl	<1
Zo	Phénylalanyl	≪1
YRS/Tyr/Ha	Tyrosyl	≪1

[a]Anticorps testables en routine par immunoblot.

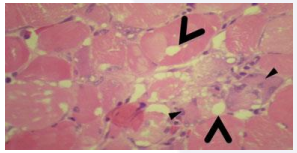
Iván Cabezas Rodríguez
Residente de tercer año, Servicio de Reumatología, Hospital Universitario Central de Asturias

Clínica del síndrome por anticuerpos antisintetasa





Clinical manifestation	Incidence (%)
Interstitial pneumopathy	90
Myositis (based on clinical criteria)	78–91
Arthropathy	64–83
Raynaud's phenomenon	62
Fever	20
Dermatological manifestations (mechanic's hands)	17–71





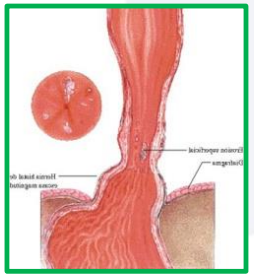




+

Afectación esofágica

Afectación cardíaca



Iván Cabezas Rodríguez
Residente de tercer año, Servicio de Reumatología, Hospital Universitario Central de Asturias

Variabilidad clínica del síndrome por anticuerpos antisintetasa

Autoimmunity Reviews

journal homepage: www.elsevier.com/locate/autrev

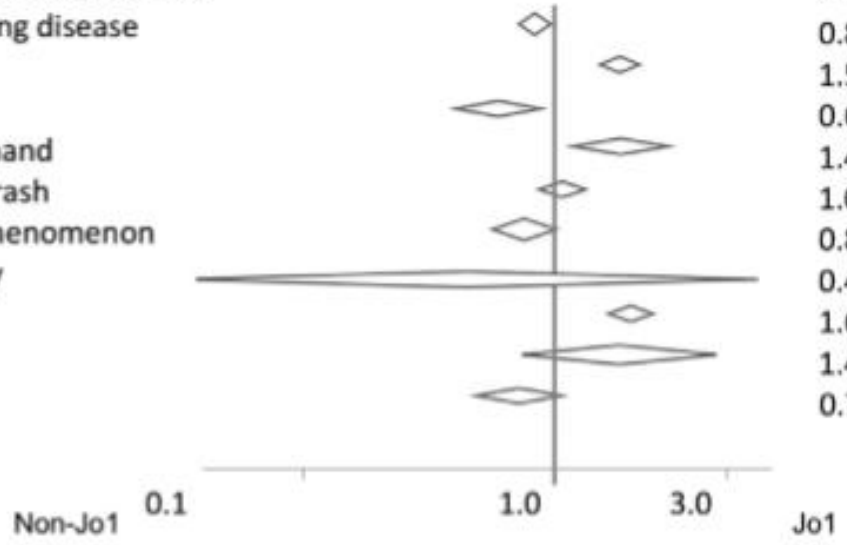
Review

The clinical phenotype associated with myositis-specific and associated autoantibodies: A meta-analysis revisiting the so-called antisynthetase syndrome

Jean-Christophe Lega [a,b,*], Nicole Fabien [c], Quitterie Reynaud [a], Isabelle Durieu [a], Stéphane Durupt [a], Marine Dutertre [a], Jean-François Cordier [d], Vincent Cottin [d]

- Meta-análisis de 27 estudios (3487 pacientes – 1492 SAA).
- Afectación más frecuente: miositis (75%) y EPID (69%).

Variabilidad clínica del síndrome por anticuerpos antisintetasa

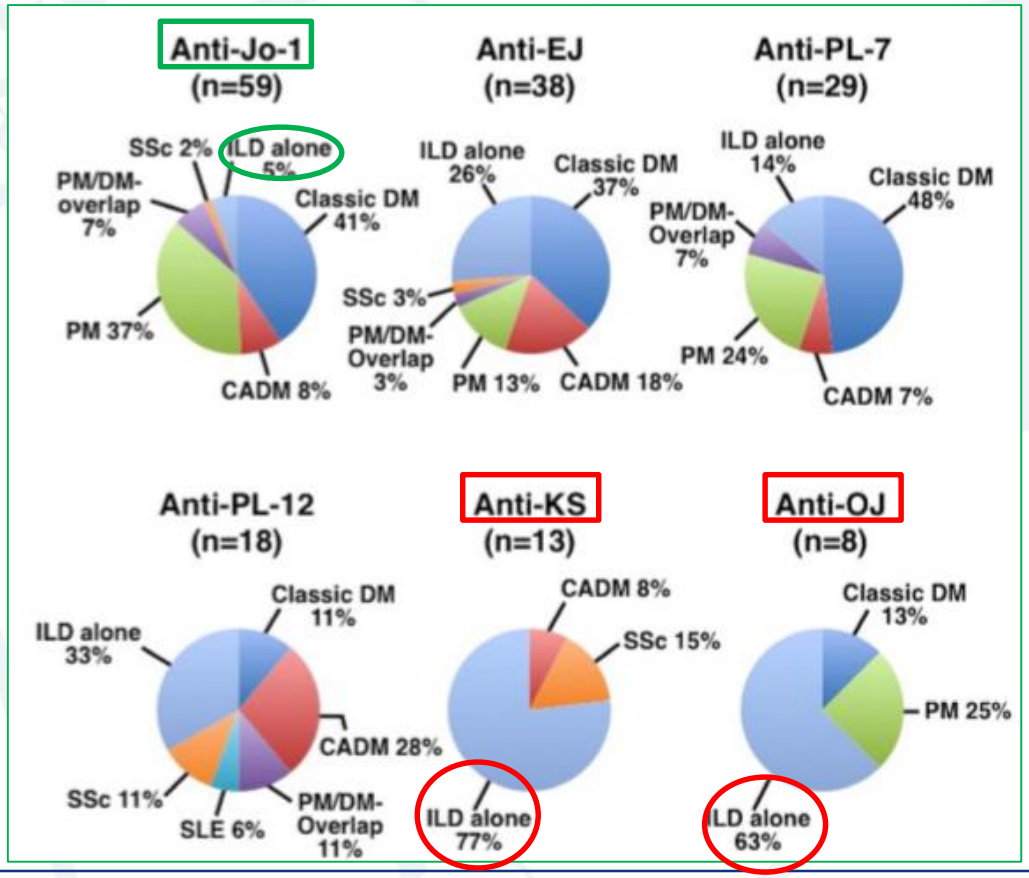


Clinical signs and outcomes	RR (95% CI)	p	Het Chi2	N	k
Interstitial lung disease	0.87 (0.81; 0.93)	<0.001	0.30	899	11
Arthralgia	1.52 (1.32; 1.76)	<0.001	0.33	807	8
Fever	0.69 (0.52; 0.90)	0.007	0.49	496	5
Mechanic's hand	1.47 (1.11; 1.94)	0.006	0.24	591	6
DM-specific rash	1.03 (0.90; 1.17)	0.7	0.42	1230	15
Raynaud's phenomenon	0.82 (0.67; 1.01)	0.07	0.32	605	7
Sclerodactyly	0.43 (0.03; 7.06)	0.85	0.10	242	3
Myositis	1.60 (1.38; 1.85)	<0.001	0.11	381	3
Cancer	1.46 (0.79; 2.68)	0.22	0.71	657	7
Death	0.78 (0.55; 1.11)	0.17	0.79	445	5

- Anti-Jo1+: artralgias, manos de mecánico y miositis.
- Anti-sintetasa (Anti-Jo1-): EPID y fiebre.

Iván Cabezas Rodríguez
Residente de tercer año, Servicio de Reumatología, Hospital Universitario Central de Asturias

Variabilidad clínica del síndrome por anticuerpos antintetasa



Common and Distinct Clinical Features in Adult Patients with Anti-Aminoacyl-tRNA Synthetase Antibodies: Heterogeneity within the Syndrome

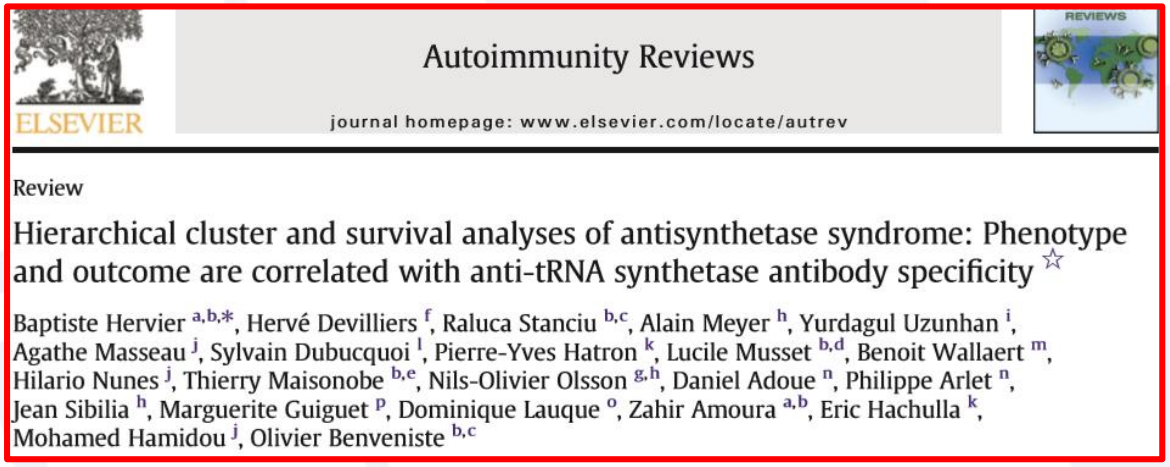
Yasuhito Hamaguchi[1], Manabu Fujimoto[1]*, Takashi Matsushita[1], Kenzo Kaji[1], Kazuhiro Komura[1], Minoru Hasegawa[1], Masanari Kodera[2], Eiji Muroi[3], Keita Fujikawa[4], Mariko Seishima[5], Hidehiro Yamada[6], Ryo Yamada[7], Shinichi Sato[8], Kazuhiko Takehara[1], Masataka Kuwana[9]

- Análisis retrospectivo de 166 pacientes con SAA.
- Relacionan cada antisintetasa con el fenotipo clínico.

Anti-KS y Anti-OJ
EPID sin miositis

¿Se asocia a mayor riesgo de neoplasia?

- Controvertido.
- Asociación entre dermatomiositis y neoplasia (23%).
- No demostrada la asociación entre SAA y neoplasia.



ELSEVIER

Autoimmunity Reviews

journal homepage: www.elsevier.com/locate/autrev

REVIEWS

Review

Hierarchical cluster and survival analyses of antisynthetase syndrome: Phenotype and outcome are correlated with anti-tRNA synthetase antibody specificity ☆

Baptiste Hervier [a,b,*], Hervé Devilliers [f], Raluca Stanciu [b,c], Alain Meyer [h], Yurdagul Uzunhan [i], Agathe Masseau [j], Sylvain Dubucquoi [l], Pierre-Yves Hatron [k], Lucile Musset [b,d], Benoit Wallaert [m], Hilario Nunes [j], Thierry Maisonobe [b,e], Nils-Olivier Olsson [g,h], Daniel Adoue [n], Philippe Arlet [n], Jean Sibilia [h], Marguerite Guiguet [p], Dominique Lauque [o], Zahir Amoura [a,b], Eric Hachulla [k], Mohamed Hamidou [j], Olivier Benveniste [b,c]

- 233 pacientes con síndrome por anticuerpos antisintetasa.
- Misma prevalencia de neoplasias que en la población general.

¿Se asocia a mayor riesgo de neoplasia?

Short-Term and Long-Term Outcome of Anti-Jo1-Positive Patients with Anti-Ro52 Antibody

Table 1 Comparison of Clinical Characteristics Between Anti-Jo1-Positive Patients with and without Anti-Ro52 Antibody

	Presence of Anti-Ro52 Antibody (n = 36)	Absence of Anti-Ro52 Antibody (n = 53)	P
General characteristics			
Age (yr)	56 [range: 20-75]	53 [range: 18-79]	0.132
Sex: male/female	30.6%/69.4%	39.6%/60.4%	0.501
PM/DM subset[a]	66.7% PM/33.3% DM	62.3% PM/37.7% DM	1
Clinical characteristics			
Raynaud's phenomenon	50%	45.3%	0.672
Mechanic's hands	55.6%	32.1%	0.04
Esophageal involvement	25%	22.6%	0.997
Joint manifestations	69.4%	62.3%	0.368
ILD	77.8%	71.7%	0.624
Ventilatory insufficiency related to striated muscle weakness	13.9%	9.4%	0.517
Aspiration pneumonia	16.7%	9.4%	0.341
Cardiac impairment	13.9%	9.4%	0.517
Malignancy	19.4%	5.7%	0.02

ILD, interstitial lung disease; PM/DM, polymyositis/dermatomyositis.
[a]Except where indicated, values are median; P values were obtained with χ^2 or Fisher's exact tests.

Iván Cabezas Rodríguez
Residente de tercer año, Servicio de Reumatología, Hospital Universitario Central de Asturias

Conclusiones

- Variabilidad clínica dentro del síndrome por anticuerpos antisintetasa.
- Fenotipos con afectación exclusiva del pulmón.
- No existe evidencia de mayor riesgo de neoplasia maligna.
- La coexistencia de anti-Jo1/Ro52 podría asociarse a una mayor frecuencia de neoplasia comparado con anti-Jo1.

Iván Cabezas Rodríguez
Residente de tercer año, Servicio de Reumatología, Hospital Universitario Central de Asturias

HOSPITAL UNIVERSITARIO CENTRAL de ASTURIAS

¡GRACIAS POR VUESTRA ATENCIÓN!