

## DOENÇA PULMONAR INTERSTICIAL COMO MANIFESTAÇÃO ISOLADA DE SÍNDROME ANTI-SINTETASE

Paulo Monteiro,\* Margarida Coutinho,\* Pedro Machado,\* Jorge Garcia,\*  
Maria João Salvador,\* Luís Inês,\* Jorge Silva,\* Armando Malcata\*

## Resumo

Os autores apresentam o caso clínico de uma mulher com diagnóstico de pneumonite de hipersensibilidade, ao longo de 3 anos, com base na presença de doença pulmonar intersticial isolada. Após este período, o aparecimento de quadro sistémico com envolvimento articular e muscular e a identificação de anticorpos anti-PL 7 permitiu estabelecer o diagnóstico de síndrome anti-sintetase. O envolvimento pulmonar inicial isolado é raro na síndrome anti-sintetase.

**Palavras-chave:** Síndrome Anti-Sintetase; Anti-PL7; Miosite; Doença Intersticial Pulmonar.

## Abstract

The authors report a clinical case of a woman who had a 3 years diagnosis of hypersensitivity pneumonitis based on interstitial lung disease without other manifestations. The diagnosis of antisynthetase syndrome was made three years after the initial symptoms upon the onset of systemic manifestations with articular involvement, myositis and determination of anti-PL 7 antibodies. In this syndrome, the isolated pulmonary involvement is rare.

**Keywords:** Antisynthetase Syndrome; Anti-PL7; Myositis; Interstitial Lung Disease.

## Introdução

Síndrome anti-sintetase caracteriza-se, clinicamente, por polimiosite ou dermatomiosite, podendo associar-se a artrite simétrica não erosiva, fenómeno de Raynaud e doença pulmonar intersticial

e, imunologicamente, pela presença de anticorpos anti-tRNA sintetase.

## Caso Clínico

Doente de 62 anos, sexo feminino, raça branca, casada, trabalhadora rural. Em Agosto de 2004, inicia quadro de dispneia de esforço, tosse seca, cansaço fácil e febre. Recorreu por diversas vezes ao médico assistente tendo cumprido vários ciclos de antibioterapia (quadro clínico interpretado como infecção respiratória). As intervenções terapêuticas revelaram-se ineficazes e mantinha quadro clínico de agravamento progressivo. Nos antecedentes pessoais relevantes referia «bronquite» desde há 25 anos (medicada com inaladores), carcinoma papilar da tiróide com tiroidectomia total em 2003 e terapêutica posterior com iodo radioactivo (em vigilância e sem actividade actual). Como actividade ocupacional mantinha o trabalho rural e contacto com animais domésticos incluindo aves. Trabalhava em fábrica de plásticos durante 7 anos (até há 20 anos). Não tinha antecedentes familiares relevantes. Em Dezembro de 2004, pelo agravamento do quadro, recorreu ao serviço de urgência hospitalar onde se apresentava apirética, com crepitações basais à auscultação pulmonar, sem outras alterações relevantes ao exame objectivo e a radiografia do tórax evidenciava infiltrado difuso da metade inferior de ambos os campos pulmonares. Analiticamente apresentava alteração das provas hepáticas com transaminase glutâmico-oxalacética (TGO): 60 U/L (10-42 U/L), transaminase glutâmico-pirúvica (TGP): 93 U/L (7-35 U/L), lactato desidrogenase (LDH): 270 U/L (100-190 U/L) e creatinina fosfoquinase (CPK): 570 U/L (26-140 U/L); tinha hipoxémia (pO<sub>2</sub>=65%) com normocápnia. O hemograma, velocidade de eritrosedimentação (VS) e proteína C reactiva (PCR) eram normais. Para esclarecimento do quadro, ficou internada no Serviço de

\*Serviço de Reumatologia, Hospitais da Universidade de Coimbra

### Pneumologia.

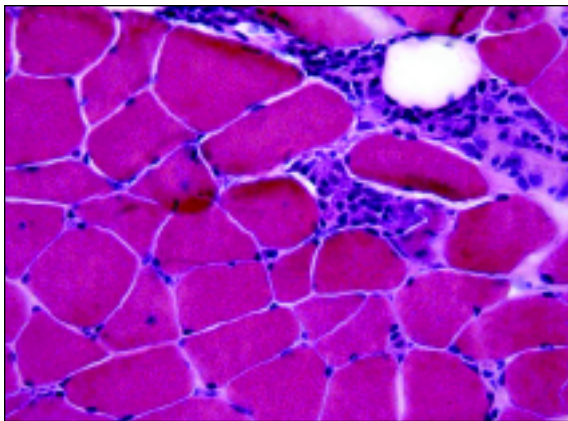
As alterações analíticas normalizaram, de forma espontânea em 5 dias, incluindo os valores de CPK. Realizou tomografia computadorizada (TAC) torácica de alta resolução que evidenciou alterações de ambos os campos pulmonares com predomínio dos andares médios e inferiores traduzindo-se por espessamento dos septos interlobulares e preenchimento alveolar sendo compatível com áreas em «vidro despolido». As provas da função ventilatória (PFV) apresentavam capacidade vital forçada (CVF) de 83% com diminuição da difusão de monóxido de carbono (DLCO/VA 82% com DLCO/SB 65%), traduzindo síndrome obstrutivo ligeiro.

Foi realizada broncofibroscopia com biópsia transbrônquica distal. A análise citológica do lavado broncoalveolar (LBA) apresentava 60 células/mm<sup>3</sup>, com 15% de neutrófilos, 34% de linfócitos (relação CD4/CD8 de 0,68), 49% de macrófagos e 2% de eosinófilos. Dado que o resultado da análise histológica da biópsia transbrônquica não foi conclusivo, a doente foi ainda submetida a biópsia transtorácica que revelou espessamento septal por colagenização e infiltrado inflamatório polimorfo e descamação alveolar macrófágica compatíveis com pneumonia de hipersensibilidade. Realizou ainda testes alergológicos com precipitinas de galinha e pato que se revelaram negativos. A doente manteve seguimento em consulta de pneumologia com o diagnóstico de pneumonite de hipersensibilidade e manteve terapêutica com broncodilatador e corticosteróide inalado e prednisolona oral na dose inicial de 0,5 mg/Kg/dia com redução rápida (2 meses) até à dose de manutenção de 10 mg/dia. Nos 2 anos seguintes de acompanhamento regular em consulta, manteve o quadro clínico de dispneia de esforço e tosse seca e dos exames de controlo destacava-se a determinação ocasional de valores discretamente elevados de CPK (250-300 U/L) com valores de VS e PCR normais, sem queixas musculares ou osteoarticulares. As provas tiroideias mantinham-se dentro dos valores normais e não havia fármacos susceptíveis de justificar as alterações pontualmente encontradas. Como as alterações enzimáticas eram discretas e ocasionais, e não havia clínica suspeita de patologia muscular, não foram determinados autoanticorpos ou realizado electromiograma. As PFV mantinham-se sobreponíveis e a TAC de alta resolução continuava a revelar extensas áreas em vidro despolido com predomínio nos lobos inferiores. Por estar assente o diagnóstico de pneumonite de hipersensibilidade e te-

rem considerado não haver resposta à corticoterapia inicial, a doente manteve apenas terapêutica com inaladores. Durante este acompanhamento regular, começou por referir queixas «de novo» de mialgias e artralguas pelo que, 3 anos após o início do quadro respiratório, foi referenciada à consulta de reumatologia. Apresentava queixas de mialgias difusas e artralguas localizadas aos ombros, cotovelos, mãos, joelhos e articulações tibiotársicas, de ritmo inflamatório e com rigidez matinal superior a 1h. Ao exame objectivo não havia artrite, apresentava tenosinovite da bainha dos flexores e extensores dos dedos das mãos e não havia *déficits* musculares. Analiticamente destacava-se hemograma, VS e PCR normais, bioquímica sem alterações, CPK 135 U/L (normal), aldolase 8,0 (normal < 7,6), anticorpos antinucleares com padrão granular fino denso (+) com anticorpo anti-PL 7 positivo (+). A TAC torácica de alta resolução continuava a apresentar pequenas imagens em vidro despolido nos lobos inferiores e alterações intersticiais de fibrose basal compatível com pneumonite de hipersensibilidade com algum tempo de evolução (Figura 1). As PFV revelavam síndrome obstrutivo (CVF: 83%; DLCO/VA: 66%; DLCO/SB: 45%) traduzindo agravamento face a valores prévios. Repetiu lavado broncoalveolar cuja análise citológica se mantinha a favor de ausência de alveolite. O electromiograma dos membros inferiores apresentava discretos sinais de lesão inflamatória nos músculos proximais e foi realizada biópsia muscular (músculo deltóide) ficando a aguardar resultado. Duas semanas depois destas avaliações, desenvolve um quadro de mialgias e dificuldade acentuada de deambulação com marcada limitação funcional associado a poliartrite das pequenas articulações das mãos. Apresentava força muscular de grau 4 em todos os grupos musculares e analiticamente tinha CPK: 1.100 U/L, aldolase: 31,4 U/L; VS: 43 mm 1<sup>a</sup> H; PCR: 1,9 mg/dl. Nesta altura obtivemos o resultado histológico da biópsia muscular que evidenciava lesões de mio-site (Figuras 2 e 3). Perante a confirmação de mio-site foi medicada com prednisolona na dose de 1 mg/Kg/dia, associada a alendronato, cálcio e vitamina D, mantendo terapêutica habitual com levotiroxina, broncodilatador e corticosteróide inalados. A doente teve boa resposta clínica e laboratorial inicial com resolução completa do quadro de artrite e recuperação da força muscular com normalização dos valores de CPK, mantendo apenas discreta elevação da VS (20-30 mm 1<sup>a</sup> H). Cerca de

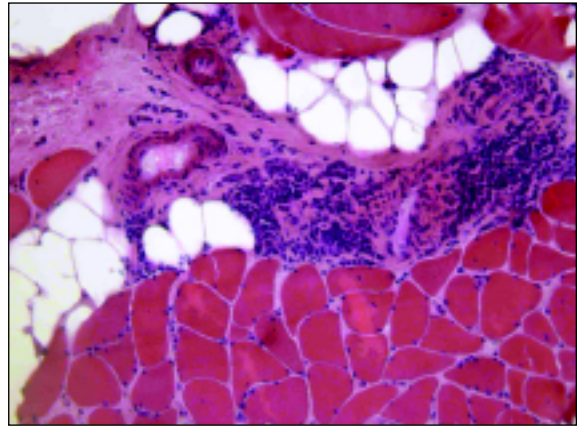


**Figura 1.** TAC torácica de alta resolução evidenciando imagens em «vidro despolido» nos lobos inferiores e lobo superior esquerdo com lesões associadas de fibrose basal.



**Figura 2.** Biópsia muscular, coloração pela Hematoxilina/Eosina, ampliação de 400x – denso infiltrado linfoplasmocitário no perimísio com uma fibra em necrose sofrendo fagocitose na periferia de um fascículo (imagem gentilmente cedida e legendada pela Dra. Olinda Rebelo do Serviço de Neurologia dos Hospitais da Universidade de Coimbra).

3 meses após início da corticoterapia, desenvolveu quadro hipomaniaco com períodos neuróticos que foram interpretados como secundários a doses elevadas de corticosteróides. Acrescentou-se terapêutica com neurolépticos e iniciou-se redução progressiva da dose de prednisolona, associando-se azatioprina. Concomitantemente desenvolveu diabetes secundária à corticoterapia que necessi-



**Figura 3.** Biópsia muscular, coloração pela Hematoxilina/Eosina, ampliação de 200x – denso infiltrado mononuclear no perimísio em localização perivascular (imagem gentilmente cedida e legendada pela Dra. Olinda Rebelo do Serviço de Neurologia dos Hospitais da Universidade de Coimbra).

tuou de terapêutica com insulina. Registaram-se 2 episódios de infecção *major* – infecção respiratória baixa e pielonefrite com necessidade de internamento hospitalar. Passados 6 meses do início da terapêutica, a doente mantém terapêutica com prednisolona (0,5 mg/Kg/dia), azatioprina 2 mg/Kg/dia, alendronato, cálcio e vitamina D, insulina, haloperidol, broncodilatador e corticosteroide inalados e mantém normalização dos valores e CK, VS 30 mm 1<sup>a</sup> H, com força muscular mantida e melhoria do quadro hipomaniaco e neurótico.

## Discussão

No caso clínico relatado foi estabelecido o diagnóstico de síndrome anti-sintetase e implementado um plano terapêutico adequado à situação. Esta doente manteve, durante 3 anos, um envolvimento exclusivamente pulmonar, apresentando apenas valores ocasionalmente elevados de CPK, sem nunca apresentar qualquer queixa músculo esquelética. Verificado apenas o envolvimento pulmonar e com base nos exames auxiliares de diagnóstico e história epidemiológica da doente (exposição a aves e à indústria do plástico) e, apesar da negatividade dos testes alergológicos, foi estabelecido, e tratado como tal, o diagnóstico de pneumonite de hipersensibilidade (embora tanto as alterações imagiológicas como as alterações histológicas não sejam patognomónicas desta afecção). Foi neces-

sário um intervalo de 3 anos até surgirem outros sintomas e manifestações sistémicas da doença. Estabelecido o diagnóstico de síndrome anti-sintetase iniciou corticoterapia em alta dose. Houve boa resposta inicial à terapêutica, contudo verificaram-se diversos efeitos secundários: distúrbios psiquiátricos, diabetes, infecções *major*, dificultando o controlo terapêutico da situação.

A síndrome anti-sintetase integra o grupo das doenças musculares inflamatórias idiopáticas. Caracteriza-se clinicamente por polimiosite (PM) ou dermatomiosite (DM) de início agudo, pode haver febre no início do quadro, artrite simétrica não erosiva, fenómeno de Raynaud e doença pulmonar intersticial com a presença de anticorpos que reconhecem aminoacil-tRNA sintetase.<sup>1,2</sup> Estão descritos 6 anticorpos anti-tRNA sintetase MSA (*myositis-specific antibodies*): Jo 1, PL 7, PL 12, EJ, OJ, KS, sendo o anti-Jo 1 o mais comum.<sup>3,4</sup> A identificação destes anticorpos nos doentes com PM/DM é variável, isolando-se anti-Jo 1 em 15-25% e os restantes em menos de 3% de todos estes doentes (com algumas variações entre as séries, dependendo sobretudo da distribuição geográfica dos doentes).<sup>5,6</sup>

A doença intersticial pulmonar é frequente nos quadros de PM/DM, sendo o padrão histológico de NSIP (*Nonspecific Interstitial Pneumonia*) o mais frequente.<sup>1,7</sup> A identificação de anticorpos anti-sintetase está fortemente correlacionada com o envolvimento pulmonar.<sup>8</sup> A sua identificação nas miosites auto-ímmunes tem implicações clínicas e prognósticas.<sup>9</sup>

Num subgrupo de doentes com síndrome anti-sintetase, apesar do carácter sistémico deste, a doença intersticial pulmonar pode dominar o quadro clínico ou preceder outras manifestações.<sup>10</sup> Embora esta seja a situação mais rara,<sup>10</sup> foi também verificada com esta doente. Nestes casos, como o envolvimento pulmonar aparece inicialmente isolado, o diagnóstico pode confundir-se com fibrose pulmonar idiopática.<sup>11</sup>

O diagnóstico de doença intersticial pulmonar associado a manifestações musculares, articulares ou cutâneas coloca-nos a hipótese diagnóstica de dermatomiosite ou polimiosite.<sup>10</sup> Em estudos recentes envolvendo 50 doentes com dermatomiosite e envolvimento pulmonar não se identificou nenhum caso de dermatomiosite amiotrófica, pelo que se presume que o envolvimento pulmonar seja raro na dermatomiosite amiotrófica.<sup>12,13</sup> No entanto, num subgrupo de doentes com dermatomiosite amiotrófica, a doença intersticial pulmonar

pode ser a manifestação inicial e a sua clara associação com doença sistémica pode não ser aparente.<sup>10</sup> Também na síndrome anti-sintetase, a presença de alveolite extensa na ausência de miosite é rara.<sup>14</sup> Está descrita uma série de 10 doentes com síndrome anti-sintetase e doença pulmonar na ausência de miosite, seguida por um período de 10 anos.<sup>15</sup> Com base no padrão de autoimunidade, o diagnóstico de síndrome anti-sintetase pode ser estabelecido meses a anos antes da evidência de miosite.<sup>10</sup>

Na síndrome anti-sintetase, o envolvimento pulmonar é o principal condicionante do prognóstico do doente.<sup>16,17</sup>

Em termos terapêuticos, a administração de prednisolona na dose de 60 mg/dia parece eficaz no controlo das manifestações extra-pulmonares.<sup>18</sup> Nos doentes com quadros de miosite e envolvimento pulmonar, a presença de anticorpos anti-sintetase parece predispor a uma melhor resposta clínica à corticoterapia.<sup>8</sup> No entanto, também neste grupo de doentes, a recorrência de doença intersticial pulmonar é mais frequente e o prognóstico da função pulmonar aos 2 anos não é diferente dos doentes em que não se identificam estes anticorpos.<sup>8</sup> Nos casos em que a doença intersticial pulmonar responde mal à corticoterapia é aconselhável imunossupressão adicional, contudo, a opção e terapêutica óptima destas situações ainda não está definida.<sup>18</sup> Numa revisão da terapêutica com tacrolimus na doença intersticial pulmonar associada a síndrome anti-sintetase, foram avaliados os parâmetros pulmonares e valores de CPK de 13 doentes tratados durante 51,2 meses, com bons resultados.<sup>19</sup> No nosso caso concreto, apesar da boa resposta à corticoterapia, o desenvolvimento de efeitos secundários graves aceleraram a necessidade de outras formas de imunossupressão.

Em conclusão, perante casos de doença pulmonar intersticial isolada, a hipótese de síndrome anti-sintetase deve ser equacionada, pelo que o padrão de autoimunidade poderá revelar-se de grande interesse no diagnóstico precoce desta situação.<sup>10</sup>

#### Correspondência para

Paulo Monteiro  
Serviço de Reumatologia  
Hospitais da Universidade de Coimbra  
Praceta Mota Pinto  
3000 Coimbra – Portugal  
Telef: 239 400 400  
E-mail: pjr\_monteiro@hotmail.com

**Referências**

1. Love LA, Leff RL, Fraser DD et al. A new approach to the classification of idiopathic inflammatory myopathy: myositis-specific autoantibodies define useful homogenous patients groups. *Medicine* 1991;70:360-374
2. Friedman AW, Targoff IN, Arnett FC. Interstitial lung disease with autoantibodies against aminoacyl-tRNA synthetases in the absence of clinically apparent myositis. *Semin Arthr Rheum* 1996;26:459-467
3. Phillips TJ, Leigh IM, Wright J. Dermatomyositis and pulmonary fibrosis associated with anti Jo1 antibody. *J Am Acad Dermatol* 1987;17:381-382
4. Christelle Sordet, Joëlle Goetz, Jean Sibilia. Contribution of autoantibodies to the diagnosis and nosology of inflammatory muscle disease. *Joint Bone Spine* 2006;73:646-654
5. Yamasaki Y, Yamada H, Nozaki T et al. Unusually high frequency of autoantibodies to PL-7 associated with milder muscle disease in Japanese patients with polymyositis/dermatomyositis. *Arthritis Rheum* 2006;54:2004-2009
6. Selva-O'Callaghan A, Labrador-Horrillo M, Solans-Laque R, Simeon-Aznar CP, Martínez-Gómez X, Vilar-dell-Tarrés M. Myositis-specific and myositis-associated antibodies in a series of eighty-eight Mediterranean patients with idiopathic inflammatory myopathy. *Arthritis Rheum* 2006;55:791-798
7. Hochberg MC, Feldman D, Stevens MB. Adult onset PM/DM: an analysis of clinical and laboratory features and survival in 76 patients with a review of the literature. *Semin Arthritis Rheum* 1986;15:168-178
8. Yoshifuji H, Fujii T, Kobayashi S et al. Anti-aminoacyl-tRNA synthetase antibodies in clinical course prediction of interstitial lung disease complicated with idiopathic inflammatory myopathies. *Autoimmunity* 2006;39:233-241
9. Ghirardello A, Zampieri S, Tarricone E et al. Clinical implications of autoantibody screening in patients with autoimmune myositis. *Autoimmunity* 2006;39:217-221.
10. Plastiras SC, Saliotis FC, Vlachoyiannopoulos P, Tzelepis GE. Interstitial lung disease in a patient with antisynthetase syndrome and no myositis. *Clin Rheumatol* 2007;26:108-111
11. Sakamoto N, Mukae H, Fujii T et al. Nonspecific interstitial pneumonia with poor prognosis associated with amyopathic dermatomyositis. *Intern Med* 2004;43:838-842
12. El-Azhary RA, Pakzad SY. Amyopathic dermatomyositis: retrospective review of 37 cases. *J Am Acad Dermatol* 2002;46:560-565
13. Caproni M, Cardinali C, Parodi A. Amyopathic dermatomyositis: a review by the Italian Group of Immuno-dermatology. *Arch Dermatol* 2002;138:23-27
14. Imbert-Masseau A, Hamidou M, Agard C, Grolleau JY, Cherin P. Antisynthetase syndrome. *Joint Bone Spine* 2003;70:161-168
15. 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;26:459-467
16. Schmidt WA, Wetzel W, Friedlander R et al. Clinical and serological aspects of patients with anti Jo1 antibodies – an evolving spectrum of disease manifestations. *Clin Rheumatol* 2000;19:371-377
17. Cottin V, Thivolet-Bejui F, Reynaud-Gaubert M et al. Interstitial lung disease in amyopathic dermatomyositis, dermatomyositis and polymyositis. *Eur Respir J* 2003;22:245-250
18. Douglas W, Tazelaar H, Hartman T et al. Polymyositis-dermatomyositis-associated interstitial lung disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:1182-1185
19. Wilkes MR, Sereika SM, Fertig N, Lucas MR, Oddis CV. Treatment of antisynthetase-associated interstitial lung disease with tacrolimus. *Arthritis Rheum* 2005;52:2439-2446

## OARSI 2009 World Congress of the Osteoarthritis Research Society International

**Canadá, Montreal**  
**10-13 de Setembro de 2009**