



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISION DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN
SECRETARIA DE SALUD
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRIA

SINDROME ANTISINTETASA,
DESCRIPCIÓN DE UN CASO Y REVISION DE LA LITERATURA

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL DIPLOMA DE:

ESPECIALISTA EN PEDIATRIA

P R E S E N T A:

VICTOR ARTURO DURAN CORCHADO

TUTOR

DR. RAYMUNDO RODRIGUEZ HERRERA



MÉXICO, D.F.

MMVIII



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

**SINDROME ANTISINTETASA, DESCRIPCION DE UN CASO
Y REVISION DE LA LITERATURA.**

DR. GUILLERMO SOLOMON SANTIBAÑEZ
PROFESOR TITULAR DEL CURSO

DR. JOSE N. REYNES MANZUR
DIRECTOR DE ENSEÑANZA

DRA. MIRELLA VAZQUEZ RIVERA
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE ENSEÑANZA DE PRE Y POSGRADO

DR. RAYMUNDO RODRIGUEZ HERRERA
TUTOR DE TRABAJO DE FIN DE CURSO

Dedicatorias

A Dios por haberme permitido la oportunidad de realizar una especialidad.

A mi mamá por su imagen de fortaleza, cariño, por sus enseñanzas y su alto sentido de responsabilidad. Por ser madre y padre al mismo tiempo de una forma casi perfecta.

A mi tía Carmen por su cariño, sus palabras de aliento y su esfuerzo por mantenerme siempre a flote.

A los niños del INP, pacientes que han sido mis maestros chiquitos que sus enseñanzas y sus ganas de vivir muestran lo invaluable que es la vida.

A mis maestros y al INP que fueron templo de esfuerzos y enseñanzas, que forjaron el carácter y los conocimientos.

INDICE

| | |
|--|-----------|
| INTRODUCCION..... | 1 |
| JUSTIFICACION DEL ESTUDIO..... | 5 |
| OBJETIVO..... | 5 |
| MATERIAL Y MÈTODOS..... | 6 |
| Definiciones Operacionales | |
| Estrategia de búsqueda | |
| Métodos de revisión | |
| RESULTADOS..... | 7 |
| CUADRO CLINICO | 8 |
| DIAGNÒSTICO: LABORATORIO, IMAGENOLOGIA Y PATOLOGÍA..... | 10 |
| DIAGNÒSTICO DIFERENCIAL | 12 |
| TRATAMIENTO Y PRONOSTICO | 13 |
| DESCRIPCION DEL CASO CLINICO..... | 14 |
| DISCUSION Y CONCLUSION | 16 |
| IMÁGENES | 17 |
| ANEXOS | 19 |
| BIBLIOGRAFIA..... | 23 |

Introducción.

Las miopatías inflamatorias comprenden un grupo heterogéneo de desordenes autoinmunes de etiología desconocida. La Dermatomiositis juvenil (DMJ) se considera una miopatía inflamatoria adquirida, la tipo IV según la clasificación publicada y modificada por Cassidy y cols¹ tiene algunas características clínicas y patológicas que permiten separarla en un grupo especial, y que la distinguen de la enfermedad del adulto. Como otras enfermedades sistémicas autoinmunes, la DMJ y la polimiositis (PM) se asocian con autoanticuerpos séricos, algunos de los cuales son detectados casi exclusivamente en estas enfermedades. La mayoría de estos anticuerpos están relacionados con manifestaciones clínicas específicas, originando subgrupos clínicos importantes.^{1,2}

Estos subgrupos clínicos representan una importante variabilidad en pacientes, y por tanto un espectro clínico grande que se relaciona con un reto diagnóstico y de tratamiento. De todas las miopatías, solo el 20-30% involucran al pulmón, lo que determina un factor agregado para el pronóstico y evolución.³

El síndrome antisintetasa (SAS) es un trastorno infrecuente, incluido entre las miopatías inflamatorias idiopáticas, que se caracteriza por una mayor prevalencia de enfermedad pulmonar intersticial, artritis predominantemente en manos y dedos, fenómeno de Raynaud, hiperqueratosis palmar (“Manos de Mecánico” o maquinista) y la presencia en suero de anticuerpos antisintetasa (ACAS).^{4,6}

Estos anticuerpos son de tipo IgG dirigidos contra la enzima sintetasa, que media la unión del ARN con un determinado aminoácido, para formar el ARN de transferencia (ARNt).^{1,2}

Siete autoanticuerpos han sido identificados hasta la fecha (anti-Jo1, anti-PL7, anti-PL12, anti-OJ, anti-EJ, anti-KS, anti-Wa), siendo el anti-Jo1 el mejor conocido.^{3,12,24}

Los anticuerpos Anti-Jo1 fueron identificados por primera vez en 1976, en el suero de un paciente con polimiositis y enfermedad intersticial pulmonar.⁴ En 1990 Marguerie y cols.²⁰, definieron el síndrome antisintetasa en función a un estudio retrospectivo de 29 pacientes con anti-Jo1 positivos.

Los anticuerpos Anti-Jo1 se encuentra en 20-30% de los pacientes con miositis inflamatoria,^{5,6,8} y se cree que sus títulos no se correlacionan con la severidad de los síntomas en esta entidad, pero sí con su curso, llegando a ser indetectables con tratamiento eficaz.^{25,26,27}

Las alteraciones histológicas en los músculos, muestran necrosis, degeneración y regeneración dispersa de las fibras musculares. Las células musculares expresan mayor cantidad de antígenos del Complejo Mayor de Histocompatibilidad de clase I y existe infiltrado de células inflamatorias, que en la polimiositis es predominante de células T CD8+, localizado entre las fibras, y en la dermatomiositis consiste en células T CD4+ y linfocitos B, principalmente perivascular.^{9,11,19}

En un estudio realizado por La-Corte AR y cols.¹⁹ en 170 pacientes con diagnóstico de miositis, realizado entre 1985 y 1994 , se encontró que el 26% tenían anticuerpos Antisintetasa, y el 78% de estos presentaban enfermedad pulmonar intersticial, y el 69% que mostraban enfermedad pulmonar, tenían anticuerpos antisintetasa positivos.

TABLA 1. CLASIFICACIÓN DE LAS MIOSITIS INFLAMATORIAS IDIOPÁTICAS

- Dermatopolimiositis
- Grupo 1. Polimiositis (PM)
- Grupo 2. Dermatorpolimiositis (DM)
- Grupo 3. PM/DM asociada a cáncer
- Grupo 4. DM juvenil
- Grupo 5. DM/PM asociada a otra enfermedad
inflamatoria de tejido conjuntivo
- Grupo 6. DM amiopática

Bohan and Peter Classification

Justificación

El síndrome Antisintetasa es una patología poco descrita en pediatría; el conocimiento y la experiencia sobre dicha patología, darán herramientas para un diagnóstico y tratamiento temprano.

Planteamiento del problema

Hasta el momento no existe informe en la literatura de Síndrome antisintetasa en niños menores de 10 años, y la información existente es solo de población adulta o paciente mayores de 13 años,³³. El limitado número de casos diagnosticados y publicados, y lo poco frecuente en niños, engloba al síndrome antisintetasa en una patología poco conocida por los profesionales de la salud. Es necesario la descripción de casos en población pediátrica y la revisión de la literatura de forma sistemática para mejorar la experiencia para el diagnóstico, manejo y pronóstico de dichos pacientes.

Objetivos.

Documentar sobre la experiencia escrita sobre el síndrome antisintetasa mediante una revisión sistemática de la literatura, e informar de un caso con dicha patología visto en el Instituto Nacional de Pediatría.

Material y Métodos.

a) Definiciones Operacionales:

- Síndrome Antisintetasa: Miopatía inflamatoria caracterizados por afección articular, fibrosis pulmonar intersticial, Polimiositis/miositis, hiperqueratosis palmar (manos de mecánico), y anticuerpos antisintetasa
- Anticuerpos Antisintetasa : presencia de anticuerpos Anti HisitidilRNAt (Anti Jo-1, PL7, PL12, EJ, OJ, KS)
- Fibrosis pulmonar intersticial: patología caracterizada por imagen de vidrio despulido en placa de Rx, o fibrosis en bronquiolos e intersticio por TAC o IRM, y/o presencia de datos histopatológicos de alveolitis fibrosante.
- Manos de mecánico: presencia de Hiperqueratosis en dorso y dedos de la mano por

Infiltración linfocitaria de la dermis.

Estrategias de Búsqueda.

Se llevaron a cabo búsquedas en el Registro Central de Ensayos Cochrane (CCTR), y en el registro de ensayos especializado del Grupo Cochrane de Síndrome antisintetasa (antisynthetasa syndrome), utilizando términos relaciones con al Síndrome Antisintetasa, miositis/dermatomiositis, enfermedad pulmonar intersticial, Manos de mecánico, Anticuerpos Anti JO-1. Además se realizó la búsqueda en las bases de datos electrónicas PUBMED, OVID, LILACS, SCIELO. La estrategia de búsqueda incluyo los términos MESH apropiados y términos de texto incluyendo: “Antisynthetasa syndrome”, “mechanical Hands”, “Myositis/polymyositis”, “Anti Jo-1”, “Antihistidil-RNAt” “Interstitial Lung Disease”, debido a que solo se presento un reporte de caso en población menor a 18 años, se decidió incluir a población adulta.

Métodos de Revisión.

Se examinaron los títulos y resúmenes de todos los estudios identificados por las búsquedas electrónicas, se obtuvieron todos los estudios potencialmente elegibles y se revisaron los criterios de diagnóstico, posterior a lo cual se hizo la elección de los estudios, siendo la mayoría reporte de casos, no se encontró ninguna revisión sistemática.

Se busco intencionadamente tres criterios; afección articular, miositis/polimiositis, afección pulmonar y anticuerpos antisintetasa (JO-1).

Resultados.

Se muestra el cuadro de los resultados recabados en cada una de la base de datos electrónica. Sin embargo algunos documentos pueden estar registrados en dos o mas bases de datos, por lo que el numero total de documentos no necesariamente es el total que se refleja en el cuadro siguiente.

| MESH | <i>Pubmed</i> | <i>Ovid</i> | <i>EMBASE</i> | <i>Lilacs</i> | <i>Scielo</i> | <i>Total</i> |
|-------------------------------------|---------------|-------------|---------------|---------------|---------------|--------------|
| Antisynthetasa Syndrome | 43 | 34 | 46 | 40 | 10 | 173 |
| Anti Jo-1 | 47 | 39 | 48 | 44 | 12 | 190 |
| Mechanical Hands | 44 | 36 | 46 | 42 | 11 | 179 |
| Interstitial Lung Diseas | 112 | 103 | 119 | 101 | 131 | 566 |
| Myositis AND ILD | 50 | 47 | 51 | 44 | 18 | 210 |
| Antisynthetasa and Children | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 1 |
| Antisynthetasa Autoanti-body | 48 | 43 | 58 | 49 | 24 | 222 |
| TOTAL | 344 | 302 | 368 | 321 | 206 | 1541 |

Se excluyeron 10 artículos, Asanuma-Reiko 2005, Marañez AI 2005, Pinto PJ 2003, Pongi A 2000, Targoff NL 2006, Allan PF 2006, Pandolkos S 2005, Josef R, 2003, Gerami P 2001, High WA 2003, por no cumplir o no referir en su descripción la serología para SAS, o por cursar con otra patología agregada diferente a la descrita del síndrome.

Cuadro Clínico.

Se ha descrito una triada caracterizada por: Miositis, Enfermedad pulmonar intersticial y afectación articular. Las manifestaciones clínicas principales del síndrome antisintetasa incluyen polimiositis o dermatomiositis, enfermedad intersticial difusa pulmonar, poliartritis de predominio en manos y dedos, fenómeno de Raynaud y lesiones cutáneas eritemato-violáceas hiperqueratósicas sobre zonas de articulación metacarpofalángicas e interfalángicas (manos de mecánico) 30%.^{8,13,19,23}

La inflamación muscular incluye debilidad, fatiga, dolor y atrofia con fibrosis del musculo, la instalación generalmente es aguda y afecta el musculo esquelético proximal. Los pacientes tienen dificultad para levantarse, pararse de una silla, o subir las escaleras.^{10,18,19,21}

La enfermedad Pulmonar intersticial en el síndrome antisintetasa es una de las manifestaciones más comunes, y es una causa importante de mortalidad. Los datos clínicos de la afección pulmonar tienen un amplio espectro clínico que van desde tos, dolor de pleurítico, disminución de la tolerancia al ejercicio, disnea de moderados a grandes esfuerzos, disnea en reposo y en algunos casos insuficiencia respiratoria aguda.^{18,19,21}

La progresión a la fibrosis difusa es la regla en ausencia de tratamiento y puede presentarse incluso en ausencia de datos clínicos de miositis.^{19,21,33}

La afección articular es variable e incluye artralgiás, sinovitis, artritis con o sin erosión de la cortical del hueso. En presencia de anticuerpos como el anti-Jo-1, puede existir artritis deformante, artropatía no erosiva con luxación de la articulación interfalángicas distal en especial de los pulgares, calcinosis cutánea.^{23,25,35,40}

La afección articular generalmente se manifiesta en pequeñas articulaciones, en muñecas, hombros y rodillas. Los pacientes que tienen artritis deformante, la duración de la patología es mayor respecto a aquellos que no tienen artritis deformante.^{8,23,25}

Tabla 3. Manifestaciones Clínicas del síndrome antisintetasa.

| | |
|-----------------------|--------|
| Miositis | 90% |
| Enfermedad | |
| Pulmonar intersticial | 50-70% |
| Poliartritis | 50-90% |
| Fenómeno Raynaud | 7-40% |
| Fiebre | 20% |
| Hiperqueratosis | 30-40% |
| (Manos de mecánico) | |

Maire I, Hatron PY, Hachulla E, Wallaert B. Pulmonary Involvement in polymyositis and in dermatomyositis. *J Rheumatol* 25: 1998; 1336-43.

Otras Manifestaciones clínicas: La presencia de hiperqueratosis en manos conocida como “manos de mecánico”, se presenta por un infiltrado en la dermis de linfocitos. Se ha descrito fenómeno de Raynaud, lupus “like” (fotosensibilidad), exantema maculopapular, pero el porcentaje de presentación oscila del 7% al 40% de los casos, sin ser patognomónico en la mayoría de ellos.^{23,27,35,45} La vasculitis de pequeños vasos han sido descritas en algunos casos, pero especialmente en adultos.³⁴ El daño cardiaco, renal (glomerulonefritis mesangio proliferativa) son otras manifestaciones poco frecuentes del síndrome antisintetasa.^{34,35,36}

Diagnostico de Laboratorio, Imagenología y Patología.

Placa de tórax: se observa un patrón intersticial, con tendencia a la fibrosis en algunas zonas, denominada en “vidrio despulido”.^{8,9,10,12,16,18,20,43}

Pruebas de función pulmonar. muestran un patrón restrictivo, y una capacidad pulmonar total que depende del grado de afectación al momento de la prueba, pero en general están disminuidas.²¹

La Tomografía computada de alta definición, muestra opacidades en imagen de vidrio despulido, irregularidades en las interfaces, consolidación de las vías aéreas, micronodulaciones del parénquima y un patrón en panal de abeja que es visto en la mayoría de las ocasiones.^{25,26,27,33,43}

Serología: el anticuerpo anti-Jo-1 es el ACAS más frecuente y fue el primero en describirse.^{28,29,33,34,37,39,40,41}

TABLA 2. Anticuerpos Antisintetasa descritos

| Nombre | Antígeno | Frecuencia (%) | Autor |
|-----------|------------|----------------|----------------------------------|
| Anti-Jo1 | Histidina | 15-30 | Nishikai y Reichlin ³ |
| Anti-PL7 | Treonina | 3-4 | Okada et al ¹⁵ |
| Anti-PL12 | Alanina | 3-4 | Bunn et al ¹⁶ |
| Anti-EJ | Glicina | < 2 | Hirakata et al ¹⁷ |
| Anti-OJ | Isoleucina | < 2 | Suwa et al ¹⁸ |
| Anti-KS | Asparagina | | Hirakata et al ¹⁹ |

Kaminski H, Santillan C, Wolfe G. Autoantibody testing in neuromuscular disorders, part II: neuromuscular junction, hyperexcitability, and muscle disorders. J Clin Neuromusc Dis 2000; 2: 96-105.

Los anticuerpo Anti PL-12 son los mas comunes encontrados, hasta en el 60%, seguido de los Anti-Jo-1 y Anti-OJ en un 20% respectivamente. Sin embargo en los casos revisados, el Anti JO-1 esta presente hasta en un 95% de los pacientes diagnosticados como Síndrome Antisintetasa.^{45,46,47,48}

En la electromiografía se puede observar cambios severos que incluyen amplitudes disminuidas, potenciales cortos polifásicos, fibrilaciones espontaneas, puntas positivos durante el reposo, descargas repetitivas y de alta frecuencia así como irritabilidad, que son propias de cualquier miositis.²²

Las enzimas en suero como lo son la creatinfosfocinasa, aldolasa, alanino aminotransferasa, aspartato aminotransferasa y la deshidrogenasa láctica están elevadas.^{44,49}

La biopsia muscular se requiere para confirmar el diagnóstico de miositis, y también para excluir otras enfermedades. En el caso de la Polimiositis, la biopsia revela un infiltrado inflamatorio incluso de los fascículos, así como fibras musculares necróticas.^{44,49}

Biopsia Pulmonar: los hallazgos pueden ser de una neumonía organizada con bronquiolitis obliterante o neumonía intersticial con o sin daño alveolar difuso, en la afección intersticial el pronostico es desfavorable.^{38,44,49}

Diagnostico Diferencial.

El diagnóstico diferencial debe incluir a todas las enfermedades que expresan afección sistémica, pulmonar asociada con compromiso del sistema musculo esquelético.
10,13,14,15,18

La esclerodermia sistémica, los síndromes de sobreposición y otros grupos de polimiositis/dermatomiositis pueden semejar un cuadro clínico similar.²¹

Cuando la enfermedad se expresa con polimiositis, se debe diferenciar de otras causas de debilidad muscular como: parálisis hipokalemica familiar, deficiencias de la cadena respiratoria y fosforilación oxidativa, la deficiencia de canitin-palmitoil transferasa; miastenia gravis y el síndrome de Guillan-Barre; las distrofias musculares e infecciones como la Influenza, toxoplasmosis y el virus de inmunodeficiencia humana VIH.^{25,27}

Diagnóstico Diferencial

| |
|---|
| Enfermedades del tejido Conectivo |
| Lupus eritematoso sistémico |
| Dermatomiositis |
| Polimiositis |
| Esclerodermia |
| Síndrome de Sjögren primario |
| Artritis reumatoide |
| Fármacos (amiodarona, nitrofurantoína) |
| Neumonitis por hipersensibilidad |
| Neumonías de «lenta resolución |
| Medicamentos(metrotexate, Penicilamina, sales de oro) |

Tratamiento y Pronóstico.

El manejo debe ser integral y multidisciplinario, cuyo objeto sea mejorar la capacidad pulmonar, evitar la progresión del daño y mejorar la calidad de vida.^{45,51,52}

La prednisona a dosis de 1mg/kg/día es el medicamento de elección.^{13,14,15,16,57} La ciclofosfamida administrada mensualmente vía intravenosa a dosis de 1gr/m²sc o 2.5mg/kg/día, es efectiva cuando la afección pulmonar intersticial es inminente.^{51,53,57}

La Azatioprina en dosis de 2.5mg/kg/día, el metrotexate a 0.3mg/kg/semana, y la ciclosporina a 3mg/kg/día, pueden utilizarse en los casos leves o moderados.^{54,55,56}

No existen estudios clínicos controlados en niños que nos demuestren si es mejor la monoterapia o la combinación de varios medicamentos para el control del SAS.⁵⁷

La inmunoglobulina Intravenosa, ha demostrado en ensayos clínicos controlados en adultos, ser efectiva en las dermatomiositis resistentes a esteroides, mejorando la debilidad, fatiga muscular, y el exantema e incluso la elasticidad muscular; sin embargo aun faltan estudios clínicos que corroboren dicha eficacia en los niños.⁵⁷

Otras alternativas como el rituximab, utilizado en artritis reumatoide, puede mejorar los síntomas sin embargo también puede exacerbar el cuadro, y existen algunos estudios que reportan como factor desencadenante de la enfermedad pulmonar intersticial el uso de dicho medicamento.⁵⁴

La utilización de tacrolimus ha sido probado en pacientes adultos durante periodos de 3 meses, con dermatomiositis resistentes al tratamiento, y algunas de ellas presentaban Anti Jo-1 con enfermedad intersticial con buenos resultados, sin embargo no existen reportes ni dosificación para los niños.^{52,55,56}

La rehabilitación física y el reposo relativo, es de suma importancia para evitar la incapacidad motriz, y mejorar la fuerza muscular.

Presentación del caso clínico.

Femenino de 6 años de edad, procedente del estado de Guanajuato, de medio socioeconómico bajo. Inicia padecimiento dos años antes de su ingreso con dolor abdominal, fiebre, síndrome artrítico, debilidad muscular progresiva, fenómeno de Raynaud, mialgias y lesiones cutáneas. Recibió en lugar de origen tratamiento con prednisona a 4 mg/Kg/día durante 2 años. En la exploración física destacaba aspecto Cushinoide +++, eritema en heliotropo en región malar, disminución de la fuerza de músculos proximales, de la cintura escapular y pélvica. Lesiones cutáneas eritemato-violáceas hiperqueratósicas sobre zonas de articulación metacarpofalángicas e interfalángicas (manos de mecánico) con deformidad ósea y vasculitis distal, además de dedos en palillos de tambor; en muñecas y articulaciones interfalángicas proximales, limitación a los arcos de movilidad. En articulaciones metacarpofalángicas tenía placas escamosas (Pápulas de Gottron). Mostraba polipnea, sibilancias espiratorias bilaterales. precordio con soplo sistólico grado II-VI, en tercer espacio intercostal.

Entre las pruebas complementarias destacaban enzimas musculares elevadas: CPK 4530 u.i/mL: TGO,240 u,i./mL; tgp,116u.i/mL biometría hemática normal. Inmunológicos Ac anti jo-1 142 un, Ac anti RNP 22, Factor reumatoide 29.9 ui/mL, Ac ENA 6 81 un, C3 66.5 mg/dl, C4 < 5.73 mg/dl, Electromiografía con patrón miopático. Ecocardiograma que reporta corazón estructuralmente sano con FE 60%. Biopsia muscular de cuádriceps derecho con inflamación intersticial linfocítica leve, atrofia perifascicular focal, alteraciones compatibles con polimiositis.

Radiografía de tórax: Presencia de intersticio pulmonar con datos sugestivos de fibrosis pulmonar. Serie esófago-gastro-duodenal, disminución de la motilidad. Pruebas de función respiratoria: de calidad B, pruebas basales con sugerencias de patrón restrictivo grave con FEVI 28.6% del predicho secundario disminución de todos lo volúmenes pulmonares.

Durante su estancia hospitalaria incremento de dificultad respiratoria clínica y radiográficamente datos de neumonía, por lo cual se inicio manejo antimicrobiano, con pobre respuesta clínica, por el antecedente del inmunosupresión farmacológica se inicio

el protocolo para descartar tuberculosis pulmonar y manejo antifímico. Con estos datos realizamos diagnóstico clínico dermatomiositis/ síndrome antisintetasa.

Su evolución médica fue tórpida con deterioro significativo, se ingreso a la unidad de cuidados intensivos bajo apoyo ventilatorio con estancia de 15 días, recibió dentro de los múltiples manejos terapéuticos vancomicina, ciprofloxacino, meropenem, anfotericina. Se decidió iniciar manejo con bolos de metilprednisolona 30mg/Kg peso día 3 bolos, se continuó con prednisona 1 mg/Kg peso día. Continuó con presencia de fiebre ininterrumpida, por lo cual se inició manejo con ciclofosfamida 500 mg./m² día y se continuó manejo con prednisona a 1 mg./Kg. Día.

Presentó mejoría de sus condiciones generales, la fiebre remitió al segundo bolo de metilprednisolona, sus condiciones ventilatorias estables sin necesidad de oxígeno suplementario.

Actualmente persiste con tos seca no cianozante ni emetizante, realiza sus labores cotidianas, y recibe prednisona 0.5mg/kgdo, ciclofosfamida 600mg/m²sc y gamaglobulina humana intravenosa 1gr/kg/dosis mensual.

Discusión y Conclusión.

El síndrome antisintetasa en una patología descrita en población adulta en promedio de edad 45-60 años, predomina en el sexo femenino, cuya características diagnósticas en una miositis-polimiositis con afección pulmonar intersticial y presencia de anticuerpos aminoacil RNAt del cual el Anti Jo-1 es el mas frecuente, seguido de Anti-PI7, Anti PL 12 y Anti EJ.

El cuadro clínico del caso es semejante a lo descrito en la literatura, es decir con disnea progresiva, fiebre, artralgias en manos y dedos, con hiperqueratosis en manos (Manos de mecánico).

Se han utilizado numerosos tratamientos inmunosupresores con eficacia diversa (azatioprina, metrotexato, ciclofosfamida y tacrolimus) e incluso se ha probado la inmunoglobulina intravenosa como tratamiento de segunda línea. En el caso de la ciclofosfamida y tacrolimus se ha comprobado su eficacia en algunos estudios.

Elegimos en uso de ciclofosfamida y gammaglobulina intravenosa ante la mala evolución de la enfermedad pulmonar, prescindiendo del uso de metrotexate ante una eventual toxicidad pulmonar. La respuesta después de los ciclos de terapia inmunosupresora fue claramente positiva, con rápida mejoría que ha permitido mantener dosis mínimas de corticoterapia en descenso.

El presente es uno de los primeros casos descritos en la literatura SAS o anti Jo-1 en un paciente pediátrico con fibrosis pulmonar idiopática y miopatía inflamatoria como diagnóstico de base, cuya asociación con dermatomiositis estuvo claramente documentada. No es raro encontrar en la literatura fibrosis pulmonar idiopática cuyo origen puede ser explicado por fenómenos inmunológicos, en este caso por el SAS. Por lo anterior el pediatra debe pensar SAS ante pacientes con la sintomatología antes señalada e instaurar la terapéutica inmunosupresora tratando de evitar la progresión de la afectación pulmonar.

Imágenes.



Fig.1. Eritema Heliotropo en Síndrome antisintetasa.



Fig.2. Hiperqueratosis Palmar (manos de mecánico)

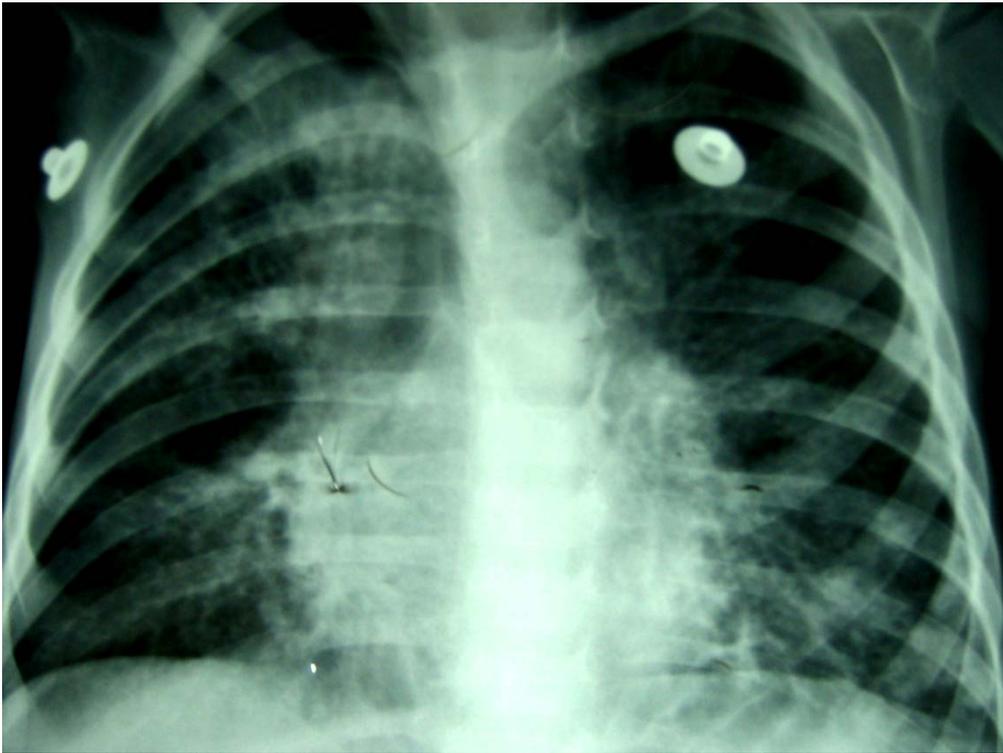


FIG.3. Placa de tórax, evidenciando la fibrosis bronquioalveolar en el SAS



FIG.4. TAC de alta definición donde se observa la afección pulmonar en SAS.

CUADROS Y ANEXOS

| SINDROME ANTISINTETASA (REVISION DE LA LITERATURA) | | | | |
|--|----------------------------|----|------|------------|
| CUADRO DE ARTICULOS EN LA LITERATURA NACIONAL E INTERNACIONAL POR | | | | |
| TIPO DE ESTUDIO, NO. DE PACIENTES, EDAD Y SEXO | | | | |
| Späth M, Schröder M, Schlotter-Weigel B, Walter MC, Hautmann H, Leinsinger G. | reporte de caso | 12 | 43.5 | 7 Fem 5 M |
| Brülhart L, Waldburger JM, Gabay M. | reporte de caso | 1 | 57 | Fem |
| Wilkes RM, Sereika MS, Fertig N, Lucas MR, Oddis VC | Serie de casos | 98 | 54 | Masc |
| Bachmeyer C, Leblond T, Lacert A, Cadranel J | reporte de caso | 7 | 48.5 | 4 Fem 3 M |
| Callaghan SO, Labrador-Horrillo H, Solans-Laque c, Simeon-Aznar N, Martínez X, Vilardell TM. | Serie de casos | 88 | 49 | 62 F, 26 M |
| Gelpi C, Kanterewicz E, Gratacos J, Targoff IN, Rodríguez-Sánchez J | reporte de caso | 1 | 66 | Fem |
| Marañés AI, López GY, García PA, Miguélez MM, Abella VM, Bethencourt FM | reporte de caso | 1 | 35 | Masc |
| Török LK, Dankó G, Cserni G, Szűcs M. | reporte de caso | 1 | 56 | Fem |
| Delbrel X, Schaefferbeke T, Lifermann F, Dehais J | reporte de caso | 3 | 48 | Fem |
| Handa T, Nagai S, Kawabata D, Nagao T, Takemura M, Kitaichi M, Izumi T, Mimori T, Mishima M. | reporte de caso | 1 | 44 | Masc |
| Legout L, Fauchais AL, Hachulla E, Queyrel V, Michon-Pasturel U, Lambert M | reporte de caso | 5 | 60 | 3 F, 2M |
| Climent-Albaladejo C, Saiz-Cuenca E, Rosique-Roman J, Caballero RJ, Galvez MJ | reporte de caso | 1 | 66 | Masc |
| La-Corte AR, Mo Naco AL, Locaputo F, Dolzani FT | Prospectivo, Observacional | 21 | 46.5 | 12 F, 9 M |
| Climent-Albaladejo A, Saiz-Cuenca E, Rosique-Roman J, Caballero-Rodríguez J. | reporte de caso | 1 | 66 | Fem |
| Ramos-López JD, Alvarado N, Tello VAE, Hernández VM, Berrón R. | reporte de caso | 1 | 13 | Fem |
| Villalobos RS, López-Campos Bodineau JL, Rodríguez-Becerra. | Serie de casos | 6 | 29 | 21 F, 8 M |

SINDROME ANTISINTETASA (REVISION DE LA LITERATURA)

CUADRO CLINICO

| | |
|---|--|
| Török LK, Dankó G Csemi G Szűcs M. | Reynaud, artritis, astenia, fiebre, tos productiva (1/3) y seca (2/3) |
| Sotiris CP, Fotini CS, Panayiotis V, Tzelepis GE | Hiperqueratoris palmar, tos, disnea, crepitos basales. Fiebre |
| Selva AJ, Grau JM, De-Caralt T. | Tos seca, Hiperqueratosis, fiebre 38.2, disnea progresiva |
| Jankowska M, Butto B, Dóbska JA, Rutkowski B | Disnea, fiebre. Tos seca, disnea progresiva, |
| Späth M, Schröder M, Schlotter-Weigel B, Walter MC. | Mialgias (7/12), Artralgia (11/12), disnea (12), hiperqueratosis(3/7) |
| Bruhart L, Waldburger JM, Gabay M. | Artralgias, sinovitis, Hiperqueratosis de manos, debilidad muscular |
| Wilkes RM, Sereika MS, Fertig N, Lucas MR, Oddis VC | No referido |
| Bachmeyer C, Leblond T, Lacert A, Cadranet J | Disnea (4/7), Tos(3/7), Artralgias, Hiperqueratoris manos (2/7) Raynaud (1/7) Fiebre (1/7), crepitantes |
| Callaghan SC, Labrador-Horrillo H, Solans-Laquet, Simeon-Aznar N. | Tos, Reynaud, artritis de manos, Hiperqueratosis |
| Gelpi C, Karterewicz E, Gratacos J, Targoff IN, Rodríguez-Sánchez J | Tos seca, Disnea, Artralgias en manos, tenosinovitis, estertores crepitantes |
| Marañés AI, López GY, García PA, Miguélez MM, Abella VM. | Tos seca, disnea progresiva, artralgias en manos, gottron nudillos y codos, estertores crepitantes bibasales |
| Török LK, Dankó G Csemi G Szűcs M. | Tos seca, disnea progresiva, artralgias en manos, gottron nudillos y codos, estertores crepitantes bibasales |
| Delbrel X, Schaeverbeke T, Lifermann F, Dehais J | Tos seca. Artritis deformante de manos, fiebre, Raynaud |
| Handa T, Nagai S, Kawatata D, Nagao T, Takemura M, Kitaichi M. | Tos seca, disnea progresiva, Raynaud, artralgias en manos, gottron nudillos y codos, estertores crepitantes bibasales, |
| Legout L, Fauchais AL, Hachulla E, Queyrel V, Michon-Pasturel U. | Tos seca, disnea progresiva, Hiperqueratosis en manos, Raynaud, artralgias en manos, estertores crepitantes bibasales, Púrpura |
| Climent-Albaladejo C, Saiz-Cuenca E, Rosique-Roman J. | Tos seca, disnea progresiva, Hiperqueratosis en manos, Raynaud, artralgias en manos, estertores crepitantes bibasales, Gottron |
| La-Corte AR, Mo Naco AL, Locaputo F, Dolzani FT | Tos seca, Disnea, Artralgias en manos(53%), debilidad muscular (76.1%), estertores crepitantes bibasales (76.1), Hiperqueratosis en manos (28.5%), Raynaud (9.5%) |
| Climent-Albaladejo A, Saiz-Cuenca E, Rosique-Roman J. | Tos seca, disnea, artralgias, hiperqueratosis, Raynaud, debilidad muscular proximal |
| Ramos-López JD, Alvarado N, Tello VAE, Hernández VM, Berrón R. | Fatiga progresiva, crepitantes bilaterales de predominio basal |
| Villalobos RS, López-Campos Bodineau JL, Rodríguez Becerra | Tos seca (90%), disnea (89%) manos de mecanico (30%), Raynaud(13%), bilaterales (99%) Poliartritis manos(98%), crepitantes bilaterales (99%) |

SINDROME ANTISINTETASA (REVISION DE LA LITERATURA)

DIAGNÒSTICO DE LABORATORIO (SEROLÒGICO) E IMAGEN

| <i>AUTOR</i> | <i>SEROLOGÍA</i> | <i>IMAGEN</i> |
|--|---|--|
| Török LK, Dankó G Csérni G Szűcs M. | Anti Jo-1, VSG alta, CPK alta | Rx Infiltrados intersticiales bilaterales, TAC con datos de "alveolitis fibrosante" |
| Sotiris CP, Fotini CS, Panayotis V, Tzelepis GE | Anti Jo-1, VSG alta | Rx Infiltrados intersticial bibasal, TAC pulmonar fibrosis parenquimatoosa pred.basal (vidrio despulido) |
| Selva AJ, Grau JM, De-Caralt T. | Anti Jo-1, VSG alta | Rx Infiltrados intersticial bibasal (imagen de vidrio despulido) TAC pulmonar fibrosis parenquimatoosa pred.basal |
| Jankowska M, Butto B, Dóbeka JA, Rutkowski B | Anti Jo-1, ANA patron moteado | Rx Infiltrados intersticial bibasal y derrame pleural (imagen de vidrio despulido) TAC pulmonar fibrosis parenquimatoosa pred.basal |
| Späth M, Schröder M, Schlotter-Weigel B, Walter MC, Hautmann H. | Anti Jo-1 | Imagen en panel de abeja, TAC con fibrosis |
| Bruhant L, Waldburger JM, Gabay M. | Anti JO-1, Anti Ro | Rx infiltrados bilaterales intersticiales difusos, fibrosis intersticial |
| Wilkes RM, Sereika MS, Fertig N, Lucas MR, Oddis VC | Anti Jo-1, PL-12 PL-7 | No referida |
| Bachmeyer C, Leblond T, Lacert A, Cadranet J | Anti Jo-1 | Rx Infiltrados bibasales, TAC con fibrosis difusa |
| Callaghan SO, Labrador-Horrillo H, Solans-Laqué c, Simeon-Aznar N. | Anti Jo-1(80%) Anti Ro52 (1%), Anti Ro60 (2%) | Rx Infiltrados, TAC fibrosis |
| Gelpi C, Kanterewicz E, Gratacos J, Targoff IN, Rodriguez-Sanchez J | Anti Jo-1, ANA 1:50, Anti SM, CPK y LDH alt | Rx infiltrados intersticial bibasal |
| Marañés AI, López GY, García PA, Miguélez MM, Abella VM. | Anti Jo-1, VSG alta | Rx Infiltrados intersticial bilateral |
| Török LK, Dankó G Csérni G Szűcs M. | Anti Jo-1, AntiPM SCL, ANA +, PCR alta | Rx Infiltrados, TAC fibrosis |
| Delbrel X, Schaeverbeke T, Lifermann F, Dehais J | Anti Jo-1, ANA +, CPK | Rx infiltrados bilaterales intersticiales difusos, fibrosis intersticial |
| Handa T, Nagai S, Kawabata D, Nagao T, Takemura M, Kitaichi M. | Anti Jo-1, Anti PL-12 | Rx Infiltrados intersticial (vidrio despulido) |
| Legout L, Fauchais AL, Hachulla E, Queyre V, Michon-Pasturel U. | Anti Jo-1 | Rx Infiltrados intersticiales, TAC con fibrosis intersticial |
| Climent-Albaladejo C, Saiz-Cuenca E, Rosique-Roman J, Cabalero RJ. | Anti Jo-1, ANA | Rx Infiltrados intersticiales, RM con fibrosis intersticial |
| La-Corte AR, Mo Naco AL, Lccaputo F, Dolzani FT | Anti Jo-1, ANA | Rx Infiltrados intersticiales, TAC con fibrosis intersticial |
| Climent-Albaladejo A, Saiz-Cuenca E, Rosique-Roman J. | Anti Jo-1 | Rx Infiltrados intersticiales, TAC con fibrosis intersticial, IRM daño alveolar e intersticial |
| Ramcs-López JD, Alvarado N, Tello VAE, Hernández VM, Berrón R. | Anti Jo-1 ENA-6, ANA patron moteado | Rx infiltrado intersticial difuso bilateral de predominio izquierdo |
| | Linfopenia y Poliglobulia | TAC pulmonar con fibrosis inespecifica y condensacion basal izquierda |
| Villalobos RS, López-Campos Bodineau JL, Rodríguez Becerra. Síndrome | Anti Jo-1, ANA patron moteado | Rx con infiltrados intersticiales bilaterales, TAC fibrosis bronquialveolar |

SINDROME ANTISINTETASA (REVISION DE LA LITERATURA)**TRATAMIENTO Y EVOLUCION DE PACIENTES**

| AUTOR | TX | Evolucion |
|--|---|--|
| Török LK, Dankó G Cserni G Szűcs M. | Prednisona, CFM | Persiste con disnea moderados esfuerzos |
| Sotiris CP, Fotini CS, Panayiotis V, Tzelepis GE | Prednisona, GGIV | Exacerbaciones esporádicas |
| Selva AJ, Grau JM, De-Caralt T. | Prednisona | Exacerbaciones esporádicas |
| Jankowska M, Butto B, Dóbska JA, Rutkowski B | Metilprednisolona, CFM, PDN | Asintomática |
| Späth M, Schröder M, Schlotter-Weigel B, Walter MC, Hautmann H. | Prednisona, GGIV, MTX, CFM, Azatioprina | 1 fallecido por Insuf Resp, persistieron con disnea (3/12) a los 6 meses. Resto de pacientes asintomáticos |
| Brülhart L, Waldburger JM, Gabay M. | Rituximab | Asintomático |
| Wilkes RM, Sereika MS, Fertig N, Lucas MR, Oddis VC | Tacrolimus | Asintomático |
| Bachmeyer C, Leblond T, Lacert A, Cadranel J | Pdn, Azatioprina, CFM | Buena |
| Callaghan SO, Labrador-Horrillo H, Solans-Laqué c, Simeon-Aznar N. | pdn, Azatioprina, CFM | Persiste con disnea, y tos seca |
| Gelpi C, Kanterewicz E, Gratacos J, Targoff IN, Rodríguez-Sánchez J | Pdn, Azatioprina | Asintomática |
| Marañés AI, López GY, García PA, Miguélez MM, Abella VM. | MPD y CFM | Asintomático |
| Török LK, Dankó G Cserni G Szűcs M. | MPD tabs | Persiste con debilidad muscular |
| Delbrel X, Schaevebeke T, Lifermann F, Dehais J | Prednisona, Prednisolona | Debilidad muscular |
| Handa T, Nagai S, Kawabata D, Nagao T, Takemura M, Kitaichi M. | Prednisolona y Azatioprina | Fallecido |
| Legout L, Fauchais AL, Hachulla E, Queyrel V, Michon-Pasturel U. | PDN, solo uno Azatioprina | Asintomático |
| Climent-Albaladejo C, Saiz-Cuenca E Rosique-Roman J, Caballero RJ. | PDN y cloroquina | Persiste con disnea moderados esfuerzos |
| La-Corte AR, Mo Naco AL, Locaputo F, Dolzani FT | PDN, CFM | 2 fallecidos, 3 disnea |
| Climent-Albaladejo A, Saiz-Cuenca E, Rosique-Roman J. | PDN | Persiste debilidad |
| Ramos-López JD, Alvarado N, Tello VAE, Hernández VM, Berrón R | PDN, CFM | Disnea de moderados esfuerzo, depende 02 |
| Villalobos RS, López-Campos Bodineau JL, Rodríguez Becerra. Síndrome | PDN, CFM | Disnea de moderados esfuerzo |

BIBLIOGRAFIA

1. Cassidy JT, Petty RE. Juvenile dermatomyositis in: Textbook of Pediatric Rheumatology. 3rd Ed. Philadelphia Saunders 1995: 323-364
2. Targoff IN, Clinical aspects and aminoacyl-tRNA (other than histidil) synthetase autoantibodies. Peter JB, Shoenfeld Y. Autoantibodies, Elsevier Science, 1996. P 36-46
3. Imbert-Masseau A, Hamidou M, Agard C, Grolleau JY, Chérin P. Antisynthetase syndrome. Joint Bone Spine 2003; 70 (3): 161-8. Review.
4. Maddison PJ. Aminoacyl-tRNA histidil (Jo-1) synthetase autoantibodies. Peter JB, Shoenfeld Y, editors. Autoantibodies. Elsevier Science, 1996. p. 31-5.
5. Yazici Y, Kagen LJ. Clinical presentation of the idiopathic inflammatory myopathies. Rheum Dis Clin N Am 2002; 28: 823-32.
6. Hirakata M Humoral aspects of polymyositis/dermatomyositis. Mod Rheumatol (2000) 10:199–206
7. Andrade-Ortega L, Irazoque-Palazuelos F. Características de las miopatías inflamatorias idiopáticas en la población mexicana. An Med Asoc Med Hosp ABC 1999; 44 (4): 153-158
8. Pachman L.M. Inflammatory myopathy in children. Rheum.Dis.Clin. Nort.Am 1994;20 (4). 919-942
9. Tzioufas AG, Antisynthetase Syndrome. Orphanet encyclopedia. 2001: 112-120.
10. Selim MA, Shea CR. Dermatopathologic Manifestations of Rheumatologic Diseases. Pathology Case Reviews . 2004; 9(2): 66-75.
11. Strange C, Highland KB. Interstitial lung disease in the patient who has connective tissue disease. Clin Chest Med, 2004; 25: 549– 559
12. Hassan BA, Fathi M, Dastmalchi M, Lundberg IE, Padyukov L. Genetically determined imbalance between serum levels of tumour necrosis factor (TNF) and interleukin (IL)-10 is associated with anti-Jo-1 and anti-Ro52 autoantibodies in patients with poly- and dermatomyositis. Journal of Autoimmunity 2006; 27: 62-68
13. Friedman WA, Targoff NI, Arnett CF. Interstitial Lung Disease With Autoantibodies Against Aminoacyl-tRNA Synthetases in the Absence of Clinically Apparent Myositis. Seminars in Arthritis and Rheumatism, 1996;, 26(1):459-467.

14. Legout L, Fauchais AL, Hachulla E, Queyrel V, Michon-Pasturel U, Lambert M, Le syndrome des anti-synthétases : un sous-groupe des myopathies inflammatoires à ne pas méconnaître. *Rev Méd Interne* 2002 ; 23 : 273-82.
15. Climent-Albaladejo C, Saiz-Cuenca E, Rosique-Roman J, Caballero RJ, Galvez MJ. Dermatomyositis sine myositis and antisynthetase syndrome. *Joint Bone Spine* 2002 ; 69 : 72-5.
16. Masseur IA, Hamidou M, Agard C, Grolleau YJ, Chérin P. Antisynthetase syndrome. *Revue du rhumatisme* 70 (2003) 363–370
17. Climent-Albaladejo A, Saiz-Cuenca E, Rosique-Roman J, Caballero-Rodriguez J. Dermatomyositis with finally Antisynthetase syndrome. *Rev Rhum* 2002 ; 69(0) : 80-83.
18. Troyanov Y, Targoff NI, Tremblay LJ, Goulet RJ, Raymond Y, Sene LJ. Novel Classification of Idiopathic Inflammatory Myopathies Based on Overlap Syndrome Features and Autoantibodies. *Medicine* ,2005; 84(4):235-249
19. La-Corte AR, Monaco AL, Locaputof, Dolzani FT. In patients with antisynthetase syndrome the occurrence of anti-Ro/SSA antibodies causes a more severe interstitial lung disease. *Autoimmunity*, May 2006; 39(3): 249–253.
20. Villalobos RS, López-Campos Bodineau JL, Rodríguez Becerra. Síndrome antisintetasas y afección pulmonar intersticial, Descripción de 6 casos. *Arch Bronconeumol* 2002;38(10): 495-498
21. Marguerie C, Bunn CC, Beynon HL, Bernstein RM, Hughes JM, So AK. Polymyositis, pulmonary fibrosis and autoantibodies to aminoacyl-tRNA synthetase enzymes. *Q J Med* 1990; 77: 1019-38.
22. Wasicek CA, Reichlin M, Montes M, Raghu G. Polymyositis and interstitial lung disease in a patient with anti-Jo1 prototype. *Am J Med* 1984; 76: 538-44.
23. Kaminski H, Santillan C, Wolfe G. Autoantibody testing in neuromuscular disorders, part II: neuromuscular junction, hyperexcitability, and muscle disorders. *J Clin Neuromusc Dis* 2000; 2: 96-105.
24. Taggart AJ, Finch MB, Courtney PA, Gormley GJ. Anti Jo-1 myositis: “mechanic’s hands” and interstitial lung disease. *Ulster Med J*. 2002;71:68-71.
25. Reichlin M, Arnett Jr FC, Multiplicity of antibodies in myositis sera. *Arthritis Rheum* 1984; 27: 1150-6.

26. Villalobos RS, López-Campos Bodineau JL, Rodríguez Becerra. Síndrome antisintetasa y afección pulmonary intersticial. Descripción de 6 casos. Arch Bronconeumol 2002; 38 (10): 495-8.
27. Friedman AW, Targoff IN, Arnett FC. Interstitial lung disease with autoantibodies against aminoacyl-tRNA synthetases in the absence of clinically apparent myositis. Semin Arthritis Reum 1996; 26: 459-67.
28. Bachmeyer C, Leblond T, Lacert A, Cadranel J. 'Mechanic's hands': a misleading cutaneous sign of the antisynthetase syndrome. British Journal of Dermatology 2007 156, pp163–201
29. Garcia-Lozano Jr, Gonzalez Em, Rodriguez J, Rodriguez Sj, Targoff N. Detection of anti-PL-12 autoantibodies by ELISA using a recombinant antigen; study of the immunoreactive region. Clin Exp Immunol 1998; 114:161–165
30. Garlepp MJ, Mastaglia FL. Autoantibodies in Inflammatory Myopathies. Am J Med Sci, 2000;319(4): 227-233
31. Marañés AI, López GY, García PA, Miguélez MM, Abella VM, Bethencourt FM. Síndrome antisintetasa sin afectación miosítica a propósito de un caso. Ann. Med. Interna, 2005; 22,(4), 182-184
32. Crestani B. The respiratory system in connective tissue disorders. Allergy 2005; 60: 715–734
33. Ramos-López JD, Alvarado N, Tello VAE, Hernández VM, Berrón R Síndrome Antisintetasa, (ANTI-JO1) Presentacion de un caso clínico. Alergia, Asma e Inmunol Ped. 2001; 10(3) 114-115.
34. Gelpi C, Kanterewicz E, Gratacos J, Targoff IN, Rodriguez-Sanchez J. Coexistence of Two Antisynthetases in a Patient with the Antisynthetase Syndrome. Arthritis Rheum, 1996; 39(4):692-697
35. Dourmishev LA, Schwartz RA. Dermatomyositis: cutaneous manifestations of its variants *International Journal of Dermatology* 202; 41:, 625–630
36. Török LK, Dankó G Cserni G Szûcs M. PM-SCL autoantibody positive scleroderma with polymyositial (mechanic's hand: clinical aid in the diagnosis). *JEADV*, 2004; 18: 356–359
37. Handa T, Nagai S, Kawabata D, Nagao T, Takemura M, Kitaichi M, Izumi T, Mimori T, Mishima M. Long-term Clinical Course of a Patient with Anti PL-12 Antibody Accompanied by Interstitial Pneumonia and Severe Pulmonary Hypertension. *Int Med*, 2005; 44(4):319-325

38. Sauty A, Rochat OD, Hamacher J, Kurt AM, Dayer JM, Nicod LP. Pulmonary fibrosis with predominant CD8 lymphocytic alveolitis and anti-Jo-1 antibodies. *Eur Respir J* 1997; 10: 2907–2912
39. Hirakata M, Suwa A, Takada T, Sato T, Nagai S, Genth E, Song WE. Clinical and Immunogenetic Features of Patients With Autoantibodies to Asparaginyl–Transfer RNA Synthetase. *Arthritis & Rheumatism* , 2007;56(4):1295–1303
40. Targoff IN, Arnett FC. Clinical manifestations in patients with antibody to PL-12 antigen (alanyl-tRNA synthetase). *Am J Med* 1990; 88: 241- 51.
41. Climent-Albadalejo A, Saiz-Cuenca E, Rosique-Román J, Caballero-Rodríguez J, Gálvez-Muñoz J. Dermatomyositis sine myositis and antisynthetase síndrome. *Joint Bone Spine* 2002; 69: 72-5.
42. Sontheimer RD. Cutaneous features of classic dermatomyositis and amyopathic dermatomyositis. *Curr Opin Rheumatol* 1999; 11: 475-82.
43. Sotiris CP, Fotini CS, Panayiotis V, Tzelepis GE. Interstitial lung disease in a patient with antisynthetase syndrome and no myositis. *Clin Rheumatol* (2007) 26: 108–111
44. Bielsa MI. Manifestaciones cutáneas de las miopatías inflamatorias idiopáticas *Piel*. 2005;20(1):22-7.
45. Späth M, Schröder M, Schlotter-Weigel B, Walter MC, Hautmann H, Leinsinger G. The long-term outcome of anti-Jo-1-positive inflammatory myopathies. *J Neurol* (2004) 251 : 859–864
46. Callaghan So, Labrador-Horrillo H, Solans-Laqué C, Simeon-Aznar N, Martinez X Vilardell Tm. Myositis-Specific And Myositis-Associated Antibodies In A Series Of Eighty-Eight Mediterranean Patients With Idiopathic Inflammatory Myopathy *Arthritis & Rheumatism* , 2006; 55(5): 791–798
47. Yamasaki Y, Yamada H, Nozaki T, Akaogi J, Nichols C, Lyons R, Chin L A, Reeves WH, Satoh M. Unusually High Frequency of Autoantibodies to PL-7 Associated With Milder Muscle Disease in Japanese Patients With Polymyositis/Dermatomyositis. *Arthritis & Rheumatism* 2006; 54(6): 2004–2009
48. Rutjes Sa, Vree Et, Jongen P, Van-Deen Hg, Prugin Gj, Anti Ro-52, Frequently Co-Occur With Anti-Jo1 In Sera Fron Patients With Inflammatory Myopathy. *Clin Exp Immunol* 1997;109: 32-40

49. Delbrel X, Schaeffer T, Lifermann F, Dehais J. Arthropathy associated with anti-Jo-1 antibody. *Rev Rhum*, 2001; 68: 264-7.
50. Sordet C, Goetz J, Sibilia J. Contribution of autoantibodies to the diagnosis and nosology of inflammatory muscle disease. *Revue du Rhumatisme* 73 (2006) 1301–1310.
51. Al-Janadi M, Smith CD, Karsh J. Cyclophosphamide treatment of interstitial pulmonary fibrosis in polymyositis/dermatomyositis. *J Rheumatol* 1989; 16: 1592-6.
52. Oddis CV, Sciurba FC, Elmagd KA, Starzl TE. Tacrolimus in refractory polymyositis with interstitial lung disease. *Lancet* 1999; 353: 1762-3.
53. Bombardieri S, Hughes GR, Neri R. Cyclophosphamide in severe polymyositis. *Lancet* 1989; 1: 1138.
54. Brulhart L, Waldburger JM, Gabay M. Rituximab in the treatment of antisynthetase syndrome. *Ann Rheum Dis* 2006;65:974–975.
55. Wilkes RM, Sereika MS, Fertig N, Lucas MR, Oddis VC. Treatment of Antisynthetase-Associated Interstitial Lung Disease With Tacrolimus. *ARTHRITIS & RHEUMATISM* Vol. 52, No. 8, August 2005, pp 2439–2446
56. Yoon KH, Successful usage of tacrolimus (FK506) in resistant/relapsed rheumatic diseases. *Journal of Rheumatology* 2004; 7: 44–48
57. Di-Martino SJ, Kagen LJ. Newer Therapeutic Approaches: Inflammatory Muscle Disorders. *Rheum Dis Clin N Am*, 2006;32: 121–128.