

Odjel za reumatologiju i kliničku imunologiju ♦ Klinika za internu medicinu  
Klinički bolnički centar Rijeka ♦ Krešimirova 42 ♦ 51000 Rijeka

## ANTI-SINTETAZA SINDROM ANTI-SYNTHEASE SYNDROME

Srđan Novak

### Sažetak

Anti-sintetaza sindrom obuhvaća skupinu idiopatskih upalnih miozitisisa uz karakteristično serološko obilježje - protutijela na aminoacil tRNA sintetazu (ARS). U kliničkoj slici takvih bolesnika javlja se miozitis i/ili intersticijska bolest pluća (IBP) i/ili artritis i/ili povišena temperatura i/ili Raynaudov sindrom te ponekad i karakteristični izgled ruku tzv. mehaničarske ruke. Miozitis u takvih bolesnika može biti prikriiven a nekad i potpuno odsutan dok je IBP glavni uzrok morbiditeta i determi-

nira prognozu bolesti. Do danas je opisano osam različitih anti-sintetaza protutijela a najčešća su anti-histidil tRNA protutijela. Bolesnici s drugim anti-ARS protutijelima uobičajeno imaju teže oblike IBP. Lijek izbora su glukokortikoidi u dozi 1 mg/kg uz imunosupresivni lijek (azatioprin ili metotreksat) dok je u težih oblika IBP potrebno i liječenje ciklofosfamidom. U novije vrijeme opisana je uspješna primjena rituksimaba u kombinaciji s ciklofosfamidom.

### Ključne riječi

anti-sintetaza sindrom, dermatomiozitis, intersticijska bolest pluća, polimiozitis, liječenje

### Summary

Antysynthetase syndrome is considered as a group of idiopathic inflammatory myositis with characteristic serologic hallmark - antibodies which recognise the aminoacyl-tRNA synthetases (ARS). Clinical picture of those patients contains myositis and/or interstitial lung disease (ILD) and/or arthritis and/or fever and/or Raynaud phenomenon and sometimes characteristic look of mechanic's hands. Myositis can be overt, sometimes even absent, while IBP is major cause of morbidity and determines the

outcome of the disease. Untill now eight different antysynthetase autoantibodies are recognised, and most frequent are findings of anti-histidyl-tRNA synthetase antibodies. Patients with other ARS autoantibodies usually have severe ILD. Drug of choice are steroids in dosage of 1 mg/kg with immunosupressive agent (azatioprin or methotrexate) while in severe IBP cyclophosphamide is needed. Recently succesful treatment with rituximab in combination with cyclophosphamide is reported.

### Keywords

antisynthetase syndrome, dermatomyositis, interstitial lung disease, polymyositis, treatment

### Uvod

Anti-sintetaza sindrom (ASS) kao zaseban entitet prvi je puta opisan 1990. i to u bolesnika koji su imali kliničku sliku polimiozitisa i intersticijske bolesti pluća (IBP) te protutijela na aminoacil transfernu RNA sintetazu (anti-ARS) (1). Obzirom da su polimiozitis (PM) i dermatomiozitis (DM) vrlo heterogena skupina bolesti upravo je detekcija specifičnih protutijela vezanih za

miozitis dovela do mogućnosti izdvajanja homogenijih oblika PM/DM te je antisintetaza sindrom jedan od takvih. Iako su inicijalno opisani bolesnici s anti-ARS imali kliničku sliku miozitisa i IBP, kasniji opisi pokazali su da se u tih bolesnika karakteristično mogu još javljati artritis, Raynaud fenomen i karakteristični izgled ruku tzv. *mehaničarske ruke* (2-5).

### Definicija

Internacionalano prihvaćene definicije anti-sintetaza sindroma (ASS) nema. Iako u nekim istraživanjima ASS obuhvaća sve bolesnike koji imaju ARS protutijela bez obzira na klinička obilježja, općenito je pri-

hvaćen stav da je IBP glavno kliničko obilježje ASS te je uz pozitivna ARS protutijela potrebno za postavljanje dijagnoze. To potvrđuje prisustvo IBP u 64-100% bolesnika s anti-ARS protutijelima (1,3,5-7). Miozitis

može biti prkriven, a težina miozitisa može biti različita. Obično je miozitis u ASS manje težak nego u DM i PM bez anti-ARS protutijela. Nadalje, bolesnici s anti-ARS uopće ne moraju imati klinička i laboratorijska obilježja bolesti te tada govorimo o amiopatskom ASS. Nedavno su predloženi kriteriji koji sugeriraju da je za dijagnozu bolesti uz pozitivna anti-ARS protutijela potrebno imati jedno od karktersičnih kliničkih obilježja:

### Serološka obilježja

Serološko obilježje po kojem je sindrom dobio ime su protutijela na aminoacil-tRNA sintetazu - obitelj enzima koji kataliziraju formiranje aminocil tRNA od specifičnih aminokiselina. U bolesnika s PM do danas je opisano osam protutijela na različite sintetaze (histidil-, treonil-, alanil-, isoleucil-, glicil-, asparaginil-, fenilalanil- i tirozil-tRNA sintetazu) koja zovemo antisintetaza protutijelima (9,10) (tablica).

Sve sintetaze nalaze se u citoplazmi koja je mjesto sinteze proteina. Protutijela na sintetaze na IIF HEP-2 stanica daju difuzni citoplazmatski uzorak. Među antisin-

Tablica. Anti-sintetaza protutijela  
Table. Anti-synthetase antibodies

Aminoacil-tRNA sintetaza (antigen)	Anti-sintetaza protutijelo
histidil	Anti-Jo-1
alanil	Anti-PL-12
treonil	Anti-PL-7
glicil	Anti-EJ
isoleucil	Anti-OJ
asparaginil	Anti-KS
fenilalanil	Anti-Zo
tirozil	Anti-Ha

### Epidemiologija

ASS je rijetka bolest, opisana u bijelaca, Azijata i Afro-Amerikanaca. Točna prevalencija je nepoznata. Obzirom da je prevalencija PM/DM oko 15/1.000.000, a 25 % bolesnika s PM/DM ima anti-ARS može se sma-

### Genetika

U bolesnika s ASS protutijelima nađena je značajna povezanost s nekima od HLA antigena II razreda,

### Klinička slika

Kako je već ranije rečeno bolesnici s ASS prezentiraju se kliničkom slikom koja može uključivati miozitis, IBP, artritis, povišenu temperaturu, Raynaudov fenomen te *mehaničarske ruke*. Naravno, ne moraju biti prisutni svi simptomi bolesti.

Pri nastupu bolesti respiratorni simptomi prisutni su u 40-60 % bolesnika i često su praćeni povišenom temperaturom i gubitkom apetita (9). Najčešće se simp-

miozitis, IBP, artritis, povišenu temperaturu, Raynaud fenomen ili *mehaničarske ruke* (8), ali prijedlog je je izazvao iopravdane kritike koje sugeriraju da miozitis i/ili IBP moraju biti prisutni da bi se postavilo dijagnozu ASS. (9). U radovima kliničara se sve više spominje i termin kompletnog odnosno inkompletnog ASS obzirom na prisustvo/nepisustvo svih karkterističnih kliničkih obilježja.

tetaza protutijelima najčešće je anti-Jo1 protutijelo (anti-histidil tRNA sinteza) te kada se govori o ASS najčešće se podrazumijeva upravo oblik povezan s ovim protutijelom. Također, metode određivanja ovog protutijela (ELISA) su najčešće široko dostupne dok se ostala protutijela određuju u usko specijaliziranim laboratorijima, metodama imunodifuzije i imunoprecipitacije (10-13) te je moguće da ponekad ASS ostaju neprepoznati upravo zbog nemogućnosti određivanja tih protutijela. Anti-histidil tRNA (anti-Jo1) protutijela su najčešća protutijela i nalazimo ih u oko 15-30 % bolesnika s PM/DM (1,10,11), dok su ostala prisutna znatno rjeđe: anti PL-7 i anti-PL-12 u 3-4 %, a anti OJ, te nedavno opisana anti-EJ, anti-KS, anti-Zo i anti Ha u <2 % bolesnika s PM/DM (9-14). U bolesnika s ASS anti Jo-1 protutijelo prisutno je u 68-87 % (7,17,20). Jedno istraživanje ukazalo je da anti-Jo1 protutijela koreliraju s aktivnošću bolesti ali ti podaci još čekaju potvrdu na većem uzorku (15). Serumi bolesnika s ASS obično sadrže protutijelo na jednu sintetazu, ali su opisani i sindromi u kojima je serum sadržavao protutijela na različite sintetaze (3,10,11,14). Također, u bolesnika s ASS često (do u 50 %) je pisutno i anti-SSA protutijelo i to naročito anti-Ro52 (20). Čini se da prisustvo tog protutijela determinira teže oblike IBP s fibrozom (3).

trati da je prevalencija ASS oko 3-4/100.000 (9). ASS se može javiti u svakoj životnoj dobi, najčešće između 40-60 godina, dva puta češće u žena nego u muškaraca (1,5,15,16).

prvenstveno s HLA-DR3 (DRB1\*0301), DQA1\*0501 ili DQA1\*0401 (17).

tomi IBP i miozitisa javljaju istovremeno, iako nerijetko respiratorni simptomi prethode bolesti (1). IBP je prisutna u 60-90 % bolesnika s ASS zavisno o senzitivnosti metoda kojom se detektira (3,6,9,14-16). Težina IBP na početku bolesti determinira klinički ishod bolesti (16,30). U bolesnika s anti-PL 12 protutijelima IBP prisutna je u 90-100 % i ti bolesnici često nemaju znakove miozitisa (16,21), dok se u bolesnika s anti-Jo1 opisuje u 50-75 %

(19,20). Respiratorna simptomatologija najčešće uključuje kašalj, kratkoću daha, intoleranciju napora i dispneju. Razlikujemo tri moguća tipa nastupa respiratornih smetnji. Tip I označava akutan početak, tip II postepen dok je tip III zapravo asimptomatski a IBP se razvija u kasnijem tijeku bolesti (9). Funkcijski testovi pluća uobičajeno pokazuju restriktivne smetnje uz smanjenje FVC-a i difuzije za CO. CT visoke rezolucije može ukazivati na različite patološke supstrate a najčešće su prisutne *ground glass* i linearne opacifikacije, subleuralna fibroza i bronhiektazije. U nekim slučajevima u kratkom vremenu mogu se razviti saćasta pluća. Patohistološki oblici IBP koji se javljuju održano s miozitisima su obliterirajući bronhiolitis s organizirajućom pneumonijom (BOOP, od eng. *bronhiolitis obliterans with organizing pneumonia*), difuzno alveolarno oštećenje (DAD, od eng. *diffuse alveolar damage*), uobičajena intersticijska pneumonija (UIP, od eng. *usual interstitial pneumonia*) i nespecifična intersticijska pneumonija (NSIP, od eng. *nonspecific interstitial pneumonia*) (16,19,22,23). Najčešći su NSIP i BOOP koji imaju bolju prognozu i to zato što najčešće dobro odgovaraju na liječenje glukokortikoidima (19,23) dok najlošiju prognozu ima DAD (22).

Simptomi mišićne slabosti u početku bolesti javljaju se u 20-50% bolesnika (9), dok podaci o akumulacijskoj incidenciji variraju od 50-94% ovisno o metodama detekcije miozitisa (3). Kao i kod PM/DM bez anti-ARS dominantno je zahvaćena proksimalna i aksijalna muskulatura a mogu biti prisutni i bolovi. Može se reći, da je miozitis u ASS obično blaži nego u PM/DM bez anti-ARS te serumske vrijednosti kreatinin kinaze (CK) obično ne prelaze 5000 (1,5), iako su opisani i ASS u kojima je CK dosegao i desetke tisuća uz vrlo izraženu simptomatologiju (24). Podaci o patohistološkim nalazima zahvaćenih mišića nisu konzistentni. Opisani su i uzorci karakteristični za PM s perimizijskom upalom s fragmentacijama i perifascikluarnim mio-patskim promjenama ali i nalazi karakteristični za PM u kojima dominira endomizijska upala (20,22). Obzirom na čestu udruženost s kožnim promjenama, kao i na prisustvo vaskularnih promjena na noktima koje se

### Liječenje

Liječenje ASS je obzirom da nema kontroliranih kliničkih studija empirijsko i predstavlja klinički izazov. Standardno liječenje uključuje glukokortikoide uz dodavanje imunosupresivnih lijekova. Iako nema prospektivnih istraživanja, glukokortikoidi su obzirom na dokazanu učinkovitost u liječenju PM/DM prvi lijek izbora. Kao i kod dominantno prisutne kliničke slike miozitisa, tako i akutnom nastupu respiratorne simptomatologije uobičajena je primjena prednizona 1 mg/kg/dan. U nekim centrima, naročito kod perakutne plućne simptomatologije, primjenjuju se pulsevi metilprednizolona (500-

vide kapilaroskopijom (5), može se ipak reći da u patohistološkim promjenama mišića u ASS dominiraju vaskularne promjene (9). Već je ranije naglašeno da bolesnici s ASS mogu imati vrlo blagi ili prikriveni oblik miozitisa dok nekad uopće ne moraju imati znakove miozitisa (5,11,25,26). Takav oblik nazivamo amio-patski DM/PM što implicira da kod bolesnika s naglim nastupom intersticijske bolesti pluća uz npr. artritis ili mehaničarske ruke moramo pomišljati na ovaj sindrom. Najčešće takvi bolesnici (u oko 60% slučajeva) imaju anti-PL-12 protutijela (16), ali mogu biti prisutna i druga rijetka protutijela kao npr. anti-PL7. U skupini bolesnika s anti-KS protutijelima opisanoj u Japanu nije nađeno znakova miozitisa već samo IBP i artritis (11). Međutim i u manjem broju (<5%) bolesnika s anti-Jo1 protutijelima miozitis može biti vrlo prikriven ili potpuno odsutan a u klinčkoj slici dominira IBP (18,25,26).

Artritis je relativno čest simptom ASS i opisuje se u 40-80% bolesnika (1,5,6,18,26). Radi se najčešće o neerozivnom artritisu koji može biti simetričan, zahvaćati šake i teško ga je razlikovati od reumatoidnog artritisa (27). Iako rijetka, subluksirajuća artropatija koja zahvaća distalne zglobove šaka smatra se karakterističnim nalazom ASS (28).

Karakteristične kožne promjene poput ljuštenja kože i fisura javljaju se na šakama i to naročito na lateralnim i distalnim dijelovima. Takav izgled šaka nazivamo *mehaničarske ruke*, a one se javljaju u 0-35% bolesnika s ASS (1,5,6,15). Patohistološki nalaz tih promjena ukazuje na mononuklearni infiltrat oko malih krvnih žila uz depozite mucina u dermisu. Osim tih promjena može kao i u DM, biti prisutan helioptropan osip te Gotronove papule.

Raynaud fenomen je najčešći vaskularni simptom i opisuje se u 30-50% bolesnika s ASS (1,3,5,6,15).

Od manje čestih simptoma važno je spomenuti dismotiliet distalnog dijela jednjaka obzirom da disfagija može dovesti do aspiracije i tako dodatno kompromitirati respiratorni sustav. Učestalost takvih poremećaja varira obzirom na metode detekcije, a kreće se od 5-50% (5,15)

1000 mg i.v. tijekom 3 dana) (9). U slučajevima tipa II plućnog zahvaćanja koje ima subakutni tijek preferira se prednizon 0,5 mg/kg (9). Od imunosupresivnih lijekova uz glukokortikoide najčešće se primjenjuju ciklofosfamid, azatioprin i metotreksat te je u većine bolesnika potrebno kombinirano liječenje. U retrospektivnom istraživanju francuskih autora 84% bolesnika zahtijevalo je kombinirano liječenje glukokortikoidima i imunosupresivima (30). Izbor imunosupresivnog lijeka ovisi o težini nastupa bolesti tako da se u bolesnika s progresivnom respiratornom simptomatologijom kao prvi lijek izbora

nameće ciklofosfamid, najčešće u pulsним dozama. U zadnjih nekoliko godina objavljeno je više prikaza slučajeva u kojim se uspješnom pokazala primjena rituksimaba u liječenju refraktornih ASS (31,32), dok norveški autori u bolesnika s akutnom i brzo progresivnom IBP

sugeriraju kombinirano liječenje rituksimabom, ciklofosfamidom i GK (9,33). Također su opisane uspješne primjene mikofenolat mofertila, takrolimusa i ciklosporina (34). U bolesnika s refraktornim oblicima IBP u obzir dolazi i transplantacija pluća (35).

## Literatura

1. Marguerie C, Bunn CC, Beynon HL. i sur. Polymyositis, pulmonary fibrosis and autoantibodies to aminoacyl-tRNA synthetase enzymes. *Q J Med* 1990; 77(282):1019-38.
2. Yoshifuji H, Fujii T, Kobayashi S. i sur. Anti-aminoacyl-tRNA synthetase antibodies in clinical course prediction of interstitial lung disease complicated with idiopathic inflammatory myopathies. *Autoimmunity* 2006;39(3):233-41.
3. Katzap E, Barilla-LaBarca ML, Marder G. Antisynthetase syndrome. *Curr Rheumatol Rep* 2011;13(3):175-81.
4. Targoff IN, Trieu EP, Plotz PH, Miller FW. Antibodies to glycyl-transfer RNA synthetase in patients with myositis and interstitial lung disease. *Arthritis Rheum* 1992;35(7):821-30.
5. Selva-O'Callaghan A, Labrador-Horrillo M, Solans-Laque R, Simeon-Aznar CP, Martínez-Gómez X, Vilardell-Tarrés M. Myositis-specific and myositis-associated antibodies in a series of eighty-eight Mediterranean patients with idiopathic inflammatory myopathy. *Arthritis Rheum* 2006;55(5):791-8.
6. Mielnik P, Wiesik-Szewczyk E, Olesinska M, Chwalinska-Sadowska H, Zabek J. Clinical features and prognosis of patients with idiopathic inflammatory myopathies and anti-Jo-1 antibodies. *Autoimmunity* 2006;39(3):243-7.
7. Richards TJ, Eggebeen A, Gibson K. i sur. Characterization and peripheral blood biomarker assessment of anti-Jo-1 antibody-positive interstitial lung disease. *Arthritis Rheum* 2009;60(7):2183-92.
8. Connors GR, Christopher-Stine L, Oddis CV. i sur. Interstitial lung disease associated with the idiopathic inflammatory myopathies: what progress has been made in the past 35 years? *Chest* 2010;138(6):1464-74.
9. Gran JT, Molberg O. The Antisynthetase Syndrome, Idiopathic Inflammatory Myopathies - Recent Developments; Ur. Prof. Jan Tore Gran, ISBN: 978-953-307-694-2, InTech 2011, dostupno na <http://www.intechopen.com/books/idiopathic-inflammatory-myopathies-recent-developments/theantisynthetase-syndrome>
10. Targoff IN. Myositis specific autoantibodies. *Curr Rheumatol Rep* 2006;8(3):196-203.
11. Hirakata M, Suwa A, Takada T. i sur. Clinical and immunogenetic features of patients with autoantibodies to asparaginyl-transfer RNA synthetase. *Arthritis Rheum* 2007;56(4):1295-303.
12. Betteridge Z, Gunawardena H, North J, Slinn J, McHugh N. Anti-synthetase syndrome: a new autoantibody to phenylalanyl transfer RNA synthetase (anti-Zo) associated with polymyositis and interstitial pneumonia. *Rheumatology (Oxford)* 2007;46(6):1005-8.
13. Sato S, Kuwana M, Hirakata M. Clinical characteristics of Japanese patients with anti-OJ (anti-isoleucyl-tRNA synthetase) autoantibodies. *Rheumatology (Oxford)* 2007;46(5):842-5.
14. Mimori T, Imura Y, Nakashima R, Yoshifuji H. Autoantibodies in idiopathic inflammatory myopathy: an update on clinical and pathophysiological significance. *Curr Opin Rheumatol* 2007;19(6):253-9.
15. Stone KB, Oddis CV, Fertig N. i sur. Anti-Jo-1 antibody levels correlate with disease activity in idiopathic inflammatory myopathy. *Arthritis Rheum* 2007;56(9):3125-31.
16. Hervier B, Wallaert B, Hachulla E. i sur. Clinical manifestations of anti-synthetase syndrome positive for anti-alanyl-tRNA synthetase (anti-PL12) antibodies: a retrospective study of 17 cases. *Rheumatology (Oxford)* 2010;49(5):972-6.
17. Chinoy H, Salway F, Fertig N. i sur. In adult onset myositis, the presence of interstitial lung disease and myositis specific/associated antibodies are governed by HLA class II haplotype, rather than by myositis subtype. *Arthritis Res Ther* 2006;8(1):R13.
18. Matsushita T, Hasegawa M, Fujimoto M. i sur. Clinical evaluation of anti-aminoacyl tRNA synthetase antibodies in Japanese patients with dermatomyositis. *J Rheumatol* 2007;34(5):1012-8.
19. Korededa Y, Higashimoto I, Yamamoto M. i sur. Clinical and pathological findings of interstitial lung disease patients with aminoacyl-tRNA synthetase autoantibodies. *Intern Med* 2010;49(5):361-9.
20. Koenig M, Fritzler MJ, Targoff IN, Trojanov Y, Senecal JL. Heterogeneity of autoantibodies in 100 patients with autoimmune myositis: insights into clinical features and clinical outcomes. *Arthritis Rheum Res Ther* 2007;9(4):R78.
21. Kaliuri M, Sahn SA, Oddis CV. i sur. Clinical profile of anti-PL autoantibody. Cohort study and review of the literature. *Chest* 2009;135(6):1550-6.
22. Fathi M, Lundberg E. Interstitial lung disease in polymyositis and dermatomyositis. *Curr Opin Rheumatol* 2005;17:701-706.
23. Yousem SA, Gibson K, Kaminski N, Oddis CV, ascherman DP. The pulmonary histopathological mani-

- festation of the anti-1 tRNA synthetase syndrome. *Mod Pathol* 2010;23(6):874-80.
24. Solomon J, Swigris JJ, Brown KK. Myositis-related interstitial lung disease and antisynthetase syndrome. *J Bras Pneumol* 2011;37(1):100-9.
25. 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(1):459-6.
26. Gomard-Menesson E, Fabien N, Cordier JF, Ninet J, Tebib J, Rousset H. Clinical significance of anti-histidyl-tRNA synthetase (Jo1) autoantibodies. *Ann N Y Acad Sci* 2007 Aug;1109:414-20.
27. Mumm GE, McKown KM, Bell CL. Antisynthetase syndrome presenting as rheumatoid-like polyarthritis. *J Clin Rheumatol* 2010;16(7):307-12.
28. Meyer O, Charlanne H, Cherin P. i sur. Subluxing arthropathy: an unusual manifestation of the antisynthetase syndrome. *Ann Rheum Dis* 2009 Jan;68(1):152-3.
29. Mii S, Kobayashi R, Nakano T. i sur. A histopathologic study of mechanic hands associated with dermatomyositis: a report of five cases. *Int J Dermatol* 2009;48(1):117-82.
30. Tillie-Leblond I, Wislez M, Valeyre D. i sur. Interstitial lung disease and anti-Jo-1 antibodies: difference between acute and gradual onset. *Thorax* 2008;63(1):53-9.
31. Ball EM, Savage EM, Pendleton A. Refractory anti-synthetase syndrome treated with rituximab. *Rheumatology (Oxford)* 2010;49(5):1013.
32. Brulhart L, Waldburger JM, Gabay CRituximab in the treatment of antisynthetase syndrome. *Ann Rheum Dis* 2006;65(7):974-7.
33. Sem M, Molberg O, Lund MB, Gran JT. Rituximab treatment of the anti-synthetase syndrome: a retrospective case series. *Rheumatology (Oxford)* 2009;48(8):968-71.
34. Kotani T, Makino S, Takeuchi T. i sur. Early intervention with corticosteroids and cyclosporin A and 2-hour postdose blood concentration monitoring improves the prognosis of acute/subacute interstitial pneumonia in dermatomyositis. *J Rheumatol* 2008;35(2):254-9.
35. Sem M, Lund MB, Molberg O. Long-term outcome of lung transplantation in a patient with the anti-synthetase syndrome. *Scand J Rheumatol* 2011;40(4):327-8.