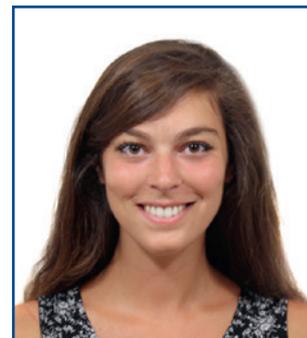


# L'interessamento polmonare nella sindrome da anticorpi antisintetasi

## Pulmonary involvement in antisynthetase syndrome



Giulia Dei (foto)  
Almerico Marruchella  
Alberto Pesci

### Riassunto

La sindrome da anticorpi antisintetasi è una patologia autoimmune ad eziologia sconosciuta, caratterizzata dalla presenza di anticorpi antisintetasi. Il polmone risulta essere l'organo più frequentemente interessato, con lo sviluppo di una pneumopatia infiltrativa diffusa. L'interessamento polmonare si associa frequentemente ad un *pattern* spirometrico restrittivo e a riduzione di  $DL_{CO}$ . Il *pattern* istologico e radiologico più osservato è quello NSIP (*Non-Specific Interstitial Pneumonia*). È possibile che la presenza di specifici anticorpi antisintetasi influenzi le caratteristiche del quadro funzionale, istologico e radiologico polmonare. Il coinvolgimento polmonare e le complicanze associate costituiscono i principali determinanti di morbilità e mortalità nei soggetti affetti da tale sindrome, pertanto il polmone costituisce il principale *target* di terapia. Non esiste un regime terapeutico standardizzato; i farmaci più frequentemente utilizzati, oltre al corticosteroide, sono l'azatioprina, il methotrexate, il micofenolato mofetil, la ciclosporina, il tacrolimus e la ciclofosfamide.

### Summary

*Antisynthetase antibody syndrome is an autoimmune disease of unknown etiology, characterized by antisynthetase antibodies. The most frequently affected organ is the lung, with development of diffuse parenchymal lung disease. Pulmonary involvement induces a spirometric restrictive pattern and a reduction in  $DL_{CO}$ . The most frequent histological and radiological pattern is NSIP (Non-Specific Interstitial Pneumonia). Specific antisynthetase antibodies could be associated with particular functional, histological and radiological lung pattern. Pulmonary involvement and its complications are the main cause of morbidity and mortality in antisynthetase syndrome, therefore the lung is the main therapeutic target. There is not a standardized treatment; the most commonly used drugs, besides steroids, are azathioprine, methotrexate, mycophenolate mofetil, cyclosporine, tacrolimus and cyclophosphamide.*

### Introduzione

La sindrome da anticorpi antisintetasi (*Antisynthetase Syndrome*, ASS) è una patologia autoimmune ad eziologia sconosciuta appartenente al gruppo delle miopatie infiammatorie idiopatiche (*Idiopathic Inflammatory Myopathies*, IIMs) <sup>1</sup>.

**La sindrome da anticorpi antisintetasi è una rara patologia autoimmune ad eziologia sconosciuta appartenente al gruppo delle miopatie infiammatorie idiopatiche.**

È una patologia rara, la cui incidenza annuale è stimata essere pari a 0,6/100.000 anno <sup>2</sup>, caratterizzata dalla presenza di anticorpi antisintetasi (ARS-Abs, *Anti-amino-*

*acyl-transfer-RNA Synthetase antibodies*) (Tabella I), il cui bersaglio è rappresentato da enzimi citoplasmatici che catalizzano la formazione del complesso aminoacil-tRNA <sup>2,3</sup>, tra cui il più frequentemente identificato è rappresentato da anti-Jo1 (presente in circa il 75% dei pazienti con ASS). Spesso nel siero di un paziente viene riscontrato un solo tipo di anticorpo antisintetasi <sup>2</sup>.

La ASS è una patologia sistemica in cui il coinvolgimento polmonare è molto frequente (oltre il 70% dei casi) e spesso si associa a miositi, artriti non erosive, fenomeno di *Raynaud*, mani da meccanico (Figura 1), *rash* cutanei, sindrome secca e altri sintomi sistemici tra cui la febbre <sup>4-7</sup>; più raramente sono coinvolti i distretti cardiaco e gastrointestinale <sup>7</sup>. È caratterizzata inoltre da una marcata eterogeneità clinica potendo esordire con l'interessamento di uno o più distretti anatomici e successivamente

Clinica Pneumologica, Università degli Studi di Milano-Bicocca, Ospedale San Gerardo, ASST Monza

### Parole chiave

Sindrome • Autoanticorpi • Antisintetasi • Interstiziopatia polmonare

### Key words

Syndrome • Autoantibody • Antisynthetase • Interstitial lung disease

Ricevuto il 22-12-2016.

Accettato il 22-3-2017.



Giulia Dei  
Clinica Pneumologica, Università degli Studi di Milano-Bicocca Ospedale San Gerardo ASST via G.B. Pergolesi, 33 20052 Monza (MB) giulia.dei@hotmail.it

Tabella I. ARS-Abs <sup>3</sup>.

ARS-Abs	Enzima target
• anti-Jo1	• istidil-tRNA-sintetasi
• anti-PL7	• treonina-tRNA-sintetasi
• anti-PL12	• alanina-tRNA-sintetasi
• anti-OJ	• isoleucina-tRNA-sintetasi
• anti-EJ	• glicina-tRNA-sintetasi
• anti-YRS	• tirosina-tRNA-sintetasi
• anti-KS	• asparagina-tRNA-sintetasi
• anti-Zo	• fenilalanina-tRNA-sintetasi



Figura 1. Mani da meccanico.

mostrarne altri; inoltre una manifestazione clinica (ad esempio il coinvolgimento polmonare) può in alcuni casi prevalere sulle altre.

**La ASS è una patologia sistemica in cui il coinvolgimento polmonare è molto frequente e spesso si associa a miositi, artriti non erosive, fenomeno di Raynaud, mani da meccanico, rash cutanei, sindrome secca e altri sintomi sistemici.**

Tale eterogeneità e la relativa severità del quadro clinico possono essere correlate alla presenza di diversi anticorpi antisintetasi. Ad esempio pazienti con anticorpi anti-Jo1 hanno spesso un fenotipo complesso, con interessamento di molteplici distretti e raro sviluppo di interstiziopatia senza miosite <sup>7 8</sup>; pazienti con anticorpi anti-PL7 e anti-PL-12 hanno prevalentemente interstiziopatia polmonare (*Interstitial Lung Disease*, ILD), anche se frequentemente associata ad altre manifestazioni cliniche <sup>7</sup>; gli anticorpi anti-OJ e anti-KS si ritrovano più spesso in pazienti con ILD senza miosite <sup>9</sup>. Non esistono criteri diagnostici validati per la ASS. Secondo alcuni Autori, potrebbe essere sufficiente la presenza di un anticorpo antisintetasi associato ad una o più manifestazioni cliniche caratteristiche (Tabella II) <sup>10</sup>.

Altri Autori propongono invece l'associazione di

Tabella II. Criteri diagnostici ASS: presenza di ARS-Abs associata ad una o più delle manifestazioni cliniche indicate <sup>10</sup>.

Manifestazioni cliniche associate ad ASS
• Miosite (DM/PM) in base ai criteri di <i>Bohan e Peter</i>
• ILD (secondo la classificazione ATS 2002)
• Artrite (riscontrata all'esame obiettivo, con indagini radiologiche oppure riferita dal paziente)
• Febbre persistente di origine sconosciuta
• Fenomeno di <i>Raynaud</i>
• Mani da meccanico

un anticorpo antisintetasi con due criteri maggiori oppure con un criterio maggiore e due criteri minori (Tabella III) <sup>8</sup>.

**L'eterogeneità del quadro clinico e la rarità della patologia rendono difficile una diagnosi precoce che risulta fondamentale per poter iniziare precocemente un trattamento e modificare l'andamento della malattia.**

L'eterogeneità del quadro clinico e la relativa rarità della patologia rendono spesso difficile una diagnosi precoce della ASS che risulta invece fondamentale per poter iniziare precocemente un trattamento e poter modificare l'andamento della malattia. Il coinvolgimento polmonare e le complicanze acute o croniche che ne derivano (infezioni, ipertensione polmonare, pneumotorace, pneumomediastino e insufficienza respiratoria cronica) costituiscono infatti i principali determinanti di morbilità e mortalità, che possono in alcuni casi arrivare al 40% <sup>4 6 7 11 12</sup>. La diagnosi risulta più difficile soprattutto nei casi di ILD senza miosite che possono essere scambiati per pneumopatia infiltrativa diffusa di natura idiopatica <sup>6</sup>; inoltre anche la presenza di anticorpi antisintetasi diversi da anti-Jo1 può costituire una causa di ritardo diagnostico, in quanto non tutti i laboratori dispongono dei test necessari per valutare la presenza di tali anticorpi. La ricerca di tali anticorpi è consigliata in presenza di un quadro clinico suggestivo o del riscontro di positività autoanticorpale aspecifica senza un quadro di connettivopatia determinata <sup>11</sup>.

Tabella III. Altri criteri diagnostici: presenza di ARS-Abs associata a 2 criteri maggiori oppure a 1 criterio maggiore e a 2 criteri minori <sup>8</sup>.

Criteri maggiori
• Miosite (DM/PM) in base ai criteri di <i>Bohan e Peter</i>
• ILD non secondaria a patologia sottostante o ad esposizione ambientale, occupazionale o a farmaci
Criteri minori
• Artrite
• Fenomeno di <i>Raynaud</i>
• Mani da meccanico

## Quadro clinico

La più frequente manifestazione clinica dell'interessamento polmonare nella ASS è costituita da ILD<sup>2</sup>, descritta nel 67-100% dei pazienti con ASS in generale, 67-86% dei pazienti con anticorpi anti-Jo1<sup>3</sup>, nel 70-100% dei pazienti con anticorpi anti-PL12 e infine nel 80-93% dei pazienti con anti-PL7<sup>2,8,9,13,14</sup>. Spesso l'ILD precede la comparsa di eventuali segni e/o sintomi di miosite, ma può anche insorgere contemporaneamente o successivamente<sup>2,4</sup>.

**La più frequente manifestazione clinica dell'interessamento polmonare nella ASS è costituita dall'interstiziopatia polmonare che spesso precede la comparsa di eventuali segni e/o sintomi di miosite.**

Può avere un'evoluzione più subdola, cronica (> 50%), oppure un esordio acuto o subacuto<sup>6,15</sup>. Le forme ad esordio acuto insorgono prevalentemente senza coinvolgimento muscolare<sup>7</sup> o in associazione a dermatomiosite<sup>12</sup> e si caratterizzano per la presenza di febbre e dispnea severa, più raramente dolore toracico<sup>1</sup>. Raramente può configurarsi un quadro simil-ARDS (*Acute Respiratory Distress Syndrome*), caratterizzato da insufficienza respiratoria acuta rapidamente progressiva; tuttavia tale variante potrebbe essere sottostimata, data la difficoltà nel diagnosticare ASS<sup>16</sup>. Le forme ad esordio cronico si manifestano prevalentemente con dispnea da sforzo progressiva e tosse persistente non produttiva; raramente sono assenti sintomi respiratori e la diagnosi viene fatta in seguito all'esecuzione di esami di funzionalità respiratoria e/o indagini radiologiche<sup>2</sup>. Talvolta, durante il decorso cronico della patologia, è possibile osservare una progressione acuta del quadro polmonare, con possibile sviluppo di un quadro simil-ARDS sovrapposto a quello di base<sup>16</sup>, e viceversa una forma ad esordio acuto può evolvere a patologia cronica. Il reperto più comune all'auscultazione del torace è costituito da crepitii inspiratori, localizzati prevalentemente alle basi polmonari<sup>6</sup>.

**Un'altra possibile manifestazione clinica è rappresentata dall'ipertensione polmonare, secondaria ad interstiziopatia oppure conseguente ad un primitivo interessamento del circolo polmonare.**

Un'altra possibile manifestazione clinica è rappresentata dall'ipertensione polmonare, secondaria ad interstiziopatia oppure conseguente ad un primitivo interessamento del circolo polmonare<sup>6,17</sup>. Non è conosciuta la reale incidenza dell'ipertensione polmonare in corso di ASS. Secondo Hervier et al. l'incidenza di tale complicanza potrebbe essere simile a quella evidenziata in corso di LES (Lupus Eritematoso Sistemico) e leg-

germente inferiore a quella osservata nella sclerosi sistemica<sup>17</sup>.

Più raramente può verificarsi pneumomediastino<sup>16,18</sup>, soprattutto in presenza di ILD (in particolare se rapidamente progressiva) e/o vasculopatia<sup>18,19</sup>.

Il riscontro di una sintomatologia respiratoria in corso di ASS deve comunque portare all'esclusione di altre possibili cause, tra cui polmoniti da aspirazione (in caso di coinvolgimento della muscolatura esofagea), infezioni polmonari (spesso da parte di agenti opportunisti), ipoventilazione per interessamento della muscolatura respiratoria (con conseguente tosse inefficace, ristagno di muco, atelettasia e sovrainfezioni) e tossicità polmonare da farmaci immunosoppressori<sup>2</sup>.

## Quadro funzionale

Nella maggior parte dei casi la spirometria evidenzia deficit ventilatorio di tipo restrittivo di lieve entità<sup>3,6,8</sup>, mentre solo raramente un *pattern* ostruttivo<sup>8</sup>; è possibile inoltre osservare una riduzione della diffusione di CO, che spesso è più evidente e può precedere il deficit restrittivo alla spirometria<sup>3,8,12</sup>. L'emogasanalisi arteriosa rivela un aumento del gradiente alveolo-arterioso dell'ossigeno ( $P_{A-a}O_2$ ) a riposo, che aumenta ulteriormente durante l'esercizio fisico. Talvolta è possibile evidenziare ipossiemia a riposo e in alcuni casi acidosi respiratoria conseguente a ipoventilazione per coinvolgimento o esaurimento muscolare<sup>20,21</sup>.

**Nella maggior parte dei casi si evidenzia deficit ventilatorio di tipo restrittivo di lieve entità, riduzione della diffusione di CO e aumento del gradiente alveolo-arterioso dell'ossigeno a riposo.**

Il test del cammino (*6 Minutes Walking Test*, 6MWT) può evidenziare desaturazioni arteriose ancora prima di un eventuale deficit ventilatorio<sup>20,22,23</sup>. Alcuni Autori hanno dimostrato che pazienti con anticorpi anti-PL12 e anti-PL7 possono avere un grado di compromissione funzionale peggiore rispetto ai pazienti con anti-Jo1<sup>13</sup>, mentre la maggior parte dei lavori esistenti in letteratura non ha osservato alcuna correlazione tra compromissione funzionale e presenza di specifici anticorpi antisintetasi<sup>3,24,25</sup>. Le prove di funzionalità respiratoria devono essere interpretate con cautela: il deficit funzionale può essere determinato dalla presenza di interstiziopatia polmonare, ma anche da un concomitante coinvolgimento della muscolatura respiratoria o da ipertensione polmonare<sup>3,26</sup>. Un'eventuale compromissione dei muscoli respiratori in assenza di interstiziopatia può essere svelata dall'esecuzione di spirometrie in posizione eretta e supina e dalla misurazione di pressione massima inspiratoria (*Maximal Inspiratory Pressure*, MIP) ed espiratoria (*Maximal Expiratory Pressure*, MEP) e si associa inoltre a valori normali di  $D_{LCO}$ <sup>2,6,21</sup>. In caso di ipertensione polmonare, i valori

di  $DL_{CO}$  sono invece eccessivamente ridotti rispetto ai volumi polmonari<sup>26</sup>.

## Quadro radiologico

La TAC del torace ad alta risoluzione (*High-Resolution Computed Tomography*, HRCT) rappresenta una delle indagini più importanti per la diagnosi di questi pazienti<sup>27</sup>. Le alterazioni radiologiche più frequentemente osservate sono rappresentate da opacità a vetro smerigliato (*Ground Glass Opacity*, GGO), *pattern* reticolare e *pattern* perilobulare<sup>27-33</sup> (Figura 2, immagini A-B-C); in alcuni casi sono evidenti consolidamenti subpleurici<sup>3</sup>, mentre più raramente vengono osservati *honeycombing*<sup>27 28 31</sup> (Figura 2, immagine B-D), micronoduli e bronchiolectasie da trazione<sup>13</sup>.

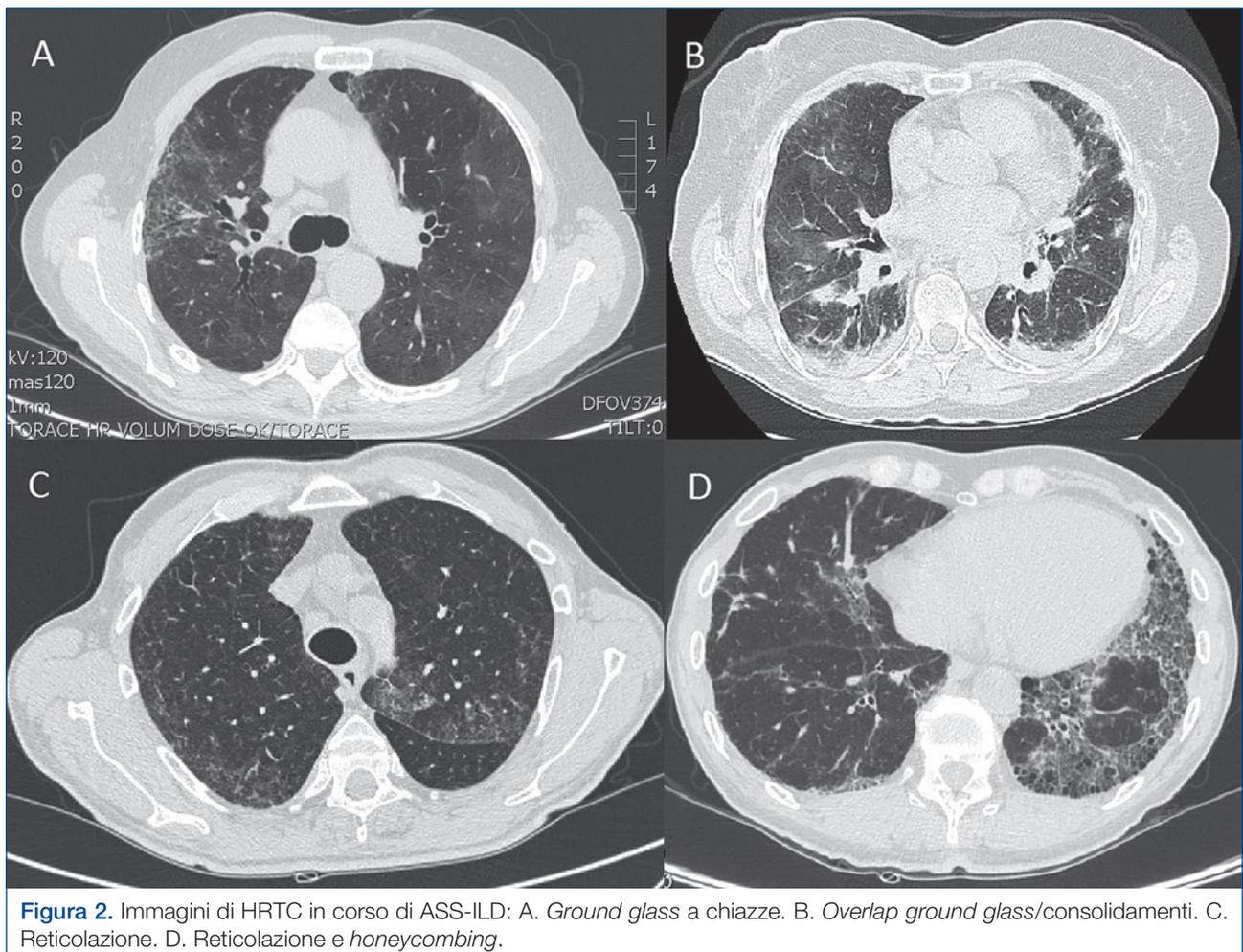
**Le alterazioni radiologiche più frequentemente osservate sono rappresentate da opacità a vetro smerigliato, *pattern* reticolare e *pattern* perilobulare.**

Tali alterazioni radiologiche si localizzano prevalentemente nei lobi inferiori e a livello subpleuri-

co<sup>3 12 27</sup>. È possibile che la positività per specifici anticorpi antisintetasi influenzi il quadro radiologico e che, in particolare, la presenza di anticorpi differenti da anti-Jo1 si associ ad un quadro HRCT caratterizzato da una maggior prevalenza di lesioni indicative di fibrosi<sup>14 34</sup>. In generale, nella popolazione complessiva affetta da tale sindrome, NSIP risulta essere il *pattern* radiologico più frequentemente riscontrato, evidenziato con una frequenza variabile tra il 59% ed il 77%, seguito dai *pattern* UIP (*Usual Interstitial Pneumonia*) e OP (*Organizing Pneumonia*)<sup>27 27 29 31 35</sup>. In analogia con quanto precedentemente affermato, il *pattern* UIP è stato osservato più frequentemente in presenza di ARS-Abs diversi da anti-Jo1<sup>14 24 34 35</sup>.

## Lavaggio broncoalveolare

Il lavaggio bronco-alveolare (*Broncho-Alveolar Lavage*, BAL) evidenzia spesso la presenza di linfocitosi, con rapporto CD4/CD8 < 1<sup>8 28 36</sup>. Più raramente si riscontrano eosinofilia e neutrofilia, soprattutto in caso di pneumopatia fibrosante e con anticorpi diversi da anti Jo1<sup>12 35 37 38</sup>.



**Figura 2.** Immagini di HRCT in corso di ASS-ILD: A. *Ground glass* a chiazze. B. *Overlap ground glass/consolidamenti*. C. Reticolazione. D. Reticolazione e *honeycombing*.

**Il lavaggio bronco-alveolare evidenzia spesso la presenza di linfocitosi, con rapporto CD4/CD8 < 1.**

## Quadro istologico

In pazienti affetti da ASS-ILD, il ruolo della biopsia transbronchiale è limitato ed il metodo di scelta è costituito dalla biopsia polmonare chirurgica<sup>10</sup>. La tecnica emergente di criobiopsia transbronchiale sta raccogliendo consensi, ed è possibile che in futuro diventi una valida alternativa alla biopsia polmonare chirurgica<sup>39</sup>. Il *pattern* istologico più frequentemente riscontrato è rappresentato da NSIP, mentre i *pattern* OP, UIP e DAD (*Diffuse Alveolar Damage*) sono riscontrati complessivamente in meno del 20% dei casi<sup>8,28,40</sup>; frequente è invece l'associazione dei *pattern* OP ed NSIP, in particolare nei casi con riscontro di *pattern* HRCT di tipo peri-lobulare<sup>8,28</sup>. È possibile che vi sia un'associazione tra la modalità di insorgenza di ILD ed il *pattern* istologico riscontrato.

**In corso di ILD acuta sono più frequentemente riscontrati i *pattern* OP e DAD, mentre in caso di ILD progressiva si osservano prevalentemente *pattern* NSIP e UIP.**

In particolare, Tillie-Leblond et al. hanno osservato che in corso di ILD acuta sono più frequentemente riscontrati i *pattern* OP e DAD, mentre in caso di ILD progressiva si osservano prevalentemente *pattern* NSIP e UIP. In soggetti con ASS-ILD asintomatica è possibile riscontrare *pattern* istologici UIP, NSIP e OP<sup>21,41</sup>. È possibile che esistano associazioni tra la presenza di uno specifico ARS-Ab ed un *pattern* istologico, tuttavia ad oggi non sono stati effettuati studi su campioni di numerosità sufficiente per determinare la natura di tali associazioni<sup>9</sup>. Comunque, da alcuni studi emerge che il *pattern* UIP è più frequentemente riscontrato in soggetti positivi per ARS-Abs diversi da anti-Jo1, mentre in individui anti-Jo1 positivi è più frequente identificare il *pattern* NSIP<sup>14,25,29,34,42-44</sup>. Al contrario, Richards et al. hanno osservato che, nella popolazione di soggetti anti-Jo1 positivi da loro analizzata, il *pattern* UIP risultava essere tre volte più comune rispetto al *pattern* NSIP<sup>45</sup>.

## Terapia

Attualmente non vi sono in letteratura studi randomizzati su quale sia il trattamento più adeguato in questi pazienti; le informazioni disponibili si basano su studi retrospettivi, *case series* o studi effettuati su altre miopatie infiammatorie idiopatiche<sup>2</sup>. Migliorare la sintomatologia e ridurre la mortalità associata sono i principali obiettivi della terapia<sup>2</sup>. Pertanto, il polmone è

il principale target di terapia in quanto il coinvolgimento polmonare rappresenta la principale causa di morbilità e mortalità in individui affetti da ASS<sup>7</sup>.

I corticosteroidi sistemici sono il farmaco di prima scelta<sup>2</sup>, ma non vi sono studi clinici randomizzati in doppio cieco per valutarne l'efficacia<sup>1</sup>. Nei casi più severi viene somministrato metilprednisolone ad alte dosi (ad esempio 1.000 mg/ev) per 3 giorni, seguito da 1 mg/kg/die; nella maggior parte di casi viene impostato fin dal principio un regime di trattamento orale ad alte dosi, pari a 1 mg/kg/die di prednisone, mantenuto per 4-6 settimane, fino al raggiungimento di un adeguato controllo della patologia. In seguito le dosi vengono progressivamente scalate in 9-12 mesi, fino al raggiungimento della minima dose efficace nel mantenere lo stato di remissione<sup>6</sup>. Talvolta la somministrazione isolata di corticosteroidi non permette di controllare la sintomatologia, a causa di un progressivo peggioramento clinico, di frequenti recidive, di inaccettabili effetti collaterali dello steroide o della ricomparsa dei sintomi in seguito alla riduzione della dose somministrata. In tali casi è utile associare al cortisone farmaci immunosoppressori. I più utilizzati sono azatioprina, methotrexate, micofenolato mofetil, ciclosporina, tacrolimus e ciclofosfamide. Recentemente è stata descritta una significativa efficacia del rituximab<sup>2,7,46</sup>.

**Ad oggi non sono stati effettuati studi che stabiliscano quando si debba iniziare un trattamento immunosoppressivo o che mettano a confronto l'efficacia dei diversi farmaci disponibili.**

Ad oggi non sono stati effettuati studi che stabiliscano quando si debba iniziare un trattamento immunosoppressivo o che mettano a confronto l'efficacia dei diversi farmaci disponibili<sup>7</sup>. In particolare, in soggetti con importanti sintomi muscolari o con un quadro di ILD sintomatica può essere utile somministrare fin dal principio farmaci immunosoppressori in associazione ai glucocorticoidi<sup>6</sup>. La scelta di un farmaco immunosoppressore rispetto ad un altro è determinata dalla presenza di effetti collaterali, dalla preferenza del paziente e dall'esperienza del curante<sup>6,11</sup>.

Non vi sono indicazioni riguardo la durata della terapia. Si ritiene che, in caso di remissione, sia opportuno ridurre progressivamente le dosi dei farmaci in un intervallo di 12 mesi. Qualora si verificassero recidive è possibile prolungare il trattamento per un periodo indefinito<sup>2</sup>. La risposta alla terapia immunosoppressiva è variabile. Nella maggior parte dei pazienti si osserva una stabilizzazione o un miglioramento del quadro clinico, radiologico e funzionale polmonare<sup>3,8,11,14,28,41,47</sup>. Tuttavia in un numero significativo di casi si evidenzia un progressivo peggioramento del quadro polmonare, nonostante un approccio terapeutico aggressivo<sup>3,11,31</sup>.

## Prognosi

La prognosi a lungo termine dei soggetti affetti da ASS è strettamente influenzata dal tipo e dalla severità del coinvolgimento polmonare<sup>6,7</sup>. L'eterogeneità del quadro clinico e i diversi tipi di trattamento adottati determinano difficoltà nell'identificazione di indicatori prognostici predittivi dell'evoluzione di ASS-ILD. La prognosi a lungo termine di ASS-ILD è in parte ancora imprevedibile<sup>7</sup>.

**Tra i possibili fattori aventi un ruolo prognostico sfavorevole vi sono l'età avanzata, un importante ritardo diagnostico, l'esordio acuto del quadro polmonare, il riscontro di stadi NYHA III o IV e di ridotti valori di DL<sub>CO</sub> e/o di FVC.**

Tra i possibili fattori aventi un ruolo prognostico sfavorevole vi sono l'età avanzata (> 60 anni)<sup>6</sup>, un importante ritardo diagnostico<sup>4,12,48</sup> e l'esordio acuto del quadro polmonare (associato ad un aumento del rischio di mortalità)<sup>41</sup>. Altri possibili fattori prognostici negativi sono rappresentati dal riscontro, al momento della diagnosi, di stadi NYHA III o IV<sup>13</sup> e di ridotti valori di DL<sub>CO</sub> (in particolare se < 45%) e/o di FVC (*Forced Vital Capacity*)<sup>3,14</sup>. Talvolta, la presenza di GGO e reticolazioni si associa a quadri ILD ad esito fatale. Il riscontro di consolidamenti polmonari non risulta essere un fattore prognostico sfavorevole<sup>3</sup>. I *pattern* OP o NSIP cellulata sono associati ad una prognosi migliore rispetto ai *pattern* NSIP fibrosante o UIP (questo ultimo il peggiore)<sup>4,7</sup>. Per quanto riguarda il BAL, sembra che elevati livelli di leucociti polimorfonucleati siano associati ad una prognosi peggiore<sup>2,12</sup>. È possibile che la presenza di differenti ARS-Abs sia associata a diversa prognosi e, in particolare, che individui con positività per anti-PL7 o anti-PL12 siano caratterizzati da una prognosi sfavorevole, in quanto frequentemente associati ad un quadro polmonare radiologico e funzionale più severo rispetto a quello presente in soggetti positivi per anti-Jo1<sup>4,7,13,24,48</sup>. Alcuni studi hanno evidenziato un possibile ruolo prognostico negativo rivestito dall'anticorpo anti SSA/Ro, in quanto sembra che la presenza di tale anticorpo, soprattutto se presente in alte concentrazioni, sia associata ad un peggior valore di *fibrosis score* all'esame HRCT e ad un conseguente peggior *outcome* polmonare<sup>46,47,49,50</sup>.

## Conclusioni

Le manifestazioni polmonari della sindrome da anticorpi antisintetasi sono rappresentate più frequentemente da ILD, con deficit ventilatorio restrittivo e riduzione della diffusione di CO. Il *pattern* radiologico più frequentemente osservato è NSIP-like che in genere corrisponde ad una linfocitosi su BAL e un *pattern* istopatologico NSIP-like, spesso associate ad aree di OP. L'andamento dell'ILD è generalmente cronico, tuttavia

sono descritti casi con esordio acuto simil-ARDS. La presenza di anticorpi antisintetasi specifici sembra caratterizzare la frequenza ed il tipo di interessamento polmonare, così come la prognosi. Nella maggior parte dei casi il trattamento steroideo e/o immunosoppressore permette la stabilizzazione/miglioramento del quadro polmonare.

## Bibliografia

- 1 Tzioufas DAG. *Antisynthetase syndrome*. Orphanet Encyclopedia 2001. <https://www.orpha.net/data/patho/GB/uk-antisynthetase.pdf>
- 2 Mirrakhimov AE. *Antisynthetase syndrome: a review of etiology, pathogenesis, diagnosis and management*. *Curr Med Chem* 2015;22:1963-75.
- 3 Hallowell RW, Ascherman DP, Danoff SK. *Pulmonary manifestations of polymyositis/dermatomyositis*. *Semin Respir Crit Care Med* 2014;35:239-48.
- 4 Katzap E, Barilla-La Barca ML, Marder G. *Antisynthetase Syndrome*. *Curr Rheumatol Rep* 2011;13:175-81.
- 5 Mahler M, Miller FW, Fritzler MJ. *Idiopathic inflammatory myopathies and the anti-synthetase syndrome: a comprehensive review*. *Autoimmun Rev* 2014;13:367-71.
- 6 Chatterjee S, Prayson R, Farver C. *Antisynthetase syndrome: not just an inflammatory myopathy*. *Cleve Clinic J Med* 2013;80:655-66.
- 7 Hervier B, Benveniste O. *Clinical heterogeneity and outcomes of antisynthetase syndrome*. *Curr Rheumatol Rep* 2013;15:349.
- 8 Solomon J, Swigris JJ, Brown K. *Myositis-related interstitial lung disease and antisynthetase syndrome*. *J Bras Pneumol* 2011;37:100-9.
- 9 Hamaguchi Y, Fujimoto M, Matsushita T, et al. *Common and distinct clinical features in adult patients with anti-aminoacyl-tRNA synthetase antibodies: heterogeneity within the syndrome*. *Plos One* 2013;8:e60442.
- 10 Connors GR, Christopher-Stine L, Oddis CV, et al. *Interstitial lung disease associated with the idiopathic inflammatory myopathies: what progress has been made in the past 35 years?* *Chest* 2010;138:1464-74.
- 11 Hallowell RW, Danoff SK. *Interstitial lung disease associated with the idiopathic inflammatory myopathies and the antisynthetase syndrome: recent advances*. *Curr Opin Rheumatol* 2014;26:684-9.
- 12 Imbert-Masseau A, Hamidou M, Agard C, et al. *Antisynthetase syndrome*. *Joint Bone Spine* 2003;70:161-8.
- 13 Hervier B, Devilliers H, Stanciu R, et al. *Hierarchical cluster and survival analyses of antisynthetase syndrome: phenotype and outcome are correlated with anti-tRNA synthetase antibody specificity*. *Autoimmun Rev* 2012;12:210-7.
- 14 Marie I, Josse S, Decaux O, et al. *Clinical manifestations and outcome of anti-PL7 positive patients with antisynthetase syndrome*. *Eur J Intern Med* 2013;24:474-9.
- 15 Uribe L, Ronderos DM, Diaz MC, et al. *Antisynthetase antibody syndrome: case report and review of the literature*. *Clin Rheumatol* 2013;32:715-9.
- 16 Bajocchi G, Piro R, Lombardini C, et al. *Acute respiratory distress syndrome - an undercover antisynthetase syndrome: a case report and review of the literature*. *Clin Exp Rheumatol* 2012;30:424-8.
- 17 Hervier B, Meyer A, Dieval C, et al. *Pulmonary hypertension in antisynthetase syndrome: prevalence, etiology and survival*. *Eur Respir J* 2013;42:1271-82.
- 18 Vinicki JP, Pellet SC, Raimondi A, et al. *Antisynthetase syn-*

- drome with subcutaneous emphysema and pneumomediastinum. *J Clin Rheumatol* 2014;20:401-2.
- 19 Kalluri M, Oddis CV. *Pulmonary manifestations of the idiopathic inflammatory myopathies*. *Clin Chest Med* 2010;31:501-12.
  - 20 Allegra L, Blasi F, Canonica GW, et al. *Malattie respiratorie: l'essenziale*. Milano: Elsevier-Masson 2008.
  - 21 Schwarz M. *The lung in polymyositis*. *Clin Chest Med* 1998;19:701-12.
  - 22 Antin-Ozerkis D, Rubinowitz A, Evans J, et al. *Interstitial lung disease in the connective tissue diseases*. *Clin Chest Med* 2012;33:123-49.
  - 23 Dellaripa PF, Miller ML. *Interstitial lung disease in dermatomyositis and polymyositis: clinical manifestations and diagnosis*. Uptodate 2015. <http://www.uptodate.com/contents/interstitial-lung-disease-in-dermatomyositis-and-polymyositis-clinical-manifestations-and-diagnosis>
  - 24 Marie I, Josse S, Decaux O, et al. *Comparison of long-term outcome between anti-Jo1 and anti-PL7/PL12 positive patients with antisynthetase syndrome*. *Autoimmun Rev* 2012;11:739-45.
  - 25 Johnson C, Connors GR, Oaks J, et al. *Clinical and pathologic differences in interstitial lung disease based on antisynthetase antibody type*. *Respir Med* 2014;108:1542-8.
  - 26 Gutsche M, Rosen GD, Swigris JJ. *Connective tissue disease-associated interstitial lung disease: a review*. *Curr Respir Care Rep* 2012;1:224-32.
  - 27 Waseda Y, Johkoh T, Egashira R, et al. *Antisynthetase syndrome: pulmonary computed tomography findings of adult patients with antibodies to aminoacyl-tRNA synthetases*. *Eur J Radiol* 2016;85:1421-6.
  - 28 Koreeda Y, Higashimoto I, Yamamoto M, et al. *Clinical and pathological findings of interstitial lung disease patients with anti-aminoacyl-tRNA synthetase autoantibodies*. *Intern Med* 2010;49:361-9.
  - 29 Marie I, Josse S, Hatron PY, et al. *Interstitial lung disease in anti-Jo-1 patients with antisynthetase syndrome*. *Arthritis Care Res* 2013;65:800-8.
  - 30 Karadimitrakis S, Plastiras SC, Zorpala A, et al. *Chest CT findings in patients with inflammatory myopathy and Jo1 antibodies*. *Eur J Radiol* 2008;66:27-30.
  - 31 Ingegnoli F, Lubatti C, Ingegnoli A, et al. *Interstitial lung disease outcomes by high-resolution computed tomography (HRCT) in Anti-Jo1 antibody-positive polymyositis patients: a single centre study and review of the literature*. *Autoimmun Rev* 2012;11:335-40.
  - 32 de Souza FHC, Cruellas MGP, Levy-Neto M, et al. *Antisynthetase syndrome: anti-PL-7, anti-PL-12 and anti-EJ*. *Rev Bras Reumatol* 2013;53:352-7.
  - 33 Serra G, Brun A, Ialongo P, et al. *Thoracic involvement in connective tissue diseases: radiological patterns and follow-up*. *JBR-BTR* 2015;98:3-19.
  - 34 Kalluri M, Sahn SA, Oddis CV, et al. *Clinical profile of anti-PL-12 autoantibody: cohort study and review of the literature*. *Chest* 2009;135:1550-6.
  - 35 Tomonaga M, Sakamoto N, Ishimatsu Y, et al. *Comparison of pulmonary involvement between patients expressing anti-PL-7 and anti-Jo-1 antibodies*. *Lung* 2015;193:79-83.
  - 36 Takato H, Waseda Y, Watanabe S, et al. *Pulmonary manifestations of anti-ARS antibody positive interstitial pneumonia with or without PM/DM*. *Respir Med* 2013;107:128-33.
  - 37 Hervier B, Uzunhan Y, Hachulla E, et al. *Antisynthetase syndrome positive for anti-threonyl-tRNA synthetase (anti-PL7) antibodies*. *Eur Respir J* 2011;37:714-7.
  - 38 Hervier B, Wallaert B, Hachulla E, et al. *Clinical manifestations of anti-synthetase syndrome positive for anti-alanyl-tRNA synthetase (anti-PL12) antibodies: a retrospective study of 17 cases*. *Rheumatology* 2010;49:972-6.
  - 39 Poletti V, Ravaglia C, Tomassetti S. *Transbronchial cryobiopsy in diffuse parenchymal lung diseases*. *Curr Opin Pulm Med* 2016;22:289-96.
  - 40 Watanabe K, Handa T, Tanizawa K, et al. *Detection of antisynthetase syndrome in patients with idiopathic interstitial pneumonias*. *Respir Med* 2011;105:1238-47.
  - 41 Tillie-Leblond I, Wislez M, Valeyre D, et al. *Interstitial lung disease and anti-Jo-1 antibodies: difference between acute and gradual onset*. *Thorax* 2008;63:53-9.
  - 42 Yousem SA, Schneider F, Bi D, et al. *The pulmonary histopathologic manifestations of the anti-PL7/antithreonyl transfer RNA synthetase syndrome*. *Hum Pathol* 2014;45:1199-204.
  - 43 Schneider F, Yousem SA, Bi D, et al. *Pulmonary pathologic manifestations of anti-glycyl-tRNA synthetase (anti-EJ)-related inflammatory myopathy*. *J Clin Pathol* 2014;67:678-83.
  - 44 Schneider F, Aggarwal R, Bi D, et al. *The pulmonary histopathology of anti-KS transfer RNA synthetase syndrome*. *Arch Pathol Lab Med* 2015;139:122-5.
  - 45 Richards TJ, Eggebeen A, Gibson K, et al. *Characterization and peripheral blood biomarker assessment of anti-Jo-1 antibody-positive interstitial lung disease*. *Arthritis Rheum* 2009;60:2183-92.
  - 46 Bauhammer J, Blank N, Max R, et al. *Rituximab in treatment of Jo1-antibody-associated antisynthetase syndrome: anti-Ro52 positivity as a marker for severity and treatment response*. *J Rheumatol* 2016;43:1566-74.
  - 47 Marie I, Hatron PY, Dominique S, et al. *Short-term and long-term outcome of anti-Jo-1 positive patients with anti-Ro52 antibody*. *Semin Arthritis Rheum* 2012;41:890-9.
  - 48 Aggarwal R, Cassidy E, Fertig N, et al. *Patients with non-Jo-1 anti-tRNA-synthetase autoantibodies have worse survival than Jo-1 positive patients*. *Ann Rheum Dis* 2014;73:227-32.
  - 49 La Corte R, Lo Monaco A, Locaputo A, et al. *In patients with antisynthetase syndrome the occurrence of anti-Ro/SSA antibodies causes a more severe interstitial lung disease*. *Autoimmunity* 2006;39:249-53.
  - 50 Vánca A, Csípo I, Németh J, et al. *Characteristics of interstitial lung disease in SS-A positive/Jo-1 positive inflammatory myopathy patients*. *Rheumatol Int* 2009;29:989-94.

Gli Autori dichiarano di non avere alcun conflitto di interesse con l'argomento trattato nell'articolo.