

Caracterización clínico-radiológica de pacientes con enfermedad pulmonar intersticial y panel de miositis positivo en hospital Santiago Oriente

FRANCISCO OSSES V.¹ y PAULETTE ANDINO S.²

Clinical-radiological characterization of patients with interstitial lung disease and positive myositis panel at hospital Santiago Oriente

Introduction: Interstitial Lung Diseases (ILD) mainly affect the pulmonary interstitium, with significant associated morbidity and mortality. They have a spectrum of possible etiologies that is increasingly broad. There is an important causality from Connective Tissue Diseases (CTD), describing more and more cases associated with Antisynthetase Syndrome, and with different radiological patterns according to the serology obtained, enclosed into "Panel of Myositis" (PaM). This retrospective cohort study gathers PaMs performed at Hospital Santiago Oriente, PaM results are correlated with clinical and imaging manifestations. **Material and Methods:** 33 PaMs performed between 2017 and 2022 were saved up and by reviewing the clinical records of the patients from whom the PaMs came, their clinical and radiological manifestations and the results of their complementary rheumatological serology were recorded to establish correlations between multiple variables. **Results:** There were 15 positive PaMs (45.4%), 8 (53%) of them already had some diagnosed inflammatory myopathy. The main clinical findings reported were Gottron's papules, arthritis, heliotrope erythema, Raynaud's phenomenon, and fever. The most frequent positive antibody detected was Ro-52. Positive ANA could be found in 10 cases (66.7%). PID was identified in 66.7% of those with a positive PaM, being non-specific fibrotic Interstitial Pneumonia with Organizing Pneumonia being the most frequent manifestation. There was no significant association between imaging manifestations and specific antibodies. ANA 1/80 was found in 6.7% of the cases, which was not associated with an increased risk of PID. **Conclusions:** There is association between several CTEs and EPIs. It is necessary to highlight the importance of the clinical findings to establish an adequate index of suspicion, in order to timely direct the complementary study (eg: PaM), and the eventual specific therapy.

Keywords: Lung Disease, Interstitial; Connective Tissue Diseases; Antisynthetase Syndrome; Myositis.

Resumen

Introducción: Las Enfermedades Pulmonares Intersticiales (EPI) afectan principalmente al intersticio pulmonar, con importante morbimortalidad asociada. Tienen un espectro de posibles etiologías que es cada vez más amplio. Hay una importante causalidad a partir de Enfermedades del Tejido Conectivo (ETC), describiéndose cada vez más casos asociados a Síndrome Antisintetasa, y con diversos patrones radiológicos según serología obtenida, agrupada en "Panel de Miositis" (PaM). El presente estudio de cohorte retrospectiva reúne PaMs realizados en el Hospital Santiago Oriente, correlacionando resultados con manifestaciones clínicas e imagenológicas. **Material y Métodos:** Se recuperaron 33 PaMs realizados entre 2017 y 2022, y a través de revisión de fichas de los pacientes de quienes provenían las PaMs se consignaron las principales manifestaciones clínicas, imagenológicas y de la serología reumatológica complementaria, estableciendo correlaciones entre múltiples varia-

¹Médico Internista, Unidad de Paciente Crítico Hospital Santiago Oriente.

²Médico Internista y Broncopulmonar, Unidad de Paciente Crítico Hospital Santiago Oriente.

bles. **Resultados:** Hubo 15 pacientes PaM positivos (45,4%), 8 de ellos (53%) ya contaban con alguna miopatía inflamatoria diagnosticada. Los principales hallazgos clínicos consignados fueron pápulas de Gottron, artritis, eritema heliotropo, Fenómeno de Raynaud y fiebre. El anticuerpo positivo más frecuente fue Ro-52. Se pudo objetivar ANA positivo en 10 casos (66,7%). Se identificó EPI en 66,7% de aquellos con PaM positivo, siendo la Neumonía Intersticial no específica fibrótica con Neumonía en Organización la manifestación más frecuente. No hubo asociación significativa entre manifestaciones imagenológicas y anticuerpos específicos. Se encontró ANA 1/80 en 66,7% de los casos, lo cual no se asoció a mayor riesgo de EPI. **Conclusiones:** Existe asociación entre varias ETC y las EPI. Destaca la importancia de los hallazgos clínicos para establecer un adecuado índice de sospecha, para dirigir oportunamente el estudio complementario (ej: PaM), y la eventual terapia específica.

Palabras clave: Enfermedad Pulmonar Intersticial; Enfermedades del tejido conectivo; Síndrome Antisintetasa; Miositis.

Introducción

Las Enfermedades Pulmonares Intersticiales (EPI) comprenden un grupo heterogéneo de patologías que afectan principalmente al intersticio pulmonar, con importante morbimortalidad asociada¹. Tienen múltiples expresiones clínicas, funcionales e imagenológicas, junto con un espectro de posibles etiologías que es cada vez más amplio². A la fecha, existen diversas clasificaciones basadas en etiología y expresión imagenológica. Pese a lo anterior, muchos casos quedan sin etiología identificada, sucediendo hasta en un 15% de EPI detectada incidentalmente³, o hasta en un 20% de aquellos que tienen estudio histológico⁴.

Los avances diagnósticos han permitido identificar una importante causalidad entre muchas Enfermedades del Tejido Conectivo (ETC) y las EPI, siendo incluso hasta de un 30% de casos⁵. Dentro de las ETC se encuentran las Miopatías Inflamatorias Idiopáticas (MII), grupo de patologías donde se encuentra la Polimiositis (PM), Dermatomiositis (DM), DM amiopática, DM asociada a neoplasias, Miositis necrotizante y Miopatía por cuerpos de inclusión.

Surge además el concepto de Síndrome Antisintetasa (SAS), que agrupa a pacientes con ciertas manifestaciones de MII, tales como: artritis, miositis, fiebre, fenómeno de Raynaud, manos y pies de mecánico, junto con EPI y anticuerpos específicos dirigidos contra tRNA sintetasa pulmonares (anti Jo-1, anti PL-7, anti PL-12, anti EJ, anti OJ)⁶. Particularmente en SAS se han descrito cada vez más casos de EPI asociada^{7,8}, y con diversos patrones radiológicos según serología obtenida⁹. Estos anticuerpos, y otros específicos de otras miopatías inflamatorias, se analizan en forma simultánea mediante diferentes técnicas, conocidos como “Panel de Miopatías Inflamatorias” o “Panel de Miositis”.

El objetivo de este estudio fue analizar los Paneles de Miositis realizados en el Hospital Santiago Oriente, cotejando estos resultados con manifestaciones clínicas y radiológicas de cada paciente con positividad de uno o más anticuerpos analizados.

Pacientes y Métodos

Estudio de cohorte retrospectiva de pacientes con Panel de Miositis (PaM) realizados en Hospital Santiago Oriente (HSO) entre los años 2017 y 2022, e independiente del motivo de solicitud. En aquellos con uno o más anticuerpos positivos se correlacionaron manifestaciones clínicas e imagenológicas, indagando en fichas clínicas los siguientes datos/variables:

- Edad (a la fecha de realizado Panel de Miositis).
- Sexo.
- Comorbilidades Respiratorias (Asma, EPOC, tabaquismo activo, hipertensión pulmonar).
- Comorbilidades Reumatológicas (Artritis Reumatoide, Lupus Eritematoso Sistémico, Esclerosis Sistémica, Síndrome Sjögren, otras enfermedades autoinmunes, miopatía inflamatoria, inmunosupresión por otras causas).
- Exposición a alérgenos u otros compuestos orgánicos.
- Antecedente de neoplasias.
- Hallazgos clínicos (Artritis, pápulas de Gottron, Manos y pies de mecánico, Eritema Heliotropo, Síndrome de Raynaud).
- Patrón de EPI en TAC de tórax.
- Fecha de diagnóstico EPI.
- Resultado Panel de Miositis (anticuerpo(s) positivo(s), título(s) de anticuerpo(s)).
- Serología reumatológica complementaria: Anticuerpos Antinucleares (ANA), Antígenos Nucleares Extraíbles (ENA), Factor Reuma-

toide (FR), Anticuerpo Anti-péptido cíclico citrulinado (CCP), antiDNA, complemento, Anticuerpos Anti Citoplasma de Neutrófilos (ANCA).

Para proteger la privacidad de cada paciente, se aplicó codificación de cada uno según inicial nombre + inicial apellido paterno + inicial apellido materno + fecha panel miositis (ej: FOV01012022).

El análisis de datos se realizó en software estadístico SPSS (IBM Statistics versión 25.0, año 2017; SPSS Inc. Chicago, IL, USA). Entre los datos obtenidos se aplicó análisis de frecuencias absolutas y relativas, medias, desviación estándar y tests de significancia estadística (test t de Student para variables independientes, razón de chances entre múltiples variables descritas, y test exacto de Fisher para asociación entre variables categóricas). Se consideró significancia estadística de 5% (confianza 95%).

El estudio contó con la aprobación del Comité de Ética Científica (CEC) del Servicio de Salud Metropolitano Oriente.

Resultados

Se rescataron 33 PaM realizados en el hospital, entre los años 2017 y 2022. Distinguiendo entre grupos con PaM positivo y PaM negativo, no hubo diferencias significativas en las variables a investigar, a excepción de antecedente de MII (Tabla 1). Se encontraron 15 PaM con al menos un anticuerpo positivo (45,4%). En este grupo, el promedio de edad fue $64,8 \pm 15,6$ años, siendo 80% mujeres. Un 20% ya contaba con alguna EPI previamente descrita. 8 de ellos (53%) ya contaban con alguna MII diagnosticada (Tabla 2).

Se consignaron como hallazgos clínicos la presencia de pápulas de Gottron, manos y pies de mecánico, los cuales estuvieron significativa-

Tabla 1. Características de cohorte con PaM realizado

Variable	Total (n = 33)	PaM positivo (n = 15)		PaM negativo (n = 18)		Valor de p
		Años	%	Años	%	
Edad (años \pm DS)	62,3 \pm 16,0	64,8 \pm 15,6	45,45	60,3 \pm 16,6	54,55	0,43
Sexo	n	n	%	n	%	
Femenino	24	12	80,00	12	66,67	0,46
Comorbilidad Respiratoria						
Asma	1	1	6,67	0	0,00	0,45
EPOC	3	1	6,67	2	11,11	1
Hipertensión pulmonar	11	6	40,00	5	27,78	0,49
Exposición a alérgenos	2	2	13,33	0	0,00	0,2
Antecedente de EPI	10	3	20,00	7	38,89	0,28
Comorbilidad Reumatológica						
Artritis Reumatoide	1	0	0,00	1	5,56	1
Lupus Eritematoso Sistémico	1	0	0,00	1	5,56	1
Síndrome Sjögren	0	0	0,00	0	0,00	**
Esclerosis sistémica	1	1	6,67	0	0,00	0,46
MII	9	8	53,33	1	5,56	0,004 *
Otra	2	1	6,67	1	5,56	1
Inmunosupresión	5	4	26,67	1	5,56	0,15
Neoplasia diagnosticada	3	3	20,00	0	0,00	0,083
Manifestaciones Clínicas						
Artritis	6	5	33,3	1	5,6	0,07
Pápulas de Gottron	4	4	26,7	0	0	0,03 *
Manos de mecánico	4	4	26,7	0	0	0,03 *
Eritema heliotropo	3	3	20	0	0	0,08
Síndrome Raynaud	2	2	13,3	0	0	0,2
Fiebre	13	8	53,3	5	27,8	0,17

*Valor de p significativo ($p < 0,05$). **Sin valor de p ante ausencia de casos en ambos grupos.

Tabla 2. Detalle de miopatía inflamatoria presente en casos descritos

Miopatía Inflamatoria	Número de casos (n = 9)
Dermatomiositis	5
Polimiositis	0
Síndrome Antisintetasa	3
Miopatía por cuerpos de inclusión	0
Miositis Necrotizante	1*

*Caso en que se obtuvo PaM negativo.

mente más presentes en grupo con PaM positivo. También se evaluó artritis, eritema heliotropo, fenómeno de Raynaud y fiebre, sin diferencias significativas (Tabla 1). El anticuerpo positivo más frecuente fue Ro-52, seguido de Pm-Scl75 y PL-7 (Figura 1). La serología reumatológica complementaria permitió objetivar ANA positivo en 10 casos (66,7%), a título 1/80 en 8 de ellos, y con patrón granular en el 50%. Todos los factores reumatoideos realizados en estos pacientes resultaron negativos, al igual que anti-DNA. Los niveles de complemento resultaron bajos en dos casos (Tabla 3).

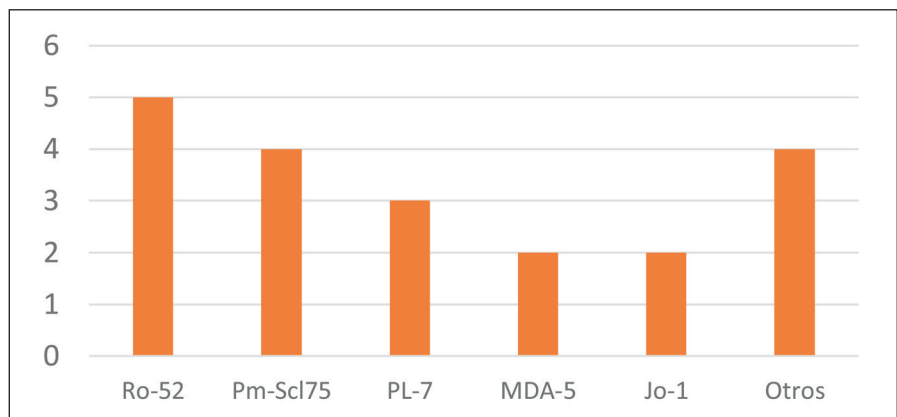


Figura 1. Frecuencias de anticuerpos positivos en PaM.

Tabla 3. Detalle de serología reumatológica en casos con PaM positivo

Nº paciente	ANA	Patrón de ANA	FR	C3	C4	Anti-DNA
SMM06102017	1/640	Homogéneo	Negativo	Normal	Normal	Negativo
MOB06092018	Negativo	-	Negativo	Normal	Normal	Negativo
EGA05032019	1/80	Nucleolar	Negativo	Normal	Normal	Negativo
JRB07032019	Negativo	-	Negativo	Normal	Normal	Negativo
LRD27012020	1/80	Granular	Negativo	Normal	Normal	Negativo
FRF15062021	N/A	-	N/A	N/A	N/A	N/A
SPM22072021	1/160	Nucleolar	N/A	Normal	Normal	N/A
MMH29092021	Negativo	-	N/A	Bajo	Bajo	Negativo
LAE23112021	1/80	Granular	Negativo	N/A	N/A	N/A
JCS18122021	1/80	Granular	Negativo	Normal	Normal	Negativo
LGS08032022	1/80	Homogéneo	Negativo	Normal	Normal	Negativo
MAO30052022	Negativo	-	Negativo	Normal	Normal	Negativo
MLL17062022	1/80	Granular	Negativo	Bajo	Bajo	Negativo
ECI28062022	1/80	Granular	Negativo	Normal	Normal	Negativo
JGV29062022	1/80	Homogéneo	Negativo	Normal	Normal	Negativo

ANA: Anticuerpos Antinucleares, ENA: Antígenos Nucleares Extraíbles, FR: Factor Reumatoide, CCP: Anticuerpo Anti-péptido cíclico citrulinado, C3: complemento C3, C4: complemento C4.

Tabla 4. Manifestaciones radiológicas

Manifestación Radiológica	Total (n = 33)	PaM positivo (n = 15)		PaM negativo (n = 18)		Valor de p
		n	%	n	%	
UIP	1	0	0	1	5,6	1
No UIP						
NSIP	0	0	0	0	0	**
NSIP fibrótica	4	1	6,7	3	16,7	0,61
OP	1	1	6,7	0	0	0,46
NSIP fibrótica + OP	11	8	53,3	3	16,7	0,06
No clasificable	0	0	0	0	0	**
No EPI	16	5	33,3	11	61,1	0,17

** sin valor de p ante ausencia de casos en ambos grupos. UIP: Usual Interstitial Pneumonia (“Neumonía Intersticial Usual”); NSIP: Non-specific Interstitial Pneumonia (“Neumonía Intersticial No Específica”); OP: Organizing Pneumonia (“Neumonía en Organización”); EPI: Enfermedad Pulmonar Intersticial.

Se identificó EPI en 66,7% de aquellos con PaM positivo, siendo la Neumonía Intersticial no específica fibrótica con Neumonía en Organización (NSIP+OP) la manifestación más frecuente (53,3%), seguida de NSIP fibrótica y OP, cada una con 6,66% (Tabla 4). Hubo asociación significativa entre tener patrón de NSIP+OP y resultado de PaM positivo ($p = 0,026$), a diferencia de otros patrones imagenológicos.

En esta cohorte de pacientes no se encontró asociación significativa entre poseer MII y EPI ($p = 0,77$). Tampoco hubo asociación entre la manifestación imagenológica más frecuente (NSIP+OP) con Ro-52 ($p = 0,14$), Pm-Scl75 ($p = 0,18$) ni PL-7 ($p = 0,07$). Entre los casos con ANA positivo no hubo asociación significativa con poseer EPI ($p = 0,44$) o NSIP+OP ($p = 0,46$). Se encontró ANA 1/80 en 66,7% de los casos, lo cual tampoco se asoció significativamente a mayor riesgo de EPI ($p = 0,71$).

Discusión

En las últimas décadas se ha logrado mejor comprensión de las EPI, demostrando causalidad en muchas de ellas, asociándose por ejemplo a ETC. Ante esto, la serología reumatológica, y en particular los PaM, han sido un aporte importantísimo para un diagnóstico e instauración precoz de terapia^{7,8}.

Al revés de la evidencia actual, nuestro registro se centró en un análisis retrospectivo de aquellos PaM realizados en nuestro centro, y su correlato tanto clínico como imagenológico a partir de estos resultados. Se pudo objetivar una prevalencia importante de artritis, pápulas de Gottron, manos y pies de mecánico, lo que además se tradujo en diferencia estadísticamente significativa para las dos últimas. Esto refuerza

la importancia de un examen físico acabado en todos los pacientes, particularmente en aquellos consultantes por patología respiratoria crónica. Se debe destacar que, por ser éste un registro retrospectivo, tales hallazgos fueron extraídos de fichas clínicas y evaluaciones realizadas por otros médicos. Un registro prospectivo podría incluso agotar la búsqueda de otros hallazgos sugerentes o presentes en otras miopatías inflamatorias, como manos *puffy* (entumecidas), esclerodactilia y telangiectasias, entre otros.

Es preciso mencionar la obtención de ANA positivo, con dilución 1/80 en el 80% de los casos, y con patrón granular en la mitad del total. Pese a algunas series de casos en donde se encuentra mayoría con ANA positivo y dilución mayor a 1/80¹⁰, en otras no hay gran detalle de esta cifra e incluso destacan aquellos casos con ANA negativo y resultado de PaM positivo¹¹. Lo anterior recalca la importancia de la historia clínica y los hallazgos al examen físico para sospechar SAS, más que la primera aproximación con serología reumatológica básica; y nos hará reflexionar respecto a si es prudente considerar un punto de corte que sea significativo.

Waseda Y. et al.⁹ precisaron las características imagenológicas de pacientes con PaM positivo en una serie de 64 pacientes entre dos hospitales japoneses. En ellos, con promedio de edad 54,2 ± 13,4 años y un 75% mujeres, destacó la asociación entre PaM positivo y patrón NSIP en 35/63 casos, junto con PaM positivo y patrón NSIP+OP en 22/63 casos, con predominio de opacidades en vidrio esmerilado periféricos, y luego peribroncovascular. Estos resultados no distan de los obtenidos en un registro nacional realizado por Wolff V. et al.¹⁰, de 111 pacientes (72% mujeres), donde destacó la predominancia de patrón NSIP y NSIP+OP, esta última logran-

do significancia estadística comparándose con aquellos que obtuvieron PaM negativo. En este registro los anticuerpos predominantes fueron Ro-52 y Pm-Sc175, con significancia estadística asociada; no sucedió así en nuestro registro, pese a obtener justamente aquellos anticuerpos como más prevalentes.

No se encontró significación estadística entre poseer PaM positivo y exposición a alérgenos o antecedente de neoplasias. Es conocida la asociación entre MII y neoplasias¹², lo cual refuerza un alto índice de sospecha y búsqueda de EPI en aquellos con MII ya confirmada.

Conclusiones

Existe asociación entre varias ETC y las EPI. Destaca la importancia de los hallazgos clínicos que permitan establecer un adecuado índice de sospecha, de manera de dirigir oportunamente el estudio complementario (serología reumatológica incluyendo PaM, TAC de tórax). Esto es perentorio para iniciar terapia específica, pudiendo de tal forma retrasar o subsanar el compromiso pulmonar asociado.

En nuestra serie no se logró significancia estadística en torno a algún anticuerpo específico, ni tampoco en relación a PaM positivo con algún patrón en TAC de tórax, pese a mayor tendencia a significancia con NSIP+OP. Probablemente en un registro prospectivo a largo plazo, con óptima búsqueda de hallazgos clínicos, sumado a un importante apoyo en imágenes y laboratorio, se podrían obtener otras y mayores significancias estadísticas.

Referencias bibliográficas

- ANTONIOU KM, MARGARITPOULOS GA, TOMASSETTI S, BONELLA F, COSTABEL U, POLETTI V. Interstitial lung disease. *Eur Respir Rev* 2014; 23 (131): 40-54. Disponible en: <https://err.ersjournals.com/content/23/131/40.long>
- WIJSENBEK M, SUZUKI A, MAHER TM. Interstitial Lung Diseases. *Lancet* 2022; 400 (10354): 769-86. Disponible en: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(22\)01052-2/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(22)01052-2/fulltext)
- HYLDGAARD C, BENDSTRUP E, WELLS AU, HILBERG O. Unclassifiable Interstitial Lung Diseases: Clinical characteristics and survival. *Respirology* 2017; 22 (3): 494-500. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/resp.12931>
- HUNNINGHAKE GW, ZIMMERMAN MB, SCHWARTZ DA, KING TE JR, LYNCH J, HEGELE R, et al. Utility of a lung biopsy for the diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 193-6. Disponible en: <https://www.atsjournals.org/doi/10.1164/ajrccm.164.2.2101090>
- MITTOO S, GELBER AC, CRISTOPHER-STINE L, HORTON MR, LECHTZON N, DANOFF SK. Ascertainment of Collagen Vascular Disease in patients presenting with Interstitial Lung Disease. *Respir Med* 2009; 103: 1152-8. Disponible en: [https://www.resmed-journal.com/article/S0954-6111\(09\)00062-6/fulltext](https://www.resmed-journal.com/article/S0954-6111(09)00062-6/fulltext)
- MAHLER M, MILLER FW, FRITZLER MJ. Idiopathic Inflammatory Myopathies and the Anti-Synthetase Syndrome: A Comprehensive Review. *Autoimmun Rev* 2014; 13: 363-71. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1568997214000342?via%3Dihub>
- OPINC AH, MAKOWSKA JS. Antisynthetase syndrome - much more than just a myopathy. *Seminars in Arthritis and Rheumatism* 2021; 51: 72-83. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0049017220303085?via%3Dihub>
- GASPAROTTO M, GATTO M, SACCON F, GHIRARDELLO A, IACCARINO L, DORIA A. Pulmonary involvement in antisynthetase syndrome. *Curr Opin Rheumatol* 2019; 31: 603-10. Disponible en: https://journals.lww.com/co-rheumatology/Abstract/2019/11000/Pulmonary_involvement_in_antisynthetase_syndrome.9.aspx
- WASEDA Y, JOHKOH T, EGASHIRA R, SUMIKAWA H, SAEKI K, WATANABE S, et al. Antisynthetase syndrome: Pulmonary computed tomography findings of adult patients with antibodies to aminoacyl-tRNA synthetases. *Eur J Radiol* 2016; 85 (8): 1421-6. Disponible en: [https://www.ejradiology.com/article/S0720-048X\(16\)30162-0/fulltext](https://www.ejradiology.com/article/S0720-048X(16)30162-0/fulltext)
- WOLFF V, FLORENZANO M, REYES F, MAYA JC, CUELLAR MC, PERALTA A, et al. Contribución del panel de miositis en el estudio de pacientes con enfermedades pulmonares intersticiales y sospecha de enfermedad del tejido conectivo. *Rev Chil Enferm Respir* 2020; 36: 254-9. Disponible en: <https://www.scielo.cl/pdf/rcher/v36n4/0717-7348-rcher-36-04-0254.pdf>
- STEVENSON B, THOMPSON G, WATSON M, BUNDELL C, KLINKEN E, JOHN M, et al. Autoantibodies in interstitial lung diseases. *Pathology* 2019; 51(5): 518-23. Disponible en: [https://www.pathologyjournal.rcpa.edu.au/article/S0031-3025\(18\)30548-8/fulltext](https://www.pathologyjournal.rcpa.edu.au/article/S0031-3025(18)30548-8/fulltext)
- TINIAKOU E, MAMMEN AL. Idiopathic Inflammatory Myopathies and Malignancy: A Comprehensive Review. *Clin Rev Allergy Immunol* 2017; 52 (1): 20-33. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1007/s12016-015-8511-x>

Correspondencia a:
Dr. Francisco Osses Vergara
Unidad de Paciente Crítico
Hospital Santiago Oriente Dr. Luis Tisné Brousse
Peñalolén, Santiago
Email: francisco.osses.v@gmail.com