

## Anti-Synthetase Syndrome: A Rare Cause of Diffuse Interstitial Lung Disease

B. Daher<sup>1\*</sup>, L. Achachi<sup>1</sup>, K. Bouytse<sup>1</sup>, A. Rhanim<sup>1</sup>, A. Jneine<sup>1,2</sup>, M. Elftouh<sup>1</sup>,  
L. Herrak<sup>1</sup>

*1 Service de pneumologie, centre hospitalier universitaire Ibn Sina, Faculté de médecine et de pharmacie, université Mohamed V, Rabat, Maroc.*

*2 Laboratoire de physiologie, Faculté de médecine et de pharmacie, université Mohamed V, Rabat, Maroc.  
Corresponding Author: B. Daher*

**Abstract:** *The syndrome of anti-synthetases (SAS) is a rare disease, it presents 30% of inflammatory myopathies, and frequently associated with pulmonary involvement (especially parenchymatous type of diffuse infiltrative pneumopathy, and more rarely vascular (pulmonary hypertension)), Characteristic cutaneous abnormalities of fissile and erythematous hyperkeratosis of the lateral surface of the fingers, Raynaud's syndrome, inflammatory polyarthritis, and the presence of antinuclear autoantibodies called anti-aminoacyl-tRNA synthetases. We report an observation of a 55-year-old patient who was treated for progressive exacerbation dyspnea, muscle weakness, arthralgia, Bilateral crepitoles with pulmonary auscultation, and typical skin lesions. The CT scan confirms the presence of interstitial lesions, the EFR find a severe restrictive syndrome. Biologically, an inflammatory syndrome, elevated muscle enzymes, and positive anti-Jo-1 autoantibodies are targeted. The diagnosis of SAS is retained and the patient is put on corticosteroids and Azathioprine, and the evolution is marked by a clear clinical, biological and radiological improvement.*

**Key words:** *Antisynthetase syndrome, Anti Jo-1, Myopathies, Interstitial pneumonitis.*

Date of Submission: 06-01-2020

Date of Acceptance: 21-01-2020

### I. Introduction

Les myopathies inflammatoires primaires sont des pathologies rares, dont l'expression clinique est très hétérogène. Parmi les myopathies inflammatoires, le syndrome des antisynthétases qui est caractérisé outre une clinique évocatrice, par des anticorps antisynthétases, dont huit sont connus pour le moment. Ces auto-anticorps ont pour cible antigénique des enzymes intervenant dans la traduction ARNt-protéines. Nous découvrons à travers cette observation les principaux aspects cliniques, radiologiques, biologiques et pronostique de cette affection.

### II. Observation

Il s'agit d'un patient âgé de 55 ans, hospitalisé en pneumologie pour une prise en charge d'une dyspnée stade IV de la Mmrc ; Ayant comme antécédent un tabagisme chronique à 10 PA sévère il y a 30 ans, suivi pour une pneumopathie infiltrante diffuse non étiquetée depuis une année. L'histoire de sa maladie remonte à 2 ans par l'installation d'une dyspnée d'aggravation progressive devenant stade IV 15 jours avant son admission, associé à une douleur musculaire diffuse et une toux sèche, des polyarthralgies d'allure inflammatoire, une dysphagie et une dysphonie le tout évoluant dans un contexte de sensation fébrile, d'altération de l'état générale faite d'asthénie, d'anorexie et d'amaigrissement non chiffré.

L'examen clinique trouve un patient conscient polypnéique à 26 c/min, tachycarde à 104 b/min, hypotendu à 94/58 mmHg, avec une SaO<sub>2</sub> à 85 % à l'air ambiant qui se corrige sous 4 litre d'oxygène, un hippocratisme digital, des lésions cutanées au niveau des mains à type d'hyperkératose (figure 1), associé à des douleurs musculaires diffuses, l'examen pleuro-pulmonaire objective des râles crépitants plus marqués au niveau des bases, le reste de l'examen somatique est sans particularité.

La radiographie thoracique trouve un syndrome interstitiel, un élargissement médiastinal et une dilatation de la trachée.

Le bilan biologique trouve une anémie hypochrome microcytaire, une hyperleucocytose à 27 440/μl à prédominance PNN (23 360/μl), la CRP à 153 mg/l, l'ionogramme est normale, le bilan rénal est normal, le bilan hépatique : ASAT à 174 UI/L et ALAT à 204UI/L, et les D-dimères positive à 1030 μgFEU/ml.

L'angioscanner n'objective pas d'embolie pulmonaire mais un foyer de condensation du Fowler droit et du lobe inférieure gauche en rapport avec une pneumopathie d'allure infectieuse avec des adénopathies médiastinales et une pleurésie bilatérale plus marquée à gauche.

Le patient est mis sous l'amoxicilline-ac clavulanique 3g/j associé à la ciprofloxacine 400g/j pendant 10 jours avec une bonne évolution clinique, biologique (GB : 18 780/ $\mu$ l, PNN :16 250/ $\mu$ l , CRP : 7.14 mg/l) et un nettoyage radiologique.

Le bilan étiologique de la pneumopathie infiltrante diffuse trouve à la TDM thoracique haute résolution un aspect de PINS fait d'un épaississement périlobovascularaire, des réticulations intralobulaires responsables de bronchectasies de traction, d'un épaississement scissural bilatéral et pleural bilatéral (figure 2). Le bilan immunologique trouve des anticorps anti-nucléaires, des anticorps anti Jo1 positives, ainsi que des anticorps anti SSA/R052Kd positives ; les anticorps anti DNA, ANCA, anti-RNP, anti-Sm, anti- Scl 70, anti- SSA R060Kd et anti- SSB sont négatives. L'EPP trouve une hypo-albuminémie à 27 g/l. Les enzymes musculaires : CPK élevé à 3373 U/L et LDH à 684 U/L. L'électro-neuro-myographie est en faveur d'une atteinte myogène diffuse.

La fibroscopie bronchique objective un aspect endoscopique normal et les biopsies bronchiques sont non contributives. La BGSA a objectivé une sialadénite chronique lymphocytaire et focale.

Le bilan de retentissement trouve à la pléthysmographie un syndrome restrictif sévère (CPT à et la DLCO non disponible), et à l'ETT une HTP estimée à 56 mmHg, les GDS objective une PaO<sub>2</sub> :83 mmHg, une Pa CO<sub>2</sub> : 32 mmHg et un pH à 7.54. La TDM thoraco-abdomino-pelvienne n'a pas objectivé de pathologie néoplasique sous jacente.

Le diagnostic retenu est celui des SAS, le patient a reçu 3 jours de bolus de corticothérapie (1g/j) suivie d'une corticothérapie orale à 60 mg par jours associé à l'Azathiopine 1mg/Kg/j. L'évolution a été marquée par une récupération de la force musculaire, une amélioration de la dyspnée devenant stade II de la Mmrc et de la SaO<sub>2</sub> à 96% à l'air ambiant.

### III. Discussion

Les myopathies inflammatoires idiopathiques, définies en 1975 par Peter et Bohan [1], sont caractérisées par : une faiblesse musculaire proximale progressive, une augmentation des valeurs de la créatine kinase sérique, des anomalies caractéristiques à l'électromyographie et un infiltrat inflammatoire des muscles squelettiques à la biopsie. Les anticorps antisynthétases (AAS) qui sont des anticorps spécifiques des myosites et qui définissent, associés à certains paramètres cliniques, le syndrome des antisynthétases (SAS) décrit pour la première fois en 1990 par Margerie et al. [2]. Connors et coll. proposent, en 2010, des critères pour le SAS (tableau1)[3].

Sur le plan biologique, les synthétases jouent un rôle important dans la synthèse des protéines. On connaît, à l'heure actuelle, huit différents AAS (tableau 2) [2]. Notons qu'il est exceptionnel de se trouver en présence simultanée de deux AAS. Dépendant de l'anticorps en présence, l'expression clinique de la maladie est différente [4].

L'incidence du SAS est évaluée actuellement à 11/100.000 habitants [5], La physiopathologie de la maladie reste largement inconnue mais le poumon pourrait être l'organe où l'ARNt synthétase devient anormalement immunogène, c'est-à-dire où la maladie est initiée puis se propage [6]. Il touche plus la femme que l'homme (sex ratio F/H:3:2), sans prédominance d'âge [4]. L'atteinte pulmonaire au cours du SAS est retrouvée dans 67 à 100 %, Les symptômes respiratoires les plus fréquents sont la dyspnée (55 % des cas) et la toux (34 % des cas) [7]. Une fièvre est retrouvée chez 26 % des patients. La tomodensitométrie thoracique haute résolution est l'examen clé du diagnostic : les deux lésions élémentaires principalement observées dans les PID de SAS sont le verre dépoli (80 %) et les réticulations (74 %) ; Les principaux aspects radiologiques sont par ordre de fréquence : la pneumopathie interstitielle non spécifique (PINS) chez 59 % des patients, la pneumopathie interstitielle commune (PIC) chez 23 % des patients et la pneumopathie organisée chez 17 % des patients [6,8]. L'histologie n'est pas obligatoire pour porter le diagnostic [8]. Les explorations fonctionnelles respiratoires, utiles pour évaluer la gravité et assurer le suivi, montrent habituellement un syndrome ventilatoire restrictif et une altération de la diffusion [7]. La fibroscopie bronchique avec lavage broncho-alvéolaire est souvent effectuée pour éliminer un diagnostic différentiel. Le lavage broncho-alvéolaire montre une alvéolite lymphocytaire aspécifique, habituellement à CD8, ou une alvéolite neutrophilique parfois associée à une éosinophilie [9]. L'HTP est une complication rare mais sévère du SAS, et elle est souvent de diagnostic tardif [10].

Les facteurs pronostiques sont représentés essentiellement par la survenue d'une PID aiguë associant souvent une dyspnée sévère et une fièvre [9]. L'atteinte des muscles respiratoires et la pneumopathie d'inhalation surajoutée semblent aggraver le pronostic[8], le dommage alvéolaire aigu est de pronostic sombre. La POC semble être de meilleur pronostic comparativement aux autres formes de PID notamment la PINS et la PIC. L'atteinte vasculaire à type d'HTAP est un facteur de mauvais pronostic [10].

L'atteinte extra thoracique au décours du SAS est très hétérogène, elle comporte l'atteinte musculaire qui permet de classer le SAS parmi les myopathies inflammatoires. Sa prévalence est de 74% à 100% [2,11]. Elle s'observe plus dans les SAS à Ac anti-Jo1 positif (70%) [6,11]. L'aspect clinique est variable. Le dosage de la créatine phosphokinase (CPK) est souvent positif. L'électromyogramme (EMG) montre un tracé myogène. L'IRM permet de guider un éventuel prélèvement biopsique [12]. L'atteinte articulaire varie entre 16 et 94% [9]. Les polyarthralgies inflammatoires sont les plus fréquentes et les moins graves [13]. Les mains de mécanicien qui se manifeste par une hyperkératose fissuraire et érythémateuse de la face latérale des doigts, sa prévalence est de l'ordre de 16 à 21 %. Bien que rare et aspécifique, elle permet d'orienter le diagnostic [14]. La prévalence du phénomène de Raynaud est de l'ordre de 50%, de sévérité variable, pouvant être responsable dans les cas extrêmes d'ulcères digitaux [15]. La péricardite reste la plus fréquente des atteintes cardiaques, et elle est associée à l'anticorps anti PL7 [16]. L'atteinte œsophagienne et oropharyngée, peuvent être responsable de fausses routes, dysphagie et de reflux gastro-œsophagien [8].

D'un point de vue thérapeutique, les corticoïdes représentent le traitement de première intention des myopathies inflammatoires [17]. Les alternatives thérapeutiques comprennent l'azathioprine, le cyclophosphamide, la ciclosporine, le méthotrexate, les immunoglobulines, la biothérapies et la plasmaphérèse [6,7,18]. D'autres traitements ont été proposés, telle l'irradiation corporelle totale la thymectomie. Les attitudes thérapeutiques sont en fonction de l'expérience de chaque équipe. Au cours du syndrome des antisynthétases, plusieurs arguments incitent à proposer rapidement un traitement plus agressif que les seuls corticoïdes : différentes études ont montré que la survie globale et la réponse aux corticoïdes étaient moins bonnes chez les patients avec AAS, avec des rechutes plus fréquentes lors de la phase de diminution des corticoïdes que chez les patients sans AAS [7,19].

Les éléments de suivi comprennent l'examen clinique (évaluation de la faiblesse musculaire, de la dyspnée, disparition des crépitations, des signes cutanés) les investigations musculaires (enzymes, EMG, IRM), l'imagerie thoracique et les EFR. Le taux d'anticorps anti-Jo-1 peut devenir indosable en cas de guérison [20].

#### **IV. Conclusion :**

Le syndrome des anti-synthétases est représenté par l'association d'une myopathie inflammatoire, d'une pneumopathie interstitielle, de la présence au niveau sanguin d'anticorps anti-synthétases et avec une fréquence variable de signes d'accompagnement, mais il est important de noter que certains patients, selon l'anticorps en présence, peuvent ne pas avoir d'atteinte myositique, ce qui peut d'ailleurs retarder le diagnostic et péjorer ainsi le pronostic. Il faut ainsi penser à rechercher un syndrome des antisynthétases en présence, par exemple, d'une pneumopathie interstitielle d'origine peu claire, même sans atteinte musculaire.

#### **References :**

- [1]. Bohan A, Peter JB. Polymyositis and dermatomyositis. *N Engl J Med.* 1975; 292(7):344-7.
- [2]. Marguerie C, Bunn CC, Beynon HL et al. Polymyositis, pulmonary fibrosis and autoantibodies to aminoacyl-tRNA synthetase enzymes. *Q J Med.* 1990; 77 (282):1019-38.
- [3]. Marie I, Mouthon L. Therapy of polymyositis and dermatomyositis. *Autoimmun Rev* 2011;11:6-13.
- [4]. Allali D, Seebach JD. Syndrome des antisynthétases: diagnostic et traitements. *Rev Med Suisse.* 2015; 11(469): 808-12.
- [5]. Brouwer R, Hengstman GJD, Egberts WV et al. Autoantibody profiles in the sera of European patients with myositis. *Ann Rheum Dis.* 2001;60(2):116-23
- [6]. Marie I, Josse S, Decaux O et al. Comparison of longterm outcome between anti-jo1- and anti-pl7/pl12 positive patients with antisynthetase syndrome. *Autoimmun Rev.* 2012; 11(10):739-45.
- [7]. S. Jouneau , B. Hervier , E.-M. Jutant , O. Decaux , M. Kambouchner, M. Humbert , P. Delaval , D. Montani : Les manifestations pulmonaires du syndrome des antisynthétases, *Revue des Maladies Respiratoires*, Volume 32, numéro 6 pages 618 628 (juin 2015) Doi : 10.1016/j.rmr.2014.07.013
- [8]. Marie I, Josse S, Hatron PY et al. Interstitial lung disease in anti-jo-1 patients with antisynthetase syndrome. *Arthritis Care Res.* 2013; 65(5):800-8.
- [9]. 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(1):53-9
- [10]. Hervier B, Meyer A, Dieval C, et al. Pulmonary hypertension in antisynthetase syndrome: prevalence, aetiology and survival. *Eur Respir J* 2013;42:1271—82.
- [11]. 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.
- [12]. Dejardin Botelho A, Perez T, Pouwels S, et al. Myopathie des muscles inspiratoires au cours du syndrome des antisynthetases. *Rev Med Interne* 2008;29:325—7.
- [13]. Meyer O, Charlanne H, Cherin P, et al. Subluxing arthropathy: an unusual manifestation of the antisynthetase syndrome. *Ann Rheum Dis* 2009;68:152—3.
- [14]. Yang CJ, Sheu CC, Ou TT, et al. Combined lung fibrosis and "mechanic's hand": a clinical diagnostic clue to amyopathic antisynthetase syndrome. *Respirology* 2008;13:611—4
- [15]. Hervier B, Lambert M, Hachulla E, et al. Anti-synthetase syndrome positive for anti-isoleucyl-tRNA synthetase antibodies: an unusual case overlapping with systemic sclerosis and Sjögren's syndrome. *Rheumatology* 2011;50:1175—6.
- [16]. Labirua-Iturburu A, Selva-O'Callaghan A, Vincze M, et al. Anti-pl-7 (anti-threonyl-tRNA synthetase) antisynthetase syndrome: clinical manifestations in a series of patients from a European multicenter study (Eumyonet) and review of the literature. *Medicine* 2012;91:206—11.
- [17]. Choy EH, Isenberg DA. Treatment of dermatomyositis and poly-myositis. *Rheumatology* 2002;41:7—13.

- [18]. Aggarwal R, Oddis CV. Therapeutic advances in myositis. *Curr Opin Rheumatol* 2012;24:635—41.
- [19]. Schnabel A, Reuter M, Biederer J, et al. Interstitial lung disease in polymyositis and dermatomyositis: clinical course and response to treatment. *Semin Arthritis Rheum* 2003;32:273—84.
- [20]. C. Bergoin, M. Bure, J.-Y. Tavernier, C. Lamblin, C.-A. Maurage, M. Remy-Jardin, B. Wallaert Le syndrome des anti-synthétases *Revue des Maladies Respiratoires* Vol 19, N° 3 –juin 2002 pp. 371-374

**Tbleau1 : Critères proposé pour le syndrome des anti-synthétases**

**Les patients doivent avoir :**

- Anticorps anti-tRNA synthétases sériques

**Plus une ou plusieurs des conditions suivantes :**

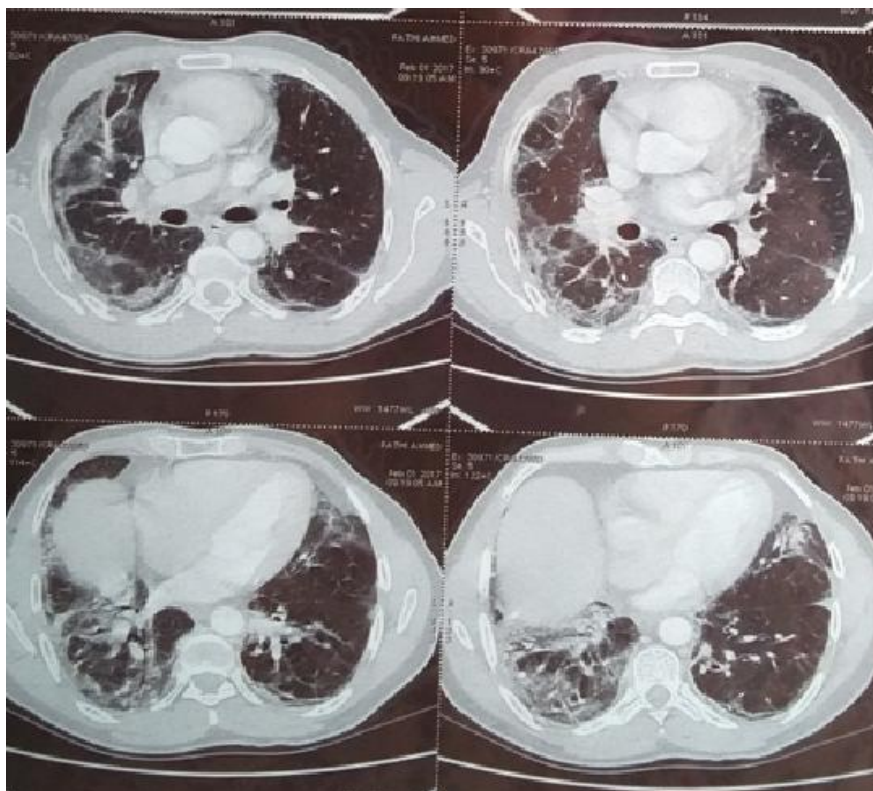
- Evidence de myosites selon les critères de Bohan et Peter
- Evidence de pneumopathie interstitielle définie par les critères de la Société américaine thoracique (ATS)
- Evidence d'arthrite à l'examen clinique ou à la radiographie
- Fièvre persistante inexpiquée
- Phénomène de Raynaud
- Mains de mécanicien

**Tableau 2 : Différentes catégories d'anticorps antisynthétases**

Auto-anticorps	Aminoacyl-t RNA synthétase ciblé
Anti-Jo-1* (60-80% des SAS)	Histidine
Anti-PL7* (10-15% des SAS)	Thréonine
Anti-PL12* (10-15% des SAS)	Alanine
Anti-EJ*	Glycérine
Anti-OJ	Isoleucine
Anti-Zo	Phénylalanine
Anti-KS	Asparagine
Anti-YRS	Tyrosine



**Figure 1** : une hyperkératose fissuraire et érythémateuse de la face latérale des doigts (mains de mécanicien)



**Figure 2 :** TDM thoracique haute résolution coupe parenchymateux : un aspect de PINS

B. Daher, et.al. "Anti-synthetase syndrome: a rare cause of diffuse interstitial lung disease". *IOSR Journal of Dental and Medical Sciences (IOSR-JDMS)*, 19(1), 2020, pp. 22-26.