



Seminarios de la Fundación Española de Reumatología

www.elsevier.es/semreuma



Revisión

Miositis con cuerpos de inclusión (forma esporádica)

José César Milisenda^a, Sergio Prieto-González^b, Josep Maria Grau^{a,*} y Grupo de Investigación en Miopatías

^a Servicio de Medicina Interna, Instituto Clínico de Medicina Interna y Dermatología, Universidad de Barcelona; CIBERER (Instituto Carlos III); Fundació Privada CELLEK, Barcelona, España

^b Servicio de Enfermedades Autoinmunes Sistémicas, Instituto Clínico de Medicina Interna y Dermatología, Universidad de Barcelona, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 26 de septiembre de 2011

Aceptado el 5 de octubre de 2011

Palabras clave:

Miositis

Miopatías

Miopatías inflamatorias

R E S U M E N

La miositis con cuerpos de inclusión (MCI) esporádica forma parte de las miopatías inflamatorias idiopáticas pero tiene unas características clínicas e histológicas bien definidas, aunque no siempre fácilmente identificables. Afecta mayoritariamente a varones de más de 50 años de edad, con un patrón clínico que incluye debilidad muscular y atrofia, a menudo de distribución asimétrica, lo cual implica un amplio diagnóstico diferencial. En un cierto porcentaje de casos se asocia a enfermedades autoinmunes sistémicas. No se admite, por el contrario, su asociación a neoplasia, a diferencia de lo que ocurre con las dermatomiositis. Para su diagnóstico se han propuesto criterios que combinan datos clínicos con datos histopatológicos, y las pruebas de laboratorio y la EMG son poco útiles para el diagnóstico. La resonancia magnética, en cambio, parece que puede ser de ayuda y quizá deba incluirse entre los criterios diagnósticos. La patogenia de la MCI, compleja y multifactorial, no es bien conocida, y en ella se interrelacionan fenómenos inflamatorios, mitocondriales y degenerativos. El retraso en el diagnóstico es la regla, y por desgracia la respuesta al tratamiento es, en la mayoría de los pacientes, descorazonadora, a excepción de los casos en que la MCI se asocia a una enfermedad autoinmune.

© 2011 SER. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Sporadic inclusion body myositis

A B S T R A C T

Sporadic inclusion body myositis (IBM) is a major subgroup among idiopathic inflammatory myopathies. The clinical and pathologic findings of this disease are well defined but are not always easy to identify. IBM mainly affects men aged more than 50 years old who usually present with chronic and sometimes asymmetrical weakness and atrophy, thus requiring a wide differential diagnosis. Some well-characterized autoimmune diseases are associated with IBM. However, unlike dermatomyositis, there is no association with neoplastic disease. Clinical and histopathological data are mandatory in the diagnosis of IBM, while laboratory and electromyographic studies are usually non-diagnostic. In contrast, magnetic resonance imaging may help in diagnosis and should possibly be included in the diagnostic criteria. The pathogenesis of IBM is still not well-defined, as it involves interrelations among inflammatory, degenerative and mitochondrial phenomena. Diagnostic delay is the rule, and the response to available treatments is poor except when an autoimmune disease is associated with IBM.

© 2011 SER. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Keywords:

Myositis

Myopathies

Inflammatory myopathies

Introducción

La miositis con cuerpos de inclusión (MCI) en su forma esporádica fue descrita como entidad patológica en 1971 por Yunis y Samaha¹ y forma parte del grupo de miopatías inflamatorias idiopáticas (MII) junto a la dermatomiositis (DM), la polimiositis (PM)

y la miopatía necrosante inmunomediada o autoinmune (MNA)². Las MII constituyen un grupo heterogéneo de miopatías adquiridas que comparten la presencia de debilidad muscular, de aparición aguda, subaguda o crónica, y signos histológicos de inflamación³. Esto último, la presencia de infiltrado inflamatorio en la biopsia muscular, es la alteración histológica más relevante que diferencia la MCI esporádica de su forma hereditaria⁴.

A diferencia del resto de las MII, la MCI tiene predilección por el sexo masculino y la edad avanzada, y es la miopatía adquirida más frecuente en mayores de 50 años⁵. Su etiología es desconocida y

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: jmgrau@clinic.ub.es (J.M. Grau).

Tabla 1
Prevalencia poblacional de la miositis con cuerpos de inclusión

País	Prevalencia por millón de habitantes	Referencia
Turquía	0,67	Oflazer 2011 ¹⁸
Países Bajos	4,9	Badrising 2000 ¹⁹
Estados Unidos	7,06	Wilson 2008 ²⁰
Japón	9,83	Suzuki 2011 ²¹
Australia occidental	14,9	Needham 2008 ¹⁵

su patogenia muy compleja, combinando fenómenos inflamatorios inmunomediados, degenerativos y mitocondriales⁶⁻¹¹.

Clínicamente se caracteriza por debilidad muscular con frecuencia asimétrica, preferentemente distal en las extremidades superiores y proximal en las inferiores, pudiendo asociar además trastorno de la deglución. Progresan lentamente produciendo marcada morbilidad y dependencia funcional, confinando a los pacientes a utilizar silla de ruedas aproximadamente a los 10 años del inicio de los síntomas⁸.

Desafortunadamente, la gran mayoría de las veces la MCI es refractaria al tratamiento, por lo que el desarrollo de nuevas terapias basadas en la profundización de sus mecanismos patogénicos es primordial para mejorar la calidad y la esperanza de vida de estos pacientes^{6,12,13}.

Etiología

En 1967, Chou¹⁴ describió el que probablemente sería el primer caso documentado de MCI y, años después, Yunis y Samaha¹ introdujeron el término de MCI al realizar su descripción como entidad nosológica. Se estima que la MCI representa el 16-28% de los pacientes con MII y que tiene una prevalencia global de entre 4,5-9,5 por millón de habitantes, llegando a 35 por millón en mayores de 50 años^{5,15,16}, si bien estas cifras pueden estar infraestimadas por diagnósticos erróneos de PM en pacientes con MCI¹⁷. A pesar de haber pocos estudios poblacionales, los existentes muestran una prevalencia diferente en función de los países y la etnia, situación que queda reflejada en la tabla 1. Teniendo en cuenta estos diferentes datos poblacionales, serían necesarios estudios multicéntricos con mayor número de pacientes para definir mejor la epidemiología de la MCI y determinar su relación con factores genéticos y medioambientales.

La evidencia de una susceptibilidad genética en la MCI asienta en estudios del HLA y del complejo de histocompatibilidad mayor (CHM). La asociación con HLA-DR3 es la más sólida de las asociaciones de entidades con HLA, presente aproximadamente en el 75% de los casos, aunque varía en función de las diferentes etnias¹⁸. También se ha demostrado que el haplotipo ancestral 8.1 del CHM se asocia con MCI en australianos, holandeses y caucásicos de Estados Unidos⁶, así como el haplotipo 52.1 en japoneses³.

Hoy en día la etiopatogenia de la MCI continúa sin aclararse, a pesar de los numerosos estudios e hipótesis al respecto. Lo que sí parece claro es que son varios los mecanismos implicados, agrupados en inflamatorios de tipo autoinmunitario, degenerativos y mitocondriales, modulados genéticamente y posiblemente desencadenados por un estímulo que podría ser infeccioso, si bien el orden de actuación o de predominancia de cada uno de ellos está por aclarar¹⁹.

Fenómeno inflamatorio

Al igual que en la PM, en la MCI se ha constatado una citotoxicidad directa mediada por citocinas (IL-1, IL-6, IL-10, TNF- α , INF- γ , STAT, TGF- β) y quimiocinas (MCP-1, PIP-1 α , IP-10) inflamatorias, y predominantemente por linfocitos T CD8+ que invaden las fibras musculares que expresan antígenos del CHM-I^{20,21}, ICAM-I,

CD45RO y co-estimulador inducible (ICOS)²² en su superficie, induciendo su necrosis principalmente tras la liberación de perforinas, granzima A y granulinsina^{23,24}. Dicha invasión tiene lugar en fases iniciales de la enfermedad y su presencia es mayor que las fibras musculares con material rojo Congo positivas²⁵, lo que en consecuencia sugiere que los fenómenos inflamatorios preceden a los degenerativos. Además, existe una respuesta aumentada de chaperonas (sobre todo Grp78) del retículo endoplásmico, resultado de la alteración en la homeostasis celular²⁶⁻²⁹, que estimula la producción de factor nuclear $\kappa\beta$, que a su vez también induce la liberación de citocinas inflamatorias, la expresión de antígenos de clase I del CHM y la producción de proteína precursora amiloide y otras proteínas de depósito³⁰, dando lugar, esto último, a los fenómenos degenerativos de forma secundaria.

Por otra parte, durante mucho tiempo se había asumido la no participación de las células B en la patogenia de la MCI^{31,32}, hasta que en estudios con *microarrays* sobre biopsias musculares publicados en 2002³³ se pudo demostrar una notoria transcripción de inmunoglobulinas, permitiendo la confirmación posterior de su participación al demostrarse la secreción de inmunoglobulinas y su expansión clonal^{34,35}.

Todos estos mecanismos inflamatorios obligan además a sospechar la existencia de una noxa, posiblemente infecciosa, como desencadenante inicial de la enfermedad^{28,36}, lo cual puede venir apoyado por la presencia de cambios histológicos similares entre la MCI y algunas miositis víricas^{37,38}.

Fenómeno degenerativo

En contra de lo expuesto previamente, algunos autores defienden la patogenia de la MCI como eminentemente degenerativa. Esto se basa en la detección por inmunohistoquímica en biopsias musculares de múltiples proteínas asociadas a otros conocidos procesos degenerativos, como la proteína beta amiloide y su precursor, la proteína priónica, la apolipoproteína, la antiqumiotripsina 1, la ubiquitina, etc.³⁹⁻⁴⁶. Tras una producción y depósito anormal de dichas proteínas, sobre todo la precursora de beta amiloide, y su posterior fallo en la eliminación, tiene lugar un efecto tóxico directo, lo que lleva a una situación de estrés celular y del retículo endoplásmico, y de esta manera provoca una respuesta inflamatoria secundaria⁴³. El principal punto débil de esta teoría eminentemente degenerativa es la detección de dichas proteínas de depósito también en otras miopatías inflamatorias como la DM y la PM, en ocasiones en mayor cantidad que en la MCI^{33,45}.

Fenómeno mitocondrial

Se han encontrado incrementos de los marcadores de estrés oxidativo en músculos de pacientes afectados de MCI y disminución de actividad de catepsinas D y B, supuestamente por estrés del retículo sarcoplásmico⁴⁷. Se cree que distintos factores, como las variaciones genéticas en los componentes de la cadena respiratoria mitocondrial, pueden contribuir al estrés oxidativo⁴⁸. El patrón de deficiencia parcial de COX en las biopsias musculares de los pacientes con MCI es similar al que se observa en la edad avanzada, aunque a menudo es de mayor intensidad. Es más, los cambios morfológicos mitocondriales en las biopsias musculares de la MCI son en ocasiones más notorios que los existentes en las verdaderas miopatías mitocondriales primarias^{48,49}. El significado clínico de las alteraciones mitocondriales en la MCI no es bien conocido, ya que en los casos en que el metabolismo oxidativo muscular se ha estudiado mediante espectroscopia con ³¹P no se ha detectado ninguna alteración⁵⁰. Por el contrario, en 2006, Olfords et al.⁵¹ propusieron que la disfunción mitocondrial de la MCI puede contribuir a la debilidad muscular y a la atrofia que presentan

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/3391077>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/3391077>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)