



Miopatías inflamatorias

A. Selva O'Callaghan^{a,b,*}, E. Trallero Araguás^{a,c}, M. Labrador Horrillo^{a,d} y J.M. Grau Junyent^e

^aServicio de Medicina Interna. ^bUnidad de Enfermedades Autoinmunes Sistémicas. ^cSección de Reumatología. ^dSección de Alergia. Hospital General Vall D'Hebron. Universitat Autònoma de Barcelona. Barcelona. España. ^eUnitat de Recerca Muscular. Servicio de Medicina Interna. Hospital Clinic Barcelona. Universitat de Barcelona. Barcelona. España. CIBERER (Centro de Investigación Biomédica en Red. Enfermedades Raras).

Palabras Clave:

- Miopatía inflamatoria
- Dermatomiositis
- Polimiositis
- Miositis con cuerpos de inclusión
- Miopatía necrosante inmunomediada

Key words:

- Inflammatory myopathy
- Dermatomyositis
- Polymyositis
- Inclusion body myositis
- Immune-mediated necrotising myopathy

Resumen

Introducción. Las miopatías inflamatorias constituyen un grupo heterogéneo de enfermedades musculares adquiridas caracterizadas por la presencia de un infiltrado inflamatorio en la biopsia muscular. Actualmente se reconocen al menos 4 principales fenotipos clínicos que incluyen la dermatomiositis, polimiositis, miositis con cuerpos de inclusión y miopatía necrosante inmunomediada.

Patogenia. Se consideran enfermedades sistémicas de probable origen autoinmune, detectándose en la biopsia muscular un infiltrado de linfocitos B y T CD4+ con depósito endotelial del complejo de ataque de membrana C5b9 en la dermatomiositis, el complejo linfocitos T CD8+-MHC-I en la polimiositis y miositis con cuerpos de inclusión y vacuolas ribeteadas con cuerpos de inclusión en esta última entidad. La necrosis muscular, la presencia de macrófagos y la expresión de MHC-I en las células musculares caracteriza a la miositis necrosante inmunomediada.

Diagnóstico y tratamiento. La clínica, la biopsia muscular y el perfil inmunológico son herramientas útiles para alcanzar un diagnóstico correcto. El tratamiento inmunodepresor, las inmunoglobulinas intravenosas y las terapias biológicas, junto a la rehabilitación física constituyen el arsenal terapéutico para tratar estas enfermedades.

Abstract

Inflammatory myopathy

Introduction. Inflammatory myopathies are a heterogeneous group of acquired muscular disorders characterised by the presence of an inflammatory infiltrate in the muscle biopsy. Currently there are 4 main recognised clinical phenotypes, including dermatomyositis, polymyositis, inclusion body myositis and immune-mediated necrotising myopathy.

Etiopathogenesis. They are considered systemic diseases of apparent autoimmune origin, where the muscle biopsy detects infiltrating B and CD4+ T lymphocytes with endothelial deposit of C5b-9 membrane attack complex in dermatomyositis, CD8+ T cells/MHC-I complex in polymyositis and inclusion body myositis and rimmed vacuoles in inclusion body myositis. Muscle necrosis, the presence of macrophages and the MHC-I expression in muscle cells characterise immune-mediated necrotising myositis.

Diagnosis and treatment. Symptoms, muscle biopsy and immune profile are helpful tools to reach a correct diagnosis. Immunosuppressive therapies, intravenous immunoglobulins and biological agents, together with physical rehabilitation constitute the therapeutic arsenal to treat these conditions.

Concepto y clasificación

Las miopatías inflamatorias idiopáticas (MII) constituyen un grupo heterogéneo de entidades de probable naturaleza autoinmune y afectación sistémica. Se caracterizan desde el

*Correspondencia
Correo electrónico: aselva@vhebron.net

punto de vista histológico por la presencia de un infiltrado inflamatorio en el tejido muscular¹. Por su frecuencia, son consideradas enfermedades raras, oscilando la incidencia en nuestro país entre 2,2 y 10,6 nuevos casos por millón de habitantes y año².

La clasificación inicial de Bohan y Peter³ consideraba dos entidades, la dermatomiositis (DM) y la polimiositis (PM) como los dos tipos de miopatía inflamatoria existentes, estableciendo que en ocasiones se asociaban a cáncer, que había formas de inicio en la infancia y que en ocasiones presentaban manifestaciones clínicas propias de otras conectivopatías como el lupus o la esclerodermia.

Posteriormente, en la década de los noventa, Dalakas⁴ defendió la importancia del estudio anatomopatológico para clasificar estas entidades, incluyendo además de la DM y la PM la denominada miositis con cuerpos de inclusión denominada esporádica (MCIE), para así diferenciarla de una forma familiar indistinguible desde el punto de vista anatomopatológico, salvo por la ausencia de infiltrado inflamatorio muscular.

Conocida desde hace años, la miopatía necrosante inmunomediada (MNIM) se incluye recientemente en el grupo de MII^{5,6}, aunque *sensu stricto* hay más necrosis que inflamación y esta es a expensas de un infiltrado de macrófagos más que de linfocitos.

En la tabla 1 se recogen las distintas clasificaciones en función de determinados aspectos clínicos, inmunológicos e histopatológicos. En la actualidad existe tendencia a valorar de forma conjunta los datos disponibles. Así se recoge en el *International Myositis Classification Criteria Project* todavía no publicado, que define nuevos criterios de clasificación basados en la información obtenida por expertos de distintas especialidades dedicados al estudio de estas enfermedades, en más de 1.500 pacientes diagnosticados de MII en 47 centros en todo el mundo⁷. Se utilizó a pacientes con otras enfermedades musculares como comparadores y se estableció un algoritmo diagnóstico y un porcentaje de acierto en función de la aplicación de fórmulas matemáticas implementadas a través de un calculador en una web (<http://www.imm.ki.se/biostatistics/calculators/iim>). Tras la introducción de datos clínicos, inmunológicos e histopatológicos en el calculador se obtiene una puntuación y un porcentaje de acierto para el diagnóstico específico de la miopatía.

Etiopatogenia e histopatología

La etiología es desconocida, de ahí su denominación de idiopática, si bien en algunos casos pueden relacionarse con agentes externos como la exposición lumínica (más frecuente la DM cuanto más cerca del ecuador, latitud 0°), infecciosos (quizás algunos retrovirus), tóxicos o fármacos (silicona y estatinas) o en relación con la presencia de una neoplasia⁸⁻¹³.

En cualquier caso, la presencia de numerosos autoanticuerpos que además son extraordinariamente útiles a la hora de catalogar los fenotipos o subgrupos de pacientes, abogan por un sustrato de autoinmunidad¹³.

Es probable que en un sujeto predispuesto genéticamente (haplotipo AH8.1)^{14,15} determinados agentes externos

como los comentados más arriba desencadenen el proceso mórbido. Estudios sobre el genoma humano ampliado (*Genoma Wide Association Study*) en pacientes con DM y PM apoyan la idea de una predisposición genética y de la relevancia de la autoinmunidad en el proceso¹⁶.

La existencia de fenotipos clínicos bien definidos permite un análisis por separado de las características etiopatogénicas e histológicas que se comenta a continuación.

En la DM, se cree que el depósito del complejo de ataque de membrana del complemento (C5b9) en las células endoteliales inicia el proceso de pérdida capilar, isquemia y necrosis, pudiéndose observar microinfartos musculares y la característica atrofia perifascicular propia de esta entidad. En la biopsia muscular se aprecian infiltrados de células redondas, preferentemente linfocitos B y linfocitos T CD4+, así como células dendríticas plasmocitoides invadiendo el espacio perimisial. La inmunidad innata vía interferón tipo I podría desempeñar un papel también en los pacientes con DM¹. La biopsia cutánea de las lesiones propias de la DM demuestra la presencia de un infiltrado inflamatorio de linfocitos en la dermis de características poco específicas, aunque la presencia de depósitos de mucina en la dermis apoya el diagnóstico.

En la PM y la MCIE, el infiltrado inflamatorio está constituido por linfocitos T CD8+ citotóxicos que rodean e invaden las células musculares no necróticas y aparentemente sanas que expresan antígenos de histocompatibilidad de clase I (MHC-I). Su distribución es endomisial. En condiciones normales, las células musculares sanas no deberían expresar estos antígenos de MHC-I, lo que sugiere una respuesta inmune célula T dependiente¹.

La MCIE presenta además algunas peculiaridades histológicas y etiopatogénicas. De forma característica, se distingue en estos pacientes y junto al infiltrado inflamatorio la presencia de vacuolas ribeteadas o cuerpos de inclusión, constituidos por material proteico que incluye proteína β -amiloide, y otras proteínas como ubiquitina o la proteína TDP-43. En esta entidad se postula una etiopatogenia degenerativa puesta de manifiesto por estas vacuolas, interpretando el infiltrado inflamatorio como reactivo o bien un proceso inflamatorio primario que implica un fracaso en la obtención de energía por la vía mitocondrial. Se han descrito asimismo marcadores biológicos en plasma como BACE-1, PS-1 y sAPP β que apoyan la teoría degenerativa de esta entidad¹⁷.

Finalmente, la MNIM se caracteriza por la presencia de células musculares necróticas, escaso componente inflamatorio y expresión de MHC-I en el sarcolema de las células musculares sanas (inmunomediada)^{5,6}. Esta entidad se ha relacionado recientemente con la administración de estatinas. La función de las estatinas es inhibir la enzima hidroximetilglutaril coenzima A reductasa (HMGCR) lo que conlleva una disminución en la síntesis del colesterol. En sujetos con una predisposición genética (HLA-DRB1*11:01) este fármaco podría modificar la HMGCR favoreciendo su sobreexpresión, y el reconocimiento anómalo por el sistema inmune, que respondería mediante la producción de anticuerpos anti-HMGCR, cuya detección es útil para el diagnóstico de esta entidad^{12,18}. En la figura 1 se recogen las imágenes histopatológicas más características de estos 4 fenotipos.

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/5681457>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/5681457>

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