

DEPARTAMENTO DE MEDICINA / UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE BARCELONA

TRABAJO DE INVESTIGACIÓN, CONVOCATORIA DE SEPTIEMBRE 2011

Autor:

**Patricia Sahuquillo Hernández**

Título:

**MIOPATÍAS INFLAMATORIAS IDIOPÁTICAS:  
CARACTERIZACIÓN CLÍNICA, DE LABORATORIO  
Y PATOLÓGICA DE UNA SERIE DE 35 PACIENTES.**

Dirección:

**Nuria Muelas Gómez**, médico especialista adjunto, Hospital Universitario La Fe

**Albert Selva O'Callaghan**, titular de Medicina, Hospital de Vall D'Hebron

## ÍNDICE

---

RESUMEN .....	PÁG. 2
INTRODUCCIÓN .....	PÁG. 3
HIPÓTESIS DE TRABAJO .....	PÁG. 15
OBJETIVOS .....	PÁG. 16
MATERIAL Y MÉTODOS .....	PÁG. 17
RESULTADOS .....	PÁG. 25
DISCUSIÓN .....	PÁG. 43
CONCLUSIONES .....	PÁG. 48
BIBLIOGRAFÍA .....	PÁG. 49

## RESUMEN

---

Las miopatías inflamatorias idiopáticas (MII) constituyen un grupo heterogéneo de enfermedades adquiridas y potencialmente tratables del músculo, caracterizadas por debilidad muscular y signos inflamatorios en la biopsia muscular.

**Objetivos.** Describir las características clínicas, de laboratorio y patológicas de una serie de pacientes con miopatía inflamatoria. Clasificar a estos pacientes en distintos subgrupos en función de criterios histopatológicos. Caracterizar a los distintos subgrupos analizando qué variables permiten diferenciar mejor cada una de las categorías.

**Material y métodos.** Se ha realizado un estudio descriptivo y retrospectivo de 35 de pacientes, analizando variables clínicas, de laboratorio y patológicas.

**Resultados y conclusiones.** Las MII son un grupo heterogéneo de enfermedades que comparten algunas características comunes como el desarrollo de debilidad muscular de curso subagudo, preferentemente en cinturas y simétrica, y la presencia de inflamación, necrosis o atrofia de fibras en la biopsia muscular. La asociación con otras enfermedades autoinmunes es frecuente, pero su asociación con neoplasias ha sido baja. El empleo de nuevos criterios diagnósticos ha permitido clasificar al 83% de pacientes, siendo la miopatía por cuerpos de inclusión la MII más frecuente en nuestra serie, seguida por la dermatomiositis. La elevación de CK hasta en un 15% de pacientes fue normal, por lo que no debería ser criterio diagnóstico. La biopsia muscular es fundamental en la caracterización de los pacientes, ya que permite aplicar la clasificación actual basada en la patogenia y seleccionar la terapia más apropiada. Las variables patológicas son las más útiles para subclasificar a los pacientes.

## INTRODUCCIÓN

---

Las miopatías inflamatorias idiopáticas (MII) constituyen un grupo heterogéneo de enfermedades adquiridas y potencialmente tratables del músculo esquelético, caracterizadas por la aparición de debilidad muscular y la presencia de signos inflamatorios en la biopsia muscular<sup>1,2</sup>.

Su etiología es desconocida, pero en su patogenia se implican mecanismos autoinmunitarios, lo cual viene apoyado por la presencia de autoanticuerpos, su asociación con otras enfermedades autoinmunes y su respuesta a terapias inmunosupresoras. Sin embargo, los autoantígenos responsables de esta respuesta inmune no han sido identificados hasta el momento.

Clásicamente, se han diferenciado dentro de las MII tres entidades: polimiositis (PM), dermatomiositis (DM), y la miopatía por cuerpos de inclusión (MCI). Cada una de ellas presenta características clínicas, de laboratorio y patológicas propias y distintivas.

El avance en los últimos años en los conocimientos sobre el sistema inmunitario, junto con la disponibilidad de una mejor caracterización de marcadores de inmunidad y los avances en la patología muscular, han permitido identificar nuevos subgrupos y síndromes dentro de las MII. Entre ellos se engloban la miopatía necrotizante inmunomedida (MNIM), la miopatía inflamatoria con abundantes macrófagos (IMAN), la miopatía necrosante con anticuerpos anti-SRP y la miopatía con anticuerpos anti-Jo.

## EPIDEMIOLOGÍA:

Las MII, en su conjunto, son consideradas enfermedades poco frecuentes. Sin embargo, su frecuencia real se desconoce y en la literatura se habla de una frecuencia estimada en torno a 1 por 100.000 habitantes. El pico de incidencia en adultos se sitúa entre los 40 y los 50 años, pero la enfermedad puede iniciarse a cualquier edad<sup>5,6</sup>. Existe un predominio del sexo femenino aproximadamente de 2:1. En relación a la edad y al género, cabe destacar que:

- La DM es la entidad más frecuente en todos los grupos de edad, ya que puede aparecer a cualquier edad, tanto en adultos como niños, y es la MII más frecuente en la infancia.

- La PM es la forma de MII menos frecuente y afecta sólo a adultos a partir de la segunda década.
- La MCI es la MII más frecuente a partir de los 50 años de edad y afecta predominantemente a hombres, con una proporción 3:1.

Durante las últimas dos décadas, se ha debatido en la literatura sobre la posible ligereza en el diagnóstico de estas enfermedades, lo cual podría haber condicionado un sobrediagnóstico de estas entidades, sobre todo en relación a la PM. La polémica deriva principalmente del uso de los criterios diagnósticos de Bohan y Peter de 1975, en los que para establecer el diagnóstico de PM y DM (la MCI no se había definido todavía como tal) en grado de probable no era necesario la biopsia muscular, y para el grado definitivo la biopsia muscular debía presentar únicamente signos de necrosis e inflamación, datos que por sí solos, como se ha comprobado posteriormente, pueden también estar presentes en otros tipos de miopatías, principalmente en algunas distrofias musculares<sup>3,7,8,9</sup>.

### **ASPECTOS CLÍNICOS:**

Tanto la PM como la DM se presentan con un cuadro de debilidad muscular progresivo a lo largo de semanas o meses, aunque se han descrito casos agudos. Característicamente, se suele afectar la musculatura proximal, es decir, la cintura escapular y pelviana. La musculatura flexora del cuello y la musculatura de la orofaringe se afectan con frecuencia, produciendo disfagia. La debilidad de la musculatura distal, en la PM y la DM, no es característica y si aparece lo hace sólo en fases avanzadas. En la MCI, el curso suele ser más insidioso o crónico, y es frecuente la afectación precoz de la musculatura distal, a nivel de extensores del pie-tobillo y flexores del carpo, junto con debilidad en cuádriceps. La afectación de la musculatura facial es infrecuente, aunque puede objetivarse una debilidad facial leve en la MCI. La musculatura extraocular nunca se ve afectada, a diferencia de lo que ocurre en los pacientes con miastenia gravis. La mialgia es un síntoma poco frecuente, apareciendo en menos del 30% de los casos, y suele ser un síntoma leve a diferencia de lo que ocurre en los pacientes con polimialgia reumática, fibromialgia y miositis virales o bacterianas. La atrofia muscular no es frecuente, pero puede aparecer en casos graves y de larga evolución, y más frecuentemente en la MCI

<sup>1,10</sup>

### Manifestaciones cutáneas:

Las manifestaciones cutáneas son propias de la DM, y pueden acompañar o, más frecuentemente preceder, a las manifestaciones musculares. Las lesiones cutáneas típicas incluyen: eritema en heliotropo (erupción violácea de los párpados asociada frecuentemente a edema); eritema de la cara, cuello, parte anterior del tórax (signo de la V), hombros y espalda (signo del chal), rodillas codos y maléolos; pápulas o signo de Gottron (lesión eritematosa de los nudillos, a nivel de articulaciones metacarpofalángicas e interfalángicas); anomalías periungueales (capilares dilatados en la base de las uñas, similar a lo observado en otras conectivopatías); “manos de mecánico” (lesión eccematosas de la zona lateral de los dedos de las manos, que se asocian clásicamente con la presencia de anticuerpos anti-Jo, constituyendo el denominado síndrome anti-sintetasa); calcinosis y paniculitis (características de la DM juvenil). A veces, las manifestaciones cutáneas no se acompañan de afectación muscular, lo que se denomina DM amiopática <sup>11</sup>.

### Manifestaciones de otros órganos y manifestaciones sistémicas:

- Pulmón: Los síntomas respiratorios pueden ser consecuencia de la debilidad de la musculatura torácica y diafragmática o de una enfermedad pulmonar intersticial (EPI). La EPI aparece hasta en un 10% de los pacientes con PM/DM, constituyendo la forma de afectación pulmonar más frecuente, y suele ocurrir como parte del síndrome anti-sintetasa (Raynaud, manos de mecánico, artritis, EPI y anticuerpos anti-sintetasa positivos).
- Corazón: La afectación cardiaca es rara y puede manifestarse con bloqueos de conducción, taquicardia o miocarditis.
- Síntomas de afectación sistémica: fenómeno de Raynaud, artralgias, malestar general, astenia, fiebre o pérdida de peso <sup>4</sup>.

### Asociación con neoplasias:

Se ha descrito en numerosos trabajos la asociación de MII y neoplasia, especialmente en los grupos de edad más avanzada. Sin embargo, sólo en la DM se ha demostrado una frecuencia de cáncer significativamente mayor (15% de los casos) al de la población general. Las neoplasias más frecuentemente descritas han sido las de ovario, tracto gastrointestinal, pulmón, mama y linfomas no-Hodgkin <sup>4</sup>.

### Asociación con otras enfermedades autoinmunes y síndrome de solapamiento:

Las MII pueden aparecer en asociación con otras enfermedades autoinmunes y conectivopatías como la esclerodermia, lupus eritematoso sistémico (LES) y enfermedad mixta del tejido conectivo (EMTC), y con menos frecuencia en asociación con el síndrome de Sjögren y la artritis reumatoide. La miopatía asociada a otra enfermedad del tejido conectivo varía desde clínicamente insignificante (es decir, mínima sintomatología, leve elevación de CKs y mínimos cambios inflamatorios en la biopsia muscular) hasta una forma grave de PM o DM, en la que la miopatía domina el cuadro clínico<sup>5,6,12</sup>.

El término síndrome de solapamiento (*overlap syndrome*) hace referencia al hecho de compartir ciertos síntomas y signos con algunas conectivopatías, lo cual sólo ocurre en la DM que se solapa con la esclerodermia y la EMTC<sup>4</sup>.

### PATOGENIA:

Durante la última década, y gracias a la inmunopatología, se han producido significativos avances en el conocimiento de la inmunopatogenia de estas entidades.

La DM es considerada un trastorno mediado por la inmunidad humoral. Se supone que el antígeno contra el que se dirige esta respuesta se halla localizado en el endotelio capilar. La reacción del anticuerpo con su antígeno provoca la activación del complemento y la formación y depósito del complejo de ataque de membrana (CAM o C5b9) en la microvasculatura endomisial, lo cual conduce a la lisis osmótica de las células endoteliales, obliteración de capilares, con reducción de su número, dilatación compensatoria de la luz de los restantes y produciendo una lesión isquémica que resulta en atrofia perifascicular, dado que la hipoperfusión es más acusada en regiones periféricas. El complemento y su vía final, el C5b-9, se detecta a nivel de los capilares endomisiales en fases precoces de la enfermedad. La activación del complemento produce la liberación de citocinas y quimiocinas que sobrerregulan las moléculas de adhesión de la célula vascular (VCAM1) e intercelular (ICAM1), que facilitan el paso, tras la unión de sus integrinas de células T CD4+ activadas y macrófagos, desde la luz vascular al espacio perimisial y endomisial<sup>2,4,13</sup>. Sin embargo, aunque se considera que la DM es una vasculopatía en la que el complemento se ve implicado, se desconoce si es

mediada puramente por el complemento o si su depósito es secundario a otros eventos fisiopatológicos aún no conocidos<sup>14</sup>.

La PM y la MCI son considerados trastornos mediados por la inmunidad celular, en los que linfocitos T CD8+ responden a antígenos no bien conocidos. Estos linfocitos presentan una expansión clonal, lo que sugiere una respuesta a un autoantígeno común. Las moléculas de MHC-I están sobreexpresadas en las membranas de las fibras musculares de forma aberrante, probablemente inducidas por citocinas secretadas por macrófagos y linfocitos T activados, que finalmente cuando se adhieren al MHC-I, liberan gránulos de perforina que lisan las fibras musculares<sup>15</sup>.

La patogenia de la MCI es desconocida y objeto de debate, habiendo evidencias simultáneas de un proceso inflamatorio y otro degenerativo. Ambos procesos tienen un papel en la enfermedad, pero cuál ocurre primero y cual juega el papel principal es todavía objeto de debate<sup>16,17</sup>.

### **DIAGNÓSTICO:**

El diagnóstico de las MII se basa en datos clínicos, la elevación de enzimas musculares, la detección de autoanticuerpos, las alteraciones electromiográficas y los hallazgos de la biopsia muscular. Sin embargo, en los últimos años se considera que la biopsia muscular es la técnica que ofrece una mayor información diagnóstica y patogénica.

- ENZIMAS MUSCULARES. La enzima muscular más sensible es la creatin kinasa (CK), que suele estar elevada en suero hasta 50 veces su valor basal. Otras enzimas como la lactato deshidrogenasa (LDH), aldolasa, aspartato aminotransferasa (AST) y alanina aminotransferasa (ALT) pueden también elevarse. Aunque sus valores suelen ir paralelos a la actividad de la enfermedad, no se emplean como criterio de respuesta al tratamiento o en la toma de decisiones terapéuticas. Además hay que tener en cuenta que sus valores pueden ser normales hasta en un 5% de los pacientes<sup>5</sup>, sin embargo este dato puede estar infraestimado dado que la mayoría de criterios utilizados en los estudios incluyen la elevación de CKs como criterio diagnóstico obligado. La ocurrencia de debilidad muscular con niveles de CK normales es más frecuente en la DM que en la PM. En la MCI los niveles de CKs suelen ser normales o sólo levemente elevados.

- AUTOANTICUERPOS. La presencia de anticuerpos antinucleares (ANA) se ha descrito en el 80% de los casos de DM y PM<sup>18</sup>. La presencia de anticuerpos relacionados con conectivopatías, como los anti-Ro, anti-La, anti-Sm, anti-RNP puede ser indicativo de una asociación o solapamiento con una enfermedad del tejido conectivo. En hasta un 20% de los casos pueden encontrarse anticuerpos específicos de miositis (anti-Jo1, anti-SRP, anti-Mi2), los cuales pueden ofrecer valiosa información pronóstica e informar del patrón de afectación de órganos. Por ejemplo, los anticuerpos anti-Jo se relacionan con una implicación pulmonar. No obstante, hay que tener en cuenta que los llamados anticuerpos específicos de miositis, realmente no son específicos de estas entidades, ya que se pueden determinar en otras miopatías.
- ELECTROMIOGRAFÍA (EMG). Las alteraciones electromiográficas características de las MII son la presencia de actividad espontánea en reposo (fibrilaciones, ondas positivas y descargas repetitivas complejas) junto con potenciales de unidad motora (PUM) miopáticos, es decir, PUM de morfología polifásica, y con amplitud y duración disminuidas. Estos hallazgos, presentes en el 70-90% de los pacientes, no son específicos de las MII, ya que aparecen en otras miopatías, pero son útiles para confirmar una miopatía activa.
- RESONANCIA MAGNÉTICA (RM). La RM es una técnica de imagen que cada vez se utiliza más en la evaluación de pacientes con MII. Las imágenes de RM son capaces de demostrar áreas de inflamación o edema muscular, que se identifican por una señal de brillo en la secuencia STIR (ShortT1 Inversion Recovery), así como áreas de reemplazamiento fibroadiposo y atrofia, visibles en secuencia T1, como cambios de intensidad de señal y de volumen, respectivamente. La RM muscular es útil para identificar el patrón de músculos afectos y permite seleccionar la zona donde realizar la biopsia muscular<sup>19,20</sup>.
- BIOPSIA MUSCULAR. El diagnóstico de las MII no debería hacerse sin una biopsia muscular, la cual puede considerarse la herramienta más sensible y específica, pero también la causa más frecuente de error diagnóstico debido a su incorrecta interpretación<sup>7,8,21</sup>.

Clásicamente, las MII se han caracterizado por el hallazgo en la biopsia muscular de infiltrados inflamatorios de células mononucleares, necrosis y regeneración de las fibras. Pero la sola presencia de infiltrados infamatorios no es suficiente para establecer el diagnóstico, ya que estos pueden estar presentes en algunas distrofias musculares como

las distrofinopatías, disferlinopatías o la distrofia facioescapulohumeral. Así mismo, la ausencia de infiltrados tampoco nos permite descartar el diagnóstico de MII.

En la **DM**, los infiltrados se localizan predominantemente a nivel perivascular y perimisial. Se encuentra hiperplasia endotelial de los vasos endomisiales y obliteración de capilares que conduce a la reducción de la densidad capilar. La necrosis y la fagocitosis de fibras, frecuentemente en grupos, afecta a una porción o a la periferia del fascículo, conduciendo a la **atrofia perifascicular**. La atrofia perifascicular, definida por 2-10 líneas de fibras atróficas en la periferia del fascículo, es el hallazgo más específico y permite hacer el diagnóstico de DM aún en ausencia de inflamación. Las técnicas de inmunomarcaje (bien mediante inmunohistoquímica o mediante inmunofluorescencia), han permitido caracterizar los infiltrados, los cuales están constituidos en su mayoría por células B y T CD4+, pero también macrófagos y células plasmáticas. La expresión del antígeno del MHC clase I está aumentada en las regiones perifasciculares o en la superficie de células dañadas. Además existen **depósitos del complemento C5b-9** (complejo de ataque de membrana o CAM) en el endotelio de los capilares endomisiales, que son relativamente específicos para la DM y pueden encontrarse desde fases precoces<sup>21</sup>.

En la **PM**, los infiltrados inflamatorios típicamente se localizan a nivel del endomisio, rodeando o invadiendo las fibras musculares no necróticas. Las células inflamatorias están constituidas por linfocitos T CD8+ y un gran número de macrófagos, con sobreexpresión del antígeno del MHC de clase I en todas las fibras. El marcador inmunopatológico más específico es el llamado **complejo MHC-I/CD8** (linfocitos T CD8+ rodeando e invadiendo fibras no necróticas que expresan el antígeno MHC-I), que refleja la presencia de una inflamación primaria, y es común a la PM y la MCI. En casos crónicos se ve un incremento del tejido conectivo<sup>21</sup>.

En la **MCI**, son característicos, al igual que en la PM, los infiltrados endomisiales con células CD8+ invadiendo fibras musculares que expresan el antígeno MHC-I. Otros hallazgos característicos son: las inclusiones intranucleares y citoplásmicas eosinofílicas (que contienen proteína β-amiloide y otras proteínas tipo Alzheimer, y que a microscopía electrónica se corresponden con estructuras filamentosas); **las vacuolas ribeteadas** (fibras que contienen vacuolas con depósitos granulares basófilos en los bordes); y alteraciones mitocondriales como disminución segmentaria de la actividad COX y presencia de fibras rojo rotas. Son frecuentes las fibras atróficas e hipertróficas<sup>21,22</sup>.

## **CRITERIOS DIAGNÓSTICOS Y CLASIFICACIÓN:**

Existen varios criterios diagnósticos que se han ido proponiendo a lo largo de los años.

**Criterios de Bohan y Peter:** Los criterios diagnósticos propuestos por Bohan et al. en 1975, a pesar de que se siguen utilizando en la práctica clínica habitual, han quedado obsoletos pues, además de no incluir la MCI, tampoco permite excluir algunas de las entidades que pueden confundirse con la PM<sup>3,7,8,9</sup>.

Clasifican las MII en 5 grupos:

- PM idiopática
- DM idiopática
- PM o DM asociada a neoplasia
- PM o DM asociada a enfermedad del tejido conectivo o síndrome de solapamiento

**Tabla 1. Criterios de Bohan y Peter (1975) para el diagnóstico de PM y DM**

1. Debilidad muscular proximal, normalmente simétrica
2. Enzimas musculares elevadas: CK, aldolasa
3. Electromiograma patológico:
  - a) Común: potenciales miopáticos—baja amplitud, corta duración y polifásicos
  - b) Triada característica: (i) potenciales miopáticos; (ii)fibrilación, ondas positivas, aumento de la actividad insercional; (iii) descargas repetitivas complejas
4. Biopsia muscular con hallazgos típicos: necrosis, fagocitosis, regeneración, atrofia perifascicular, infiltrados inflamatorios
5. Lesiones cutáneas o rash típicas de DM: pápulas o signo de Gottron, eritema en heliotropo

DM **definida** requiere 4 criterios (incluyendo rash) y PM definida requiere 4 criterios (sin rash). Enfermedad **probable** requiere 3 criterios (incluyendo rash) para DM y 3 criterios (sin rash) para PM. Enfermedad  **posible** requiere 2 criterios (incluyendo rash) para DM y 2 criterios (sin rash) para PM

La crítica que se hace de estos criterios está basada en los siguientes aspectos: La DM se diferencia de la PM sólo por la presencia de lesiones cutáneas. No permiten distinguir PM de MCI o de ciertas distrofias musculares. No se requiere de biopsia para el diagnóstico de probable o posible PM y DM. Además sin inmunopatología las alteraciones en la biopsia de PM y DM no son específicas (excepto la atrofia perifascicular) y no distinguen PM de DM o cualquier miopatía con necrosis, incluyendo MCI y distrofias musculares. No hay datos sobre su sensibilidad y especificidad.

### Nuevos criterios:

Recientemente, y gracias a los últimos avances inmunopatológicos, se han tratado de definir nuevo criterios basados en la histopatología y, por tanto, con una base más patogénica. El uso de estos nuevos criterios diagnósticos es esencial para hacer una buena subclasiﬁcación, así como para excluir otras entidades. Además, el diagnóstico basado en la patogenia es mandatorio por su implicación en el pronóstico y la respuesta a las terapias.

- Criterios de **Dalakas** (*Dalakas CD, Hohlfeld R. Lancet 2003; 362: 971-82*). (Tabla 2).

**Tabla 2. Criterios diagnósticos Dalakas**

Criterios	Polimiositis		Dermatomiositis miopática		Dermatomiositis amiopática
	Definida	Probable	Definida	Probable	
Debilidad muscular	si	si	si	si	No
Electromiografía	miopático	miopático	miopático	miopático	miopático o no específico
Enzimas musculares	Elevadas (más de 50 veces valor normal)	Elevadas (más de 50 veces valor normal)	Elevadas (más de 50 veces valor normal)	Elevadas	Elevadas (más de 10 veces valor normal) o normal
Biopsia muscular	Inflamación primaria con el complejo CD8/MHC-1 y no vacuolas	Expresión ubicua de MHC-1, pero no infiltrados CD(+ o vacuolas	Infiltrados perifasciculares, perimisiales o perivasculares; atrofia perifascicular	Infiltrados perifasciculares, perimisiales o perivasculares; atrofia perifascicular	No específico o diagnóstico para dermatomiositis (miopatía subclínica)
Rash o calcinosis	Ausente	Ausente	Presente	No detectado	Presente

- Criterios de **Amato**. Criterios de clasificación propuestos por Anthony A. Amato en nombre del *Muscle Study Group* (MSG) y aprobados en el 119th ENMC international workshop sobre miopatías inflamatorias idiopáticas celebrado en Naarden en 2003 (Hoogendoijk JE, Amato AA, Lecky BR, et al. Neuromuscul Disord 2004; 14: 337-345). (Tabla 3 y 4).

Se distinguen las siguientes categorías:

- 1) Miopatía con cuerpos de inclusión (MCI)
- 2) Polimiositis (PM)
- 3) Dermatomiositis (DM)
- 4) Miositis no específica (MNE)
- 5) Miopatía necrotizante inmunomedida (MNIM)

**Tabla 3. Componentes de los criterios de clasificación para las MII (excepto MCI), propuestos por Anthony A. Amato**

1. Criterios clínicos

*Criterios de inclusión*

- (a) Inicio a partir de los 18 años; puede ser en la infancia en DM y MNE.
- (b) Inicio subagudo o insidioso
- (c) Patrón de debilidad: simétrico, proximal > distal, flexores cuello > extensores cuello
- (d) Exantema típico de DM: exantema en heliotropo; pápulas o máculas violáceas (signo de Gottron), descamativas si crónicas, a nivel de articulaciones metafalángicas e interfalángicas u otras superficies de extensión articular; eritema en pecho y cuello (signo de la V) y en dorso (signo del chal)

*Criterios de exclusión*

- (a) Característica clínicas de MCI, ver Griggs et al. (Ann Neurol 1995; 38:705-13): debilidad asimétrica, flexores de los dedos y la muñeca más afecto o igual que deltoides; extensores de la rodilla y/o dorsiflexores del pie más afectos o igual que flexión de cadera.
- (b) Debilidad ocular, disartria aislada, extensión cuello > flexión cuello.
- (c) Miopatía tóxica (ej, reciente exposición a fármacos miotóxicos), endocrinopatía activa (hiper o hipotiroidismo, hiperparatiroidismo), amiloidosis, historia familiar de distrofia muscular o neuropatías motoras proximales (ej. SMA).

2. Elevación de los niveles séricos de CKs

3. Otros criterios de laboratorio

(a) Electromiografía:

*Criterios de inclusión*

- (I) Aumento de la actividad insercional y actividad espontánea en forma de fibrilaciones, ondas positivas o descargas repetitivas complejas.
- (II) MUAPs de corta duración, pequeña amplitud y polifásicos.

*Criterios de exclusión*

- (I) Descargas miotónicas que sugerirían una distrofia miotónica u otra canalopatía.
- (II) Patrón de reclutamiento precoz de MUAPs.

(b) IRM: imágenes STIR con aumento de la señal muscular difusa o parcheada

(c) Anticuerpos específicos de miositis detectados en suero

4. Biopsia muscular, criterios de inclusión y exclusión

- (a) Presencia de infiltrados inflamatorios (células T) endomisiales rodeando e invadiendo fibras musculares no necróticas.
- (b) Células T CD8+ rodeando, pero no definitivamente invadiendo fibras musculares no necróticas, o expresión de MHC-I difusa.
- (c) Atrofia perifascicular.
- (d) Depósitos de MAC en vasos sanguíneos pequeños, o reducción de la densidad capilar, o inclusiones tubuloreticulares en endotelio celular en , o expresión MHC-I en fibras perifasciculares.
- (e) Infiltrados inflamatorios perivasculares o perimisiales
- (f) Células T CD8+ aisladas en endomisio que no rodean o invaden claramente fibras musculares.
- (g) Abundantes fibras musculares necróticas como característica histológica principal. Las células inflamatorias están dispersas o sólo ligeramente perivasculares; infiltrados perimisiales no son evidentes.
- (h) Vacuolas ribeteadas, fibras rojo rotas o fibras COX negativas que podrían sugerir una MCI.
- (i) Depósitos MAC en el sarcolema de fibras no necróticas y otros indicios de distrofia muscular por inmunopatología.

**Tabla 3. Componentes de los criterios de clasificación para las MII (excepto MCI), propuestos por Anthony A. Amato**

- Miopatía por cuerpos de inclusión, según *Griggs et al. (Ann Neurol 1995; 38:705-13)*
- Polimiosistis
 

*PM definida*

  1. Todos los criterios clínicos con la excepción del rash
  2. CKs elevadas
  3. Biopsia muscular incluye criterio *a*, y excluye *c,d,f,i*

*PM probable*

  1. Todos los criterios clínicos con la excepción del rash
  2. CKs elevadas
  3. Otros criterios de laboratorio (1 de 3)
  4. Biopsia muscular incluye criterio *b*, y excluye *c,d,g,h,i*
- Dermatomiositis
 

*DM definida*

  1. Todos los criterios clínicos
  2. Biopsia muscular incluye criterio *c*

*DM probable*

  1. Todos los criterios clínicos
  2. Biopsia muscular incluye criterio *d o e*, o CKs elevadas, u otros criterios de laboratorio (1 de 3)

*DM amiopática*

  1. Rash típico de DM
  2. Biopsia de piel que demuestra una reducción de la densidad capilar, depósitos de MAC en pequeños vasos de la unión dermo-epidérmica.
  3. No debilidad objetiva
  4. CKs normales
  5. Normal EMG
  6. Biopsia muscular, si realizada, no revela características diagnósticas de DM probable o definida.

*DM posible sin dermatitis*

  1. Todos los criterios clínicos con la excepción del rash
  2. CKs elevadas
  3. Otros criterios de laboratorio (1 de 3)
  4. Biopsia muscular incluye criterio *c o d*
- Miositis no específica
  1. Todos los criterios clínicos con la excepción del rash
  2. CKs elevadas
  3. Otros criterios de laboratorio (1 de 3)
  4. Biopsia muscular incluye criterio *e o f*, y excluye los demás
- Miopatía necrotizante inmunomediada
  1. Todos los criterios clínicos con la excepción del rash
  2. CKs elevadas
  3. Otros criterios de laboratorio (1 de 3)
  4. Biopsia muscular incluye criterio *g*, y excluye *los demás*

### **TRATAMIENTO:**

Actualmente no se conoce el antígeno diana de la respuesta inmunológica implicada en las MII, por lo que las terapias antígeno-específicas todavía no son posibles.

La base del tratamiento de la DM y la PM es el empleo de inmunosupresores inespecíficos o semi-específicos. Existen muy pocos ensayos clínicos controlados, la mayoría en DM y MCI, por lo que los datos de eficacia están basados más en la experiencia clínica que en la evidencia científica. En general, la DM responde mejor que la PM, y la MCI no suele responder al tratamiento.

Las terapias que habitualmente se usan en el tratamiento de DM y PM son: corticoesteroides (prednisona 1-1.5 mg/Kg/día); fármacos inmunosupresores (azatioprina, metotrexate, ciclosporina o micofenolato); otros tratamientos como la infusión de inmunoglobulinas intravenosas. Sin embargo, en muchos casos la respuesta al tratamiento es insuficiente y el pronóstico pobre. Por ello, se está investigando en terapias emergentes, como agentes que bloquean la señal de transducción en linfocitos (FK506, rapamicina, CAMPATH, o anticuerpos monoclonales dirigidos contra moléculas coestimuladoras CD28/CTLA-4); agentes dirigidos contra citoquinas (tales como anticuerpos monoclonales dirigidos contra el factor de necrosis tumoral  $\alpha$ , y interferones  $\beta$ ; agentes que interfieren con integrinas y sus receptores).

A pesar de estos avances, la mejora en el tratamiento de las MII es compleja, debido a la baja incidencia y prevalencia de estas enfermedades, junto a las dificultades para el diseño de ensayos clínicos, en parte por no disponer de unos criterios diagnósticos consensuados, y por ello se han realizado en los últimos años notables esfuerzos en este sentido <sup>23</sup>.

## HIPÓTESIS DE TRABAJO

---

Las miopatías inflamatorias son un grupo heterogéneo de enfermedades de patogenia autoinmune que pueden afectar a sujetos de cualquier edad. El estudio exhaustivo de estas enfermedades en el plano clínico y patológico es esencial para caracterizar las diferentes entidades que se engloban dentro de las miopatías inflamatorias. Ello permitirá establecer un diagnóstico correcto, comprender los mecanismos inmunopatogénicos subyacentes y seleccionar la estrategia terapéutica más apropiada.

## OBJETIVOS

---

1. Describir las características clínicas, de laboratorio y patológicas de una serie de pacientes afectos de miopatía inflamatoria.
2. Clasificar a estos pacientes en distintos subgrupos en función de criterios histopatológicos.
3. Caracterizar a los distintos subgrupos en base a aspectos clínicos y patológicos, analizando qué variables permiten diferenciar mejor cada una de las categorías diagnósticas.

## MATERIAL Y MÉTODOS

---

Estudio descriptivo y retrospectivo de una serie de pacientes que han sido evaluados en la Unidad de Neuromuscular del Hospital Universitario La Fe, durante el periodo comprendido entre los años 2000 y 2010, por padecer una miopatía inflamatoria idiopática. Para ello se ha consultado la base de datos de la Unidad, para extraer los pacientes diagnosticados de miopatía inflamatoria.

El diagnóstico se ha establecido en base a criterios clínicos, de laboratorio, electromiográficos y patológicos.

### **1. Pacientes objeto del estudio:**

Se han incluido en el estudio sujetos que cumplían los siguientes criterios de inclusión:

- Pacientes con un cuadro clínico compatible con una miopatía inflamatoria, es decir, desarrollo de debilidad muscular predominantemente proximal y simétrica, de curso agudo-subagudo o insidioso pero progresivo.
- Evidencia de signos inflamatorios en la biopsia muscular, como la presencia de necrosis, fagocitosis, atrofia perifascicular y/o infiltrados inflamatorios.
- Disponibilidad en nuestro centro de muestra de la biopsia muscular.

Se han excluido aquellos pacientes que cumplían alguno de estos criterios de exclusión:

- Pacientes con antecedentes familiares de una enfermedad muscular hereditaria.
- Pacientes con una enfermedad muscular adquirida atribuible a causas endocrinas, tóxicas o metabólicas.
- Pacientes en los que la biopsia muscular detectó un déficit o anomalía en una proteína estructural mediante técnicas de inmunohistoquímica y/o inmunoblot compatible con el diagnóstico de una distrofia muscular o miopatía hereditaria, excluyendo anomalías en la calpaína-3 que se puede alterar de forma secundaria en diferentes entidades patológicas.

## **2. Metodología**

Los datos clínicos y de laboratorio se han obtenido a partir de la revisión retrospectiva de las historias clínicas de los pacientes.

Los datos patológicos se han obtenido a partir de la revisión de los informes patológicos, y además se ha procedido a una revisión de las muestras para recoger información adicional.

Las biopsias han sido realizadas por personal experimentado de la Unidad de Patología Neuromuscular. El músculo a biopsiar ha sido seleccionado en base a la clínica, con preferencia de músculos que mostraran una debilidad moderada, siendo el deltoides el músculo seleccionado en la mayoría de los casos y preferentemente, si se disponía de RM muscular, se ha seleccionado un músculo con signos de inflamación, es decir, con brillos en secuencia STIR. Todas las biopsias han sido practicadas a cielo abierto, bajo anestesia local. Todas las muestras han sido procesadas de acuerdo a procedimientos estándares mediante:

- congelación y secciones en criostato para las tinciones histoquímicas convencionales
- inclusión en parafina y secciones en parafina para las técnicas de inmunohistoquímica.

Las muestras han sido sometidas, en una primera fase, a las tinciones histológicas e histoquímicas convencionales, y con posterioridad, a técnicas de inmunohistoquímica e inmunofluorescencia. A continuación se detallan las técnicas empleadas:

○ Técnicas histológicas e histoquímicas:

- Hematoxilina-Eosina (HE),
- Tinción PAS (periodic acid-Schiff),
- Tricrómico modificado de Gomori,
- Adenosin trifosfatasa (ATPasa) a pH de 4.3 y 9.4,
- Succinato deshidrogenasa (SDH),
- Citocromo C oxidasa (COX) y
- NADH-tetrazolium reductasa.

○ Técnicas de inmunohistoquímica e inmunofluorescencia:

Con técnicas de inmunohistoquímica se ha realizado marcaje con anticuerpos dirigidos contra el antígeno **CD4**, marcador de linfocitos T helper o CD4+ (*Dako*).

Mediante técnicas de inmunofluorescencia se ha realizado marcaje con anticuerpos primarios dirigidos contra los siguientes antígenos:

- **CD8:** marcados de linfocitos T citotóxicos o CD8+ (*Santa Cruz Biotechnology*)
- **CD68:** marcador de macrófagos (*Santa Cruz Biotechnology*)
- **C5b-9:** complejo de ataque de membrana del complemento (*Santa Cruz Biotechnology*)
- **HLA-I:** antígeno del complejo mayor de histocompatibilidad tipo I (*Santa Cruz Biotechnology*).

Para realizar el marcaje de vasos y capilares en el tejido muscular, se ha utilizado una lecitina marcada con fluorocromo rojo (*Ulex europaeus* o **UEA-1**), específica de las células endoteliales de los vasos.

El estudio de las secciones marcadas se ha realizado con un microscopio de fluorescencia Olympus BX50, acoplando una cámara digital (NIKON).

A su vez, en aquellos pacientes que ofrecían dudas diagnósticas, se han realizado las tinciones inmunohistoquímicas y/o inmunoblot de proteínas constituyentes del músculo: distrofina, alfa y beta-sarcoglicanos, disferlina, caveolina, calpaína 3, desmina y merosina. Estas técnicas se han realizado mediante procedimientos estándares.

### **3. Variables del estudio:**

#### **3.1. Datos demográficos y clínicos**

- a) Demográficos:
  - ✓ Sexo
  - ✓ Edad de inicio (edad a la que se inician los primeros síntomas)
- b) Síntomas y signos:
  - ✓ Debilidad muscular y su distribución:
    - Proximal > distal (patrón de cinturas)
    - Afectación de musculatura distal predominante
    - Axial o cervical +/- camptocormia

- Disfagia
  - Debilidad facial
  - Oftalmoparesia
  - Debilidad respiratoria
  - Presencia de asimetrías
- ✓ Mialgias
- ✓ Atrofia muscular
- ✓ Lesiones cutáneas:
  - típicas de dermatomiositis (papulas de Gottron, eritema en heliotropo, signo del chal o signo de la V, etc.),
  - rash o exantema inespecífico o no descrito
  - lesiones cutáneas atribuibles a otra enfermedad
- ✓ Síntomas sistémicos ( fiebre, pérdida de peso, astenia, anorexia o afectación del estado general)
- ✓ Otras manifestaciones
- c) Curso:
- agudo (menos de 1 mes de progresión de los síntomas)
  - subagudo (entre 1 y 6 meses)
  - crónico (más de 6 meses de progresión)
- d) Enfermedades asociadas:
- ✓ Enfermedades autoinmunes
  - Conectivopatías arthritis reumatoide (AR) / lupus eritematoso sistémico (LES)/ Esclerodermia/ Sjögren/ EMTC)
  - Otras enfermedades autoinmunes sistémicas
- ✓ Neoplasias
  - Momento del diagnóstico: previo al diagnóstico de la miopatía (con más de 6 meses de diferencia), concomitante o posterior al diagnóstico de la misma
  - Tipo de cáncer
- ✓ Infecciones virales
- ✓ Otras enfermedades

e) Respuesta inicial al tratamiento, recogida en una visita de control entre los 3 y 9 meses, y definida por 3 categorías:

- Favorable: se describe una respuesta favorable y se inicia descenso o retirada gradual de corticoides.
- Parcial: se describe una mejoría modesta, que condiciona una modificación del tratamiento (añadir otro fármaco inmunosupresor o cambiar el esquema de tratamiento)
- Desfavorable: la enfermedad sigue progresando a pesar del tratamiento, lo cual condiciona modificar el tratamiento.

### **3.2. Datos de laboratorio:**

- ✓ Creatin Kinasa (CK) sérica: se ha recogido el nivel máximo de CKs durante el proceso, en unidades internacionale por litro (UI/L). El rango de referencia del laboratorio de nuestro hospital es de 0 – 145 UI/L. Se han diferenciado 4 categorías en función del valor de CK:
  - Normal (<200 UI/L)
  - Elevadas a título moderado (< 500 U/L)
  - Elevadas a título alto (de 500 a 1000 U/L)
  - Elevadas a título muy alto (> 1000 U/L)
- ✓ Autoanticuerpos: positividad o negatividad para los anticuerpos antinucleares (ANA); positividad para otros anticuerpos sistémicos recogidos.
- ✓ Reactantes de fase aguda (PCR o VSG): elevación o normalidad.
- ✓ Estudio electromiográfico: Siguiendo procedimientos electrofisiológicos convencionales se han realizado estudios electromiográficos en músculos proximales y distales de extremidades superiores e inferiores, analizando la presencia de actividad espontánea en reposo y analizando los potenciales de acción de unidad motora voluntarios. A su vez, se han realizado estudios de conducción nerviosa en al menos dos nervios periféricos de extremidades inferiores. Se han definido tres patrones electromiográficos:
  - Patrón miopático
  - Patrón neurógeno
  - Patrón mixto

- ✓ Resonancia magnética (RM) muscular: se han evaluado las imágenes obtenidas valorando específicamente los siguientes ítems:
  - Brillos en secuencia STIR: permite valorar la existencia de edema muscular. Se ha valorado su presencia o no y distribución (cinturas, generalizado, asimétrico, distal)
  - Infiltración grasa en secuencias T1: definida como hiperintensidad muscular, producido por el reemplazamiento fibro-adiposo. Se ha evaluado su presencia o no y distribución.
  - Atrofia muscular en secuencias T1: definida como disminución de volumen muscular. Se ha evaluado su presencia o no y distribución.

### **3.3. Datos patológicos:**

En relación a la patología muscular se han recogido los -datos que se detallan a continuación mediante la aplicación de diversas técnicas.

#### Mediante microscopía óptica se ha valorado:

- ✓ Cambios miopáticos (definidos por el aumento de la variabilidad del tamaño y forma de las fibras musculares, presencia de núcleos centrales): presencia o ausencia.
- ✓ Infiltrados inflamatorios o presencia de células mononucleares:
  - presencia o ausencia
  - grado: (+) células mononucleadas aisladas sin formar infiltrados, (++) infiltrados poco abundantes de células inflamatorias, (+++) infiltrados abundantes
  - localización: endomisial, endomisial rodeando e invadiendo fibras no necróticas, perimisial y/o perivascular.
- ✓ Fibras musculares patológicas:
  - Fibras necróticas y/o en fagocitosis: presencia o ausencia; y grado (+) aisladas, (++) ocasionales o abundantes.
  - Fibras regenerativas: presencia o ausencia; y grado (+) aisladas, (++) ocasionales y abundantes.
  - Fibras atróficas: presencia o ausencia; y distribución (dispersas, agrupadas o patrón perifascicular).

- ✓ Aumento del tejido conectivo: presencia o ausencia; y grado (+) leve o (++) abundante.
- ✓ Inclusiones eosinófilas: presencia o ausencia.
- ✓ Vacuolas ribeteadas o festoneadas: presencia o ausencia.
- ✓ Alteraciones mitocondriales (definidas por la presencia de fibras rojo rotas, aumento de la actividad oxidativa con tinciones NADH o SDH y aumento o disminución de la actividad COX): presencia o ausencia.
  
- ✓ Expresión CD4: positiva o negativa; grado (aislados, formando pequeños infiltrados o infiltrados abundantes); localización (endomisial, perimisial, perivascular).

Mediante microscopía de fluorescencia se ha valorado:

- ✓ Expresión CD8: positiva o negativa; grado (aislados, formando pequeños infiltrados o infiltrados abundantes); localización (endomisial, perimisial, perivascular).
- ✓ Expresión CD68: positiva o negativa; grado (aislados, formando pequeños infiltrados o infiltrados abundantes); localización (endomisial, perimisial, perivascular)
- ✓ Expresión HLA-I: positiva o negativa; localización: fibras sanas, fibras necróticas o vasos (normal).
- ✓ Expresión C5b9: positiva o negativa; localización: vasos pequeños (capilares), vasos grandes, citoplasma de las fibras musculares, o en tejido conectivo.

Otro dato evaluado es el momento en que se ha obtenido la biopsia muscular en relación al inicio del tratamiento inmunosupresor.

#### **4. Clasificación de los pacientes**

Los pacientes han sido divididos en subgrupos de acuerdo a los criterios de clasificación propuestos por Anthony A. Amato en nombre del *Muscle Study Group* (MSG) y aprobados en el 119th ENMC international workshop sobre miopatías inflamatorias idiopáticas celebrado en Naarden en 2003<sup>23</sup>.

Se han clasificado los pacientes en 5 categorías:

1. Miopatía con cuerpos de inclusión (MCI)
2. Polimiositis (PM)
3. Dermatomiositis (DM)
4. Miositis no específica (MNE)
5. Miopatía necrotizante inmunomediada (MNIM)

## **5. Análisis de las variables:**

Todas las variables analizadas corresponden a variables de tipo cualitativo o categóricas, con excepción de la edad de inicio y los niveles de CKs que corresponden a variables de tipo cuantitativo o numérico.

Se ha procedido a un estudio descriptivo, con descripción de las variables citadas, en forma de porcentaje para las variables categóricas y en forma de media con desviación estándar para las variables cuantitativas.

A su vez, se ha realizado un estudio analítico, utilizando el test estadístico de Chi-cuadrado de Pearson para analizar la significación estadística de las diferencias encontradas en los distintos subgrupos. Se ha utilizado la corrección exacta de Fisher si el valor esperado de más del 20% de las celdas era inferior a 5.

## RESULTADOS

### a) Estudio descriptivo:

Durante el periodo de tiempo comprendido entre los años 2000 y 2010, en la Unidad de Neuromuscular del Hospital Universitario La Fe, han sido evaluados un total de 47 pacientes con el diagnóstico de miopatía inflamatoria. De éstos, 35 han sido incluidos en el presente estudio, habiendo sido excluidos 12 (2 por no disponer de la biopsia muscular o estar en malas condiciones; 5 por no disponer de la información clínica suficiente; 2 por sospecha de miopatía tóxica confirmada por la biopsia; y 3 por alteraciones en el inmunoblot sugestivas de distrofia).

### Caracterización demográfica y clínica de los pacientes:

De los 35 pacientes estudiados, 13 (37.1 %) fueron hombres y 22 (62.9 %) mujeres, mostrando un predominio del sexo femenino en proporción 3:1. La media de edad de los pacientes en el momento del inicio de los síntomas fue de 51.63 años, con una distribución de edades que sigue la siguiente curva (fig. 1), en la que se observan dos picos de edad, uno a los 30-40 años y el segundo a los 50-70 años.

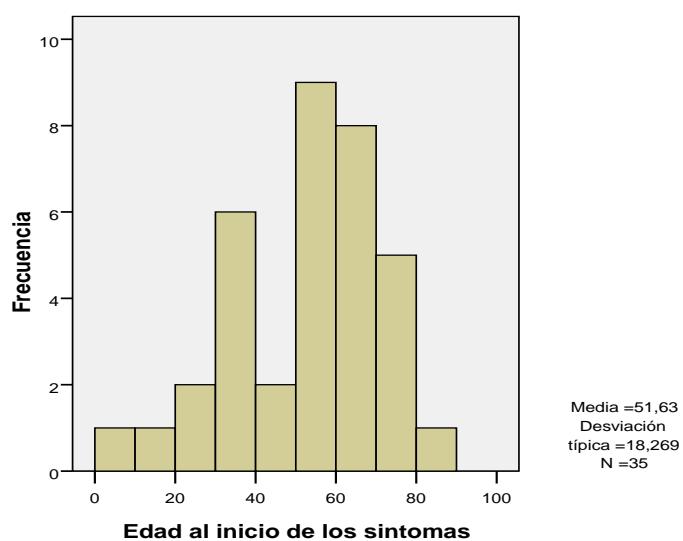


Fig. 1. Distribución por edades

### Manifestaciones clínicas

En la tabla 4 se resumen las manifestaciones clínicas de los pacientes.

Con respecto a la frecuencia de síntomas y signos, todos los pacientes incluidos presentaron síntomas y signos de debilidad muscular. En 33 pacientes (94.3%) la debilidad muscular se presentó con un patrón predominante en cinturas, afectando exclusivamente a musculatura de cinturas en 8 de ellos (25.71%); 19 de los pacientes (54.3%) presentaron debilidad adicional de la musculatura axial o al menos cervical, 7 de ellos (20%) manifestándose con una camptocormia; 16 (45.7%) presentaron disfagia, aunque sólo 2 (5.71%) requirieron de la colocación de una sonda nasogástrica por este motivo; 4 pacientes (11.4%) presentaron debilidad facial; 3 (8.6%) debilidad de la musculatura respiratoria; y ninguno presentó oftalmoparesia. En 5 pacientes (14.3%) se detectaron asimetrías en la distribución de la debilidad. Cinco pacientes (14.3%) presentaron afectación de la musculatura distal en el momento del diagnóstico. En 7 pacientes se registró una afectación significativa de otros grupos musculares menos habituales, implicando a los cuádriceps en 6 de ellos y a músculo masetero en 1.

Cerca de la mitad de los pacientes (49%) refirieron mialgias.

La atrofia fue un signo presente ya en el momento del diagnóstico en 15 pacientes (44.1%).

En algunos pacientes, la enfermedad no se limitó al músculo sino que afectó a otros órganos. Así, se recogió la aparición de lesiones cutáneas en 9 pacientes (25.7%), siendo en 3 de ellos típicas de DM; en 3 pacientes se observó un exantema o rash inespecífico, y en los restantes pacientes las lesiones cutáneas se atribuyeron a otra enfermedad asociada. Cabe destacar que las lesiones cutáneas precedieron a la debilidad muscular en un tercio de los pacientes.

Otros órganos afectados fueron el aparato respiratorio - en 2 pacientes en forma de enfermedad pulmonar intersticial-, y el corazón - en 1 paciente, el cual desarrolló una miocardiopatía. Así mismo, 14 pacientes (41.2%) manifestaron síntomas de afectación sistémica - en forma de fiebre, pérdida de peso o afectación del estado general-.

Con respecto al curso de la enfermedad, en la mayoría de los pacientes (63%) se presentó con un curso subagudo, mientras que en un 31% el curso fue crónico. Sólo en 5% de los pacientes la presentación fue aguda.

Debilidad muscular:	
Cinturas	33 (94.3 %)
Axial o cervical	19 (54.3 %)
Disfagia	16 (45.7 %)
Facial	4 (11.4 %)
Respiratoria	3 (8.6 %)
Distal	5 (14.3 %)
Asimetrías	5 (14.3 %)
Mialgias	17 (48.6 %)
Atrofia	15 (44.1 %)
Lesiones cutáneas de DM	6 (17.2 %)
Curso de la enfermedad:	
Subagudo	22 (62.9 %)
Crónico	11 (31.4)
Agudo	2 (5.7 %)

**Tabla 4. Manifestaciones clínicas en las MII**

#### Enfermedades asociadas

En la tabla 5 se resumen las enfermedades que se han encontrado asociadas a las MII.

La asociación más frecuente, en cerca de un tercio de los pacientes, fue con enfermedades autoinmunes, en 17% de los casos en relación a conectivopatías, siendo lo más frecuente su asociación con el síndrome de Sjögren y la esclerodermia. En 20% de los pacientes se identificaron otras enfermedades autoinmunes concomitantes, destacando el hipotiroidismo y la enfermedad de injerto contra huésped.

En dos pacientes se asoció con neoplasias, concretamente con un adenocarcinoma de colon en un paciente y un linfoma no Hodgkin en el otro. En ambos casos el diagnóstico fue concomitante; en el caso del paciente con adenocarcinoma de colon, la miopatía se inicia al mes del diagnóstico del cáncer junto con el inicio del tratamiento de quimioterapia; en el caso del paciente con el linfoma no Hodgkin, los síntomas de miopatía se inician unas semanas antes del ingreso en el que se diagnostica de ambos procesos.

La asociación con virus se observó en dos pacientes, con infecciones por VIH y VHB respectivamente.

Enfermedades autoinmunes:	13 (28.1 %)
Conectivopatías	6 (17.1 %)
Sjogren	3 (8.6 %)
Esclerodermia	2 (5.7 %)
LES	1 (2.9 %)
EMTC	1 (2.9 %)
Otras	9 (20 %)
Hipotiroidismo	3 (8.6 %)
EICH	2 (5.7 %)
Psoriasis	1 (2.9 %)
CBP	1 (2.9 %)
Miastenia Gravis	1 (2.9 %)
Gastritis atrófica	1 (2.9 %)
Glomerulonefritis	1 (2.9 %)
Neoplasias:	2 (5.7 %)
(Adenocarcinoma colon, Linfoma no Hodgkin)	
Virus:	2 (5.7 %)
VIH	1 (2.9 %)
VHB	1 (2.9 %)
Otras:	
Colon irritable (1), Miocardiopatía (1), Enfermedad pulmonar intersticial (1)	3 (8.6 %)

**Tabla 5. Enfermedades asociadas en las MII;** LES: lupus eritematoso sistémico; EMTC: enfermedad mixta del tejido conectivo; EICH: enfermedad injerto contra huésped; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana; VHB: virus de la hepatitis B.

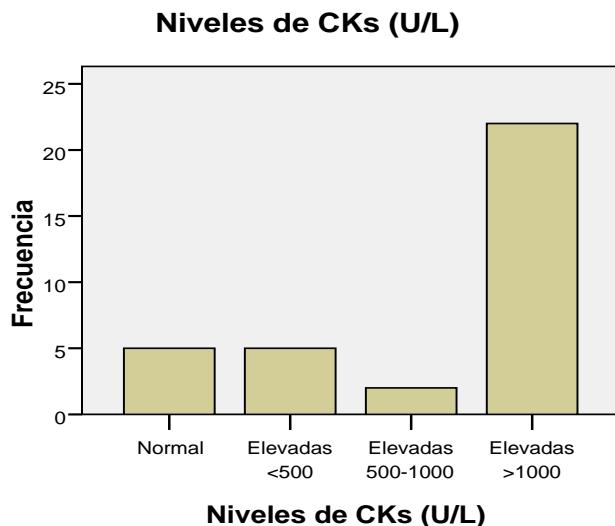
### Respuesta al tratamiento

La respuesta al tratamiento inicial (con corticoesteroides ± fármaco inmunosupresor y/o, en algunos pacientes, inmunoglobulinas endovenosas) fue favorable en 17 pacientes (48.6%), parcial en 6 (17.1%) y desfavorable, es decir enfermedad que sigue progresando a pesar del tratamiento, en 4 (11.4%) de los pacientes.

### Datos de laboratorio e imagen

En la tabla 6 se resumen los datos de laboratorio obtenidos.

Los niveles de CKs se encontraron elevados en el 85.3 % de los pacientes, alcanzando en la mayoría de ellos (64.7%) unos valores por encima de 50 veces su valor normal ( $> 1000 \text{ U/L}$ ). En el 5 % de los pacientes de nuestra serie el valor de las CKs fue normal. En la figura 2 se representa la distribución de los niveles de CKs.



**Fig.2. Niveles de creatin kinasa (CK) en UI/L**

Los anticuerpos antinucleares (ANA) fueron positivos en 11 (47.8%) de los 23 pacientes en los que se determinaron. Otros autoanticuerpos recogidos fueron: anti-Ro en dos pacientes (uno con síndrome de Sjogren y otro con EPI) y anti-tiroideos en un paciente. Los reactantes de fase aguda (VSG y/o PCR) se encontraron elevados en el 65.2% de los pacientes.

Se realizó un estudio electromiográfico en 31 pacientes, demostrando mayoritariamente un patrón miopático en 87.1% de los pacientes, registrándose la presencia de actividad espontánea en reposo en 67.7%. Sólo presentaron un patrón mixto o con rasgos neurógenos 11.4% de los casos.

El estudio mediante RM muscular fue realizado en 15 pacientes. Prácticamente la totalidad de los mismos (93.3%) mostraron una alteración de señal en secuencia STIR, compatible con “edema muscular”, traduciendo la distribución e intensidad de la inflamación del tejido muscular. En todos ellos la distribución siguió un patrón cinturas. Sólo un paciente mostró infiltración grasa y atrofia, siendo el curso de la enfermedad en este caso crónico.

<b>NIVELES DE CK</b>	
- Normal	5 (14.7%)
- Elevadas títulos moderado (< 500 U/L)	5 (14.7%)
- Elevadas títulos alto (500-1000 U/L)	2 (5.9%)
- Elevadas títulos muy alto (> 1000 U/L)	22 (62.9%)
<b>AUTOANTICUERPOS</b>	
- ANA	11 (45.8%)
- Otros (anti-Ro, antitiroideos)	
<b>REACTANTES DE FASE AGUDA</b>	
- Elevación de VSG y/o PCR	15 (65.2%)
<b>EMG</b>	
- miopático ( $\pm$ actividad espontánea)	27 (87.1%)
- neurógeno o mixto	4 (12.9%)
<b>RM MUSCULAR</b>	
- Brillo STIR (edema muscular)	14 (93.3%)
- Infiltración grasa T1	1 (6.7%)
- Atrofia T1	1 (6.7%)

**Tabla 6. Datos de laboratorio;** CK: creatin kinasa; ANA: anticuerpos antinucleares; VSG: velocidad de sedimentación globular; PCR: proteína C reactiva.

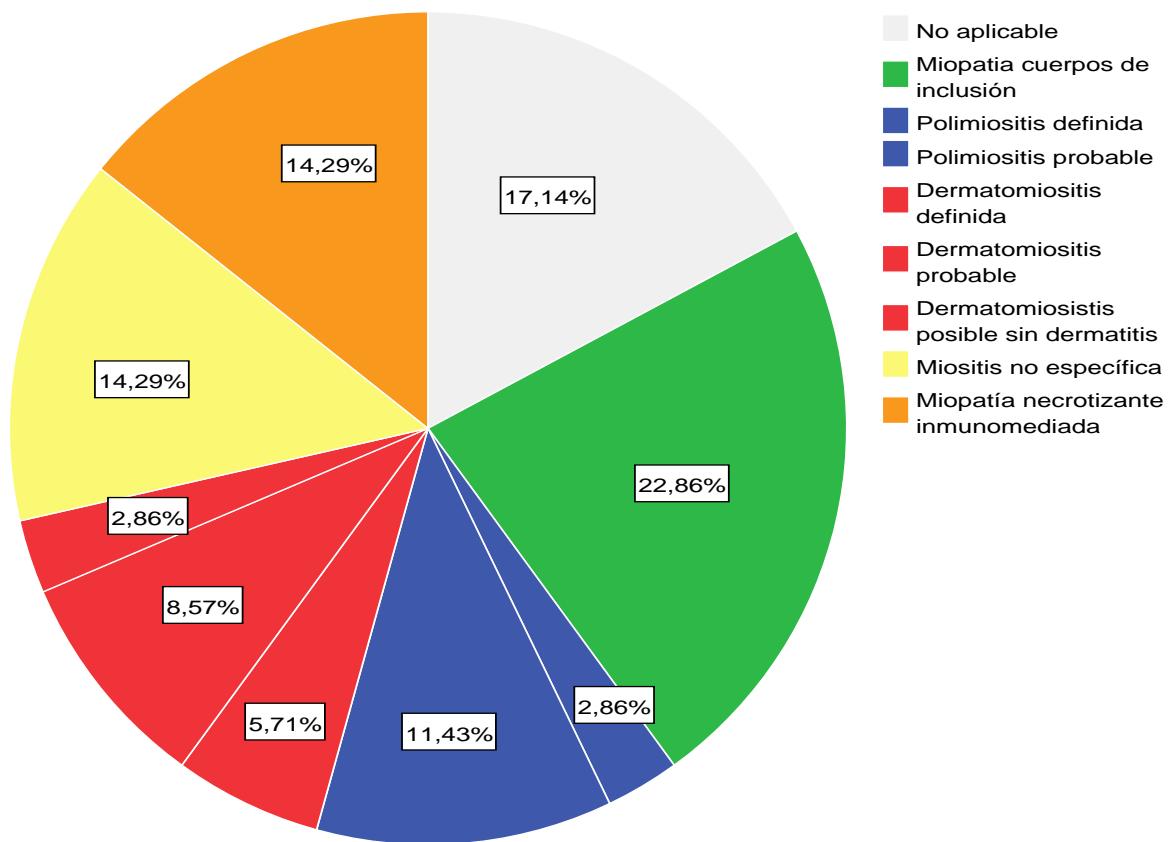
#### Clasificación de los pacientes en función de criterios histopatológicos:

La clasificación de los pacientes en los distintos subgrupos se ha realizado aplicando los criterios propuestos por Amato et al, tal y como se ha indicado en la Metodología. Siguiendo dichos criterios ha sido posible clasificar al 83% de los pacientes. En 6 de los pacientes estos criterios no han podido ser aplicados por diferentes motivos. Concretamente, 2 de ellos no cumplían el obligado criterio de elevación de CKs y además, al mismo tiempo, cumplían el criterio de exclusión de exposición a fármacos miotóxicos; otros 2 pacientes no cumplían ninguno de los criterios histopatológicos; y sin embargo un paciente cumplía varios criterios histopatológicos incompatibles dentro de una misma categoría. Éste paciente cumple criterios de una nueva entidad diagnóstica denominada IMAN (Miopatía Inflamatoria con Abundantes Macrófagos).

La distribución por categorías se expone en la siguiente tabla (tabla 7) y se representa gráficamente en el siguiente diagrama de sectores (figura 3).

	Frecuencia	Porcentaje (%)
Miopatía por cuerpos de inclusión	8	22,9
Polimiositis definida	1	2,9
Polimiositis probable	4	11,4
Dermatomiositis definida	2	5,7
Dermatomiositis probable	3	8,6
Dermatomiositis posible sin dermatitis	1	2,9
Miositis no específica	5	14,3
Miopatía necrotizante inmunomediada	5	14,3
No aplicable	6	17,1
Total	35	100,0

**Tabla 7. Distribución de las MII por categorías.**



**Fig. 3. Categorías diagnósticas de los pacientes con miopatía inflamatoria según criterios de Amato.**

## **Caracterización de los distintos subgrupos:**

### **1. MIOPATÍA POR CUERPOS DE INCLUSIÓN**

Ocho pacientes (22.9%) han sido diagnosticados de una MCI, siendo por tanto la entidad más frecuente en nuestra serie. La distribución de las distintas variables analizadas queda resumida en las tablas 8 y 9.

Ambos sexos se han visto afectados en la misma proporción (1:1). La edad de inicio se sitúa en el rango entre los 48 y los 76 años, con una media de 58 años.

La debilidad muscular ha seguido un patrón de cinturas en la mayoría de los pacientes (75%), aunque con mayor frecuencia que en las otras entidades se han afectado los músculos cuádriceps (100%), la musculatura deglutoria (50%) y la musculatura axial (50%). En relación a la afectación de la musculatura paravertebral cabe remarcar que 25% de los casos se presentaron con camptocormia. Es destacable la presencia de asimetrías en la mitad de los casos (50%) y la afectación temprana de la musculatura distal en 37.5% de los pacientes. La atrofia muscular al diagnóstico fue un signo constante presente en todos los pacientes afectos de esta entidad. La enfermedad tuvo un curso crónico en todos los pacientes.

Se encontraron enfermedades autoinmunes asociadas en un 37.5% (en todos los casos, conectivopatías – un paciente asociaba una esclerodermia y dos pacientes un síndrome de Sjogren- y en un caso coexistían el síndrome de Sjogren junto con un hipotiroidismo autoinmune). En ningún caso se encontró asociación con neoplasias.

La respuesta al tratamiento fue parcial o desfavorable en el 60% de los casos.

A nivel de laboratorio, un 25% de los pacientes cursaron con niveles de CKs normales. En 75% de los pacientes se detectó CKs elevadas, siendo en el 50% a título bajo (< 500 U/L). Un pequeño porcentaje de los casos presentaron positividad para los ANA (37.5%) o aumento de reactantes de fase aguda (37.5%). El estudio EMG mostró un patrón miopático con o sin signos de actividad espontánea en el 62% y un patrón con rasgos neurógenos o mixto en el 37.5%. La RM muscular realizada en 4 de los

pacientes, demostró brillo en secuencias STIR en la mayoría de ellos, pero también atrofia e infiltración grasa en uno de ellos.

A nivel patológico, las características más sobresalientes de este grupo han sido la presencia de células mononucleadas, la atrofia de fibras, la presencia de vacuolas ribeteadas y de inclusiones eosinófilas, que dan nombre a esta entidad.

En el 80% de los casos las células mononucleadas aparecían de forma dispersa sin llegar a formar verdaderos infiltrados, y característicamente se han localizado a nivel del endomisio (100%), siendo la localización perimisial/perivascular mucho menos frecuente. En 20% de los casos se observaron células mononucleares invadiendo fibras no necróticas. La necrosis y/o fagocitosis fue una dato variable (37.5% ocasional y 37.5% abundante), y fue frecuente la presencia de fibras atróficas dispersas (75%) y el aumento del tejido conectivo, en la mayoría de casos de forma abundante. La presencia de vacuolas ribeteadas (75%) y de inclusiones eosinófilas (33.3%) fue notablemente más frecuente que en el resto de entidades, así como la presencia de alteraciones de tipo mitocondrial (57.1%). Las células inflamatorias correspondieron en su mayoría a linfocitos T CD8+ y macrófagos CD68+. En 75% de los casos se objetivó una sobreexpresión del antígeno MHC-I en fibras musculares de apariencia sana.

Sexo (mujer:hombre)	1:1
Edad inicio	57.75 (9.15) [48 – 76]
CLÍNICA:	
Patrón de debilidad	Cinturas (75%), axial/cervical (50%), camptocormia (25%), disfagia (50%), asimetrías (50%), distal (37.5%), cuádriceps (100%)
Mialgias	25%
Atrofia	100%
Lesiones cutáneas	0%
Síntomas sistémicos	37.5%
Otras	Poliartralgias (25%), Raynaud (12.5%), disnea (25%)
Curso:	Crónico (100%)
ASOCIACIONES:	
Enfermedades autoinmunes	37.5%
Conectivopatías	Esclerodermia (12.5%), Sjogren (25%)
Otras	Hipotiroidismo (12.5%)
Neoplasias	0%
RESPUESTA AL TRATAMIENTO:	
LABORATORIO:	Parcial o Mala (60%)
CKs	25% normales y 50% ↑<500
ANA +	37.5%
RFA ↑	37.5%
EMG:	Miopático ± AE (62.5%), Mixto (37.5%)
RM muscular:	Brillos STIR (37.5%), Atrofia e infiltración grasa en T1 (12.5%)

**Tabla 8. Caracterización clínica y de laboratorio de la miopatía por cuerpos de inclusión.**

Infiltrados inflamatorios	(+) 80%, (++) 20% <b>endomisial (100%),</b> [rodeando e invadiendo fibras no necróticas 20%]
Necrosis y/o fagocitosis	(-) 25%, (+) 37.5%, (++) 37.5%
Fibras regenerativas	(-) 28.6%, (+) 42.9%, (++) 28.6%
Fibras atróficas	dispersas (87.5%), agrupadas (12.5%)
Aumento tejido conectivo	(-) 14.3%, (+) 42.9%, (++) 42.9%
Vacuolas ribeteadas	<b>75%</b>
Inclusiones eosinófilas	<b>33.3%</b>
Mitocondriales	57.1%
Expresión CD8	<b>87.5%</b> endomisial (87.5%), perimisial (12.5%)
Expresión CD4	33.3% endomisial (16.7%), perimisial (16.7%)
Expresión CD68	<b>87.5%</b> endomisial (37.5%), perivasicular (37.5%), perimisial (37.5%)
Expresión HLA-I	<b>75% fibras sanas</b> 12% vasos
Expresión C5b9	vasos grandes (57.1%), citoplasma fibras (14.3%)

**Tabla 9. Caracterización patológica de la miopatía por cuerpos de inclusión.**

## **2. POLIMIOSITIS**

Cinco pacientes (14.3%) de la serie han sido diagnosticados de una PM, de los cuales sólo uno de ellos cumplía los criterios para PM definida, clasificando al resto como PM probable.

La distribución por sexos ha demostrado una clara predilección por las mujeres, en proporción 4:1. La edad media de inicio fue de 50 años, con un rango entre los 34 y los 64 años.

La enfermedad se manifestó con una debilidad a nivel de cinturas en el 100% de los pacientes, a la que se sumó disfagia en 40% y afectación axial en 20%. Refirieron mialgias un 60% de los sujetos. Ningún paciente mostró atrofia muscular en el momento del diagnóstico. El curso de la enfermedad en todos los casos fue subagudo.

Se encontró asociación con otras enfermedades autoinmunes en un 60% de los casos (enfermedad mixta del tejido conectivo, cirrosis biliar primaria y psoriasis, en 3 pacientes respectivamente), pero sin embargo no se encontró asociaciones con neoplasias.

La respuesta al tratamiento fue bastante variable, definiéndose como favorable en 50% de los casos, parcial en 25% y desfavorable en el restante 25%.

A nivel de laboratorio, destaca que el 100% de los pacientes cursaron con unos niveles de CKs elevados por encima de 1000 UI/L. El 25% positivizaron los ANA y un 80% elevaron reactantes de fase aguda. El estudio EMG mostró un patrón miopático en el 100% de los pacientes a los que se realizó. No disponemos de datos de RM muscular en este grupo de pacientes.

A nivel patológico, se ha identificado la presencia de células mononucleadas, que en el 60% de los casos formaban verdaderos infiltrados, y que al igual que en el grupo de las MCI, característicamente se localizan a nivel del endomisio (60%). Sólo en 20% de los casos se han encontrado células mononucleadas rodeando e invadiendo fibras no necróticas. En un 20% de los casos los infiltrados eran perimisiales. Se han encontrado fenómenos de necrosis y/o fagocitosis (80%, en 60% ocasional y 20% abundante) y fibras regenerativas (80%, 40% ocasional y 40% abundante). Fue frecuente la presencia de fibras atróficas dispersas (80%) y el aumento del tejido conectivo (80%), en grado leve. Las células inflamatorias correspondieron en su gran mayoría a linfocitos CD8+

(100%) y macrófagos CD68+ (100%), y en algunos casos se acompañaron de linfocitos CD4+ (50%) de forma aislada. Todos los pacientes mostraron sobreexpresión del antígeno MHC-I en fibras musculares de apariencia sana.

Sexo (mujer:hombre)	4:1
Edad inicio	50.20 (14.11) [34 – 64]
CLÍNICA:	
Patrón de debilidad	Cinturas (100%), disfagia (40%), axial/cervical (20%)
Mialgias	60%
Atrofia	0%
Lesiones cutáneas	0%
Síntomas sistémicos	20%
Otras	0%
Curso:	Subagudo (100%)
ASOCIACIONES:	
Enfermedades autoinmunes	60%
Conectivopatías	EMTC (20%)
Otras	Psoriasis (20%), CBP (20%)
Neoplasias	0%
RESPUETA AL TRATAMIENTO:	
Variable	
Buena (50%), Parcial (25%), Mala (25%)	
LABORATORIO:	
CKs	↑ > 1000 (100%)
ANA +	25%
RFA ↑	80%
EMG:	Miopático con AE (100%)
RM muscular:	ND (datos no disponibles)

**Tabla 10. Caracterización clínica y de laboratorio de la polimiositis.**

Infiltrados inflamatorios	(+) 60%, (++)40%
	<b>endomisial (60%)</b>
Necrosis y/o fagocitosis	[rodeando e invadiendo fibras no necróticas 20%], (-) 20%, (+) 60%, (++)20%
Fibras regenerativas	(-) 20%, (+) 40%, (++) 40%
Fibras atróficas	dispersas (80%)
Aumento tejido conectivo	(-) 20%, (+) 80%
Vacuolas ribeteadas	20%
Inclusiones eosinófilas	0%
Mitocoriales	25%
<hr/>	
Expresión CD8	<b>100%</b> endomisial (60%), perimisial (20%), perivascular (20%)
Expresión CD4	50% endomisial (50%)
Expresión CD68	<b>100%</b> endomisial (60%), perimisial (20%), perivascular (20%)
Expresión HLA-I	<b>100% fibras sanas</b>
Expresión C5b9	vasos grandes (25%), citoplasma fibras (50%)

**Tabla 11. Caracterización patológica de la polimiositis.**

### 3. DERMATOMIOSISTIS

Seis pacientes (17.2%) han sido diagnosticados de DM, 2 cumpliendo criterios de DM definida, 3 probable y 1 de DM sin dermatitis.

La frecuencia en mujeres fue mayor que en hombres, con una proporción 2:1. La edad media de inicio fue de 37 años y el rango osciló desde los 6 hasta los 72 años, reflejando por tanto que esta entidad puede presentarse a cualquier edad.

La debilidad muscular se presentó afectando, en orden de frecuencia, a los siguientes grupos musculares: cinturas (100%), musculatura oro-faríngea (66.7%) y axial (33.3%). Además hasta en un 16.7% se objetivaron asimetrías y afectación de musculatura distal. Las mialgias (66.7%) fueron más frecuentes que en el resto de grupos. En 83% de los casos, se constató la presencia de lesiones cutáneas de tipo eritematoso no atribuibles a otras enfermedades. Sin embargo, sólo en un tercio fueron lesiones

típicas de DM. Los síntomas de afectación sistémica fueron más frecuentes (50%) que en los otros subtipos. El curso fue subagudo en todos los casos.

Se encontró asociación con otras enfermedades autoinmunes sólo en un paciente (síndrome de Sjögren) y asociación con neoplasia, concretamente con adenocarcinoma de colon, en otro (16.7%).

La respuesta al tratamiento inicial fue definida como favorable en el 100% de los pacientes.

A nivel de laboratorio, y al igual que en la PM, el 100% de los pacientes cursaron con unos niveles de CKs elevados por encima de 1000 UI/L. El estudio EMG mostró en todos los casos un patrón miopático con presencia de actividad espontánea en reposo. En los dos pacientes en que se realizó RM muscular ésta mostró brillos en el tejido muscular +/- subcutáneo en secuencia STIR en el 100% de ellos..

Desde el punto de vista patológico, se han encontrado infiltrados inflamatorios sólo en 33.3% de los casos. La presencia de células mononucleadas aisladas fue más frecuente, hallándose en 66% de los casos. Característicamente, las células mononucleadas se localizaban a nivel perimisial y/o perivascular en la mayoría de pacientes (66.7%). Fue posible visualizar fibras atróficas siguiendo una distribución claramente perifascicular en el 60% de los casos. La mayoría de las células inflamatorias expresaban marcadores CD4+ y CD68+ (en el 80% y 83.3% de los pacientes respectivamente). Sólo fue posible demostrar el depósito de C5b9 en vasos de pequeño calibre en un 25% de los casos.

Sexo (mujer:hombre)	2:1
Edad inicio	37 (24.36) [6 – 72]
CLÍNICA:	
Patrón de debilidad	Cinturas (100%), disfagia (66.7%), axial/cervical (33.3%), asimetrías (16.7%), distal (16.7%)
Mialgias	66.7 %
Atrofia	16.7 %
Lesiones cutáneas	83.3 % Típicas DM (33.3%), exantema inespecífico (50%)
Síntomas sistémicos	50 %
Otras	Raynaud (33.3%), poliartralgias (33.3%), livedo reticularis (16.7%), sinovitis (16.7%)
Curso:	Subagudo (100%)
ASOCIACIONES:	
Enfermedades autoinmunes	16.7 %
Conectivopatías	0%
Otras	Sjogren (16.7%)
Neoplasias	16.7% (1 Adenoc. colon)
RESPUESTA AL TRATAMIENTO:	
LABORATORIO:	
CKs	↑ >1000 (100%)
ANA +	75%
RFA ↑	100%
EMG:	Miopático ± AE (100%)
RM muscular:	Brillos STIR (100%)

**Tabla 12. Caracterización clínica y de laboratorio de la dermatomiositis.**

Infiltrados inflamatorios	(+) 66.7%, (++) 16.7%, (+++) 16.7%
<b>Perimisial y/o perivascular (66.7%), endomisial (33.4%)</b>	
Necrosis y/o fagocitosis	(-) 16.7%, (+) 50%, (++) 33.3%
Fibras regenerativas	(-) 25%, (+) 25%, (++) 50%
Fibras atróficas	<b>perifascicular 60%, dispersas (20%)</b>
Aumento tejido conectivo	(-) 66.7%, (+) 16.7%
Vacuolas ribeteadas	16%
Inclusiones eosinófilas	0%
Mitocondriales	20%
Expresión CD8	66.6%
Expresión CD4	Perimisial (33.3%), endomisial (33.3%) <b>80%</b>
Expresión CD68	Perivascular (60%), endomisial (20%) <b>83.3%</b>
Expresión HLA-I	Perivascular (33.3%), perimisial (33.3%), endomisial (16.7%) fibras necróticas (20%), vasos (20%)
Expresión C5b9	Vasos grandes (50%), <b>vasos pequeños (25%)</b>

**Tabla 13. Caracterización patológica de la dermatomiositis.**

#### **4. MIOPATÍA NECROTIZANTE INMUNOMEDIADA**

La MNIM fue diagnosticada en 5 pacientes (14.3%), siendo por tanto una entidad relativamente frecuente dentro de nuestra serie.

La distribución por sexos fue ligeramente mayor en mujeres (3:2). La edad media al inicio fue de 61 años con un rango de edad entre 21-84 años.

El patrón de afectación muscular fue similar al resto de categorías, con la diferencia de que en este grupo hasta un 40% de los pacientes se presentaron con camptocormia. Es destacable la alta frecuencia de sintomatología sistémica que mostraron estos pacientes (80%). El curso fue muy variable, destacando un curso agudo en 20% de los casos, en uno de ellos de forma fulminante.

Se encontró asociación con enfermedades autoinmunes sólo en 20% de los casos (un paciente con un LES), así como neoplasias (un paciente, asociaba un linfoma no Hodgkin, diagnosticado de forma concomitante).

La respuesta al tratamiento fue muy variable, siendo en el 66.7% favorable y en el 33.3% parcial.

A nivel de laboratorio, todos los pacientes elevaron las CKs en rango muy elevado ( $> 1000 \text{ UI/L}$ ). Los estudios EMG mostraron un patrón miopático con actividad espontánea en reposo en 100% de los casos. La RM muscular realizada en 3 pacientes mostró los característicos brillos STIR a nivel de los grupos musculares más afectos.

A nivel patológico, la característica más destacable del grupo ha sido la presencia de necrosis abundante en el 100% de los casos, con escasa celularidad (sólo en un 20% se han visto células mononucleadas formando infiltrados). Dicha celularidad corresponde mayoritariamente a células CD68+ y CD8+, siendo infrecuentes las CD4+. En el 75% de los pacientes se ha encontrado una expresión del HLA-I a nivel de fibras necróticas, pero no de forma ubicua en fibras de apariencia sana. La expresión del C5b9 ha sido variable, localizándose en vasos de mediano calibre (25%), citoplasma de fibras (50%) y sarcolema (25%). Se observaron fibras regenerativas en 40% de los casos.

Sexo (mujer:hombre)	3:2
Edad inicio	60.8 (25.34) [21 – 84]
CLÍNICA:	
Patrón de debilidad	Cinturas (100%), axial/cervical (60%), camptocormia (40%), disfagia (40%), facial (20%), respiratoria (20%)
Mialgias	40%
Atrofia	20%
Lesiones cutáneas	0%
Síntomas sistémicos	80%
Otras	
Curso:	Variable Agudo (20%), subagudo (60%), crónico (20%)
ASOCIACIONES:	
Enfermedades autoinmunes	20%
Conectivopatías	LES (20%)
Otras	
Neoplasias	20% (1 LNH)
RESPUETA AL TRATAMIENTO:	Variable Buena (66.7%), Parcial (33.3)
LABORATORIO:	
CKs	↑ >1000 (100%)
ANA +	33.3%
RFA ↑	66.7%
EMG:	Miopático con AE (100%)
RM muscular:	Brillos STIR (100%)

**Tabla 14. Caracterización clínica y de laboratorio de la miopatía necrotizante inmunomediada.**

Infiltrados inflamatorios	(+) 80%, (++) 20%
	Endomisial (60%), perimisial y/o perivascular (20%)
Necrosis y/o fagocitosis	(+++ 100%
Fibras regenerativas	(-) 20%, (+) 40%, (++) 40%
Fibras atróficas	Dispersas (75%), agrupadas (25%)
Aumento tejido conectivo	(-) 80%, (+) 20%
Vacuolas ribeteadas	0%
Inclusiones eosinófilas	0%
Mitocondriales	0%
<hr/>	
Expresión CD8	100%
	Endomisial (100%), perimisial (20%)
Expresión CD4	33.3%
	endomisial
Expresión CD68	100%
	Endomisial (40%), perivascular (20%), perimisial (40%)
Expresión HLA-I	Fibras necróticas (75%)
Expresión C5b9	Vasos grandes (25%), citoplasma fibras (50%) sarcolema (25%)

**Tabla 15. Caracterización patológica de la miopatía necrotizante inmunomediada.**

**b) Estudio analítico:**

Desde el punto de vista clínico y de laboratorio, las variables que han alcanzado significación estadística ( $p < 0.05$ ) entre los diferentes subgrupos de miopatías inflamatorias han sido: la presencia de atrofia muscular ostensible en el momento del diagnóstico, las asimetrías en el patrón de debilidad desde el inicio, la presencia de lesiones cutáneas típicas de DM o no atribuibles a otra enfermedad, el curso de la enfermedad y los niveles de CKs.

Desde el punto de vista patológico, las variables cuyas diferencias han mostrado significación estadística ( $p < 0.05$ ) han sido: la localización de los infiltrados inflamatorios, el aumento del tejido conectivo, la presencia de vacuolas ribeteadas, la expresión de CD8 y la expresión de HLA-I.

Siendo, por tanto, éstas las variables que mejor han permitido caracterizar a los distintos grupos de nuestra serie.

## DISCUSIÓN

---

El objetivo de este trabajo ha sido describir las características clínicas, de laboratorio y patológicas de una serie de pacientes con MII y caracterizar a los distintos subgrupos en los que se han dividido, tras aplicar los actuales criterios diagnósticos basados en la histopatología.

Hoy en día, las MII constituyen un amplio y heterogéneo grupo de enfermedades en el que, a la vista de los conocimientos actuales, se incluyen subgrupos con mecanismos patogénicos diferentes. Los recientes avances en inmunología e inmunopatología han permitido conocer mejor la etiopatogenia y caracterizar a las diferentes entidades que se engloban dentro de las MII. Ello ha contribuido al desarrollo de nuevos criterios diagnósticos y de clasificación<sup>4,23</sup>. En este sentido, son necesarios estudios futuros que pongan en práctica los conocimientos actuales y apliquen estos nuevos criterios que, al tener una base patogénica, van a permitir un diagnóstico más correcto y posibilitarán una selección más adecuada de estrategias terapéuticas.

La mayoría de los trabajos que se han publicado hasta el momento son estudios descriptivos o analíticos que se centran, bien en la descripción de hallazgos inmunopatológicos que han ido perfilando la patogenia de estas enfermedades, o bien en la caracterización de nuevos anticuerpos y sus asociaciones con diferentes entidades. En los últimos años se han publicado numerosas revisiones de las MII, junto con artículos que abogan por la instauración de nuevos criterios diagnósticos y de clasificación, haciendo crítica de los antiguos, los cuales han quedado obsoletos. Sin embargo, son escasos los estudios descriptivos que hagan uso de los nuevos criterios basados en la histopatología, y la práctica totalidad de los estudios descriptivos publicados son antiguos y se basan en los clásicos criterios de Bohan y Peter, establecidos en el año 1975.

En relación a este trabajo, se han estudiado 35 pacientes en un periodo de 10 años. Este dato no representa la incidencia real de las MII en nuestro medio, siendo bastante inferior a lo publicado<sup>24</sup> y denota un sesgo de selección, que podría explicarse por la aplicación de unos criterios de selección estrictos siendo uno de ellos el disponer de material de biopsia muscular en nuestro centro para su revisión.

La distribución por sexo y edad obtenida en este trabajo es similar a la publicada en otras series. Se ha puesto de manifiesto un predominio del sexo femenino en proporción 3:1. En cuanto a la edad de inicio, aunque el rango es amplio, hemos observado dos picos de mayor

incidencia, entre la 4<sup>a</sup>-5<sup>a</sup> década y entre la 6<sup>a</sup>-8<sup>a</sup> década de edad. En la mayoría de trabajos se ha descrito un solo pico de incidencia entre la década 5<sup>a</sup> y la 6<sup>a</sup><sup>5</sup> y sólo un estudio en nuestro medio habla de una distribución bimodal, con un pico en la juventud (10-14 años) y otro en la madurez (45-65 años)<sup>24</sup>.

Los datos clínicos obtenidos, en cuanto a síntomas, signos, afectación extramuscular y curso de la enfermedad, se asemejan a lo publicado en la literatura.

Las MII se pueden asociar con otras enfermedades autoinmunes y en especial con las conectivopatías, y en ocasiones resultar en un síndrome de solapamiento. En este trabajo se ha puesto de manifiesto la asociación con enfermedades autoinmunes, predominando ligeramente su asociación con otras enfermedades autoinmunes sobre las conectivopatías. Es de destacar la asociación que se describe de MII y enfermedad de injerto contra huésped (EICH), en dos pacientes de nuestra serie. Dicha asociación ha sido publicada con anterioridad en varios trabajos<sup>25,26</sup>. Uno de los pacientes fue un varón al que se realizó un alo-transplante de médula ósea para el tratamiento de un mieloma múltiple y dos años después desarrolló de forma insidiosa debilidad muscular sin elevación de CKs, junto a otras manifestaciones propias de la EICH crónica. El otro paciente había sido sometido a un alo-transplante de médula ósea por una leucemia mieloide aguda, y cinco meses después desarrolló una miopatía sin elevación de CKs, también junto a otras manifestaciones de la EICH crónica. En ambos se planteó el diagnóstico diferencial con la miopatía tóxica, pues se encontraban en tratamiento con corticoides, pero la histopatología reveló signos diagnósticos de miopatía inflamatoria (como son la expresión del antígeno HLA-I en fibras no necróticas en el primero y la presencia de atrofia perifascicular en el otro). Ello permitió una adecuada estrategia terapéutica, ajustando el tratamiento inmunomodulador.

Otra asociación posible en las MII es con cáncer. En nuestra serie fue un hecho excepcional (5.7%), al hallarse sólo en dos pacientes, uno afecto de DM y otro con MNIM. Ello supone una asociación mucho menos frecuente que lo publicado en otras series, en las que se estima una frecuencia de neoplasia de 15-30%. Ello podría explicarse en parte por un seguimiento corto de alguno de nuestros pacientes, dado que el pico de aparición de las neoplasias se establece en los 3 primeros años post-miopatía inflamatoria.

En cuanto a los datos de laboratorio, es destacable que en nuestra serie la frecuencia de CKs normales ha sido mayor a lo descrito (15% frente a 5% en series publicadas)<sup>5</sup>, lo cual apoya la creencia actual de que dicha frecuencia había sido infraestimada, dado que la mayoría de los trabajos incluían la elevación de CKs como criterio diagnóstico. La elevación de CK es un dato a

tener en cuenta en estas entidades, pero consideramos que un valor normal de CK no excluye la posibilidad de una MII, por tanto no debe ser un criterio diagnóstico de este grupo de enfermedades.

La RM muscular ha sido de gran utilidad en algunos casos para definir el grado y patrón de afectación, además de dirigir la toma de muestra muscular, para aumentar su rendimiento diagnóstico. Probablemente en un futuro podrían incluirse los estudios de imagen muscular en los criterios diagnósticos.

En este trabajo hemos empleado los criterios propuestos por Amato et al. para clasificar a los pacientes, lo cual ha permitido clasificar al 83% de ellos. La distribución por categorías resultante ha mostrado una predominancia de la MCI (22.9%), seguida de DM (17.2%), siendo la PM, MNIM y MNE menos frecuentes (14.3% cada una de estas tres entidades). La explicación a este dato puede derivar, por un lado, de que muchos diagnósticos de DM y PM se realizan aún prescindiendo de la biopsia; y por otro, de que al ser nuestro hospital centro de referencia de enfermedades neuromusculares, existe un sesgo de selección hacia pacientes con cursos más crónicos y refractarios al tratamiento. La frecuencia de PM ha sido baja, y solamente en un paciente ha podido realizarse el diagnóstico de PM definida, lo cual va en la dirección de los artículos y editoriales publicados más recientemente<sup>7,9,27</sup> y apoya el hecho de que la aplicación de criterios con base histopatológica y patogénica, permite diferenciar mejor a las entidades que previamente se englobaban bajo el término PM.

Además, hay que mencionar que un 14.3% de los pacientes han sido clasificados como miositis no específicas (MNE). Por otro lado, en 17% de los pacientes estos criterios no han podido ser aplicados por las diversas razones que se han expuesto con anterioridad. Ello nos hace suponer que es muy posible que todavía existan diferentes y nuevas categorías dentro de las MII con bases patogenias diferenciables, todavía no reconocidas, requiriéndose estudios adicionales para su caracterización. Ejemplo de ello es uno de los pacientes al que no han podido aplicarse los criterios de Amato et al. y que cumple los criterios propuestos para una nueva entidad diagnóstica denominada IMAN (Miopatía Inflamatoria con Abundantes Macrófagos). Dicho paciente, es una mujer que a los 60 años desarrolló de forma subaguda un cuadro de debilidad de cinturas, axial y bulbar, con aparición posterior de lesiones cutáneas características de DM (lesiones eritematosas en escote, región malar y nudillos). Bajo la sospecha de una DM se inició terapia con corticoides e inmunoglobulinas, y posteriormente se añadió al tratamiento micofenolato y ciclosporina, con muy pobre respuesta, pues la enfermedad seguía

progresando, con empeoramiento de los síntomas bulbares, aparición de una camptocormia y afectación de la musculatura distal. La biopsia fue clave al mostrar infiltrados inflamatorios prominentes, compuestos mayoritariamente de células CD68+ (macrófagos), con depósitos del C5b9 a nivel de la membrana de las fibras necróticas, ambos hallazgos compatibles con el diagnóstico de esta nueva entidad. La IMAN surge como un subtipo de MII caracterizada anatomo-patológicamente por la presencia de prominentes infiltrados de macrófagos. Se encuadra dentro del espectro de las miopatías inflamatorias con predominancia de macrófagos, como la miofascitis macrofágica, pero con características distintivas que la definen como nueva entidad. Clínicamente comparte características con la DM, con manifestaciones cutáneas DM-like y debilidad muscular proximal, por lo que suelen ser pacientes con el diagnóstico inicial de DM, LES atípico o síndrome overlap. En algunos pacientes se encuentran datos morfológicos de hemofagocitosis que conducen al diagnóstico de paniculitis histiocítica citofágica. Anatomo-patológicamente, se ha tratado de caracterizar en base a la composición celular de los infiltrados, el patrón de expresión de citokinas y la expresión del complejo de ataque de membrana (MAC)<sup>28</sup>. En IMAN, los infiltrados inflamatorios están constituidos predominantemente por macrófagos CD68+ MRP14+ con débil expresión de TNF-alfa, unos pocas células T CD3+ con expresión promiente de IL-10 y células dentríticas plasmocitoides CD123+ aisladas. En DM, los infiltrados se componen principalmente de células T CD3+ CD4+ que expresan IL-10, numerosas células dentríticas plasmocitoides CD123+ y células B CD20+. El MAC se expresa en las fibras necróticas en IMAN y en capilares endomisiales en DM. Estas descripciones sostienen una patogenia diferente<sup>28,29</sup>.

En lo que respecta a la categoría de miopatía necrotizante inmunomedida (MNIM), se ha encontrado alguna diferencia con respecto a lo publicado. La MNIM es una subcategoría de las MII, la última incluida, que quizás todavía no ha sido bien caracterizada. En la literatura se ha asociado frecuentemente a la presencia de una neoplasia, aunque también en relación al uso de estatinas, infecciones virales, o fenómenos autoinmunitarios. Reflejando estos datos, en nuestra serie hemos encontrado un 20% de casos asociados a enfermedades autoinmunes y un 20% asociado a neoplasia. Según lo publicado, se caracteriza por un inicio agudo y un curso rápidamente progresivo, que conduce a una discapacidad importante, lo cual sólo lo hemos observado en nuestra serie en uno de los cinco pacientes diagnosticados de esta entidad. La búsqueda de una neoplasia oculta y el tratamiento agresivo de estos pacientes es fundamental en su manejo, sin embargo un 66.7% de los casos de nuestro estudio tuvieron respuestas

favorables al tratamiento. Es posible que estas diferencias encontradas con respecto a las publicaciones previas deriven del pequeño tamaño de nuestra muestra.

El análisis de las variables clínicas y patológicas en los diferentes subgrupos ha permitido caracterizar a los mismos e identificar qué variables los diferencian mejor, siendo globalmente las variables patológicas de mayor utilidad. Sin embargo, consideramos que nuestra serie es pequeña para este objetivo y aunque los resultados son superponibles a lo publicado en la literatura, es necesaria una muestra mayor de pacientes para que el análisis de las variables que caracterizan a los subgrupos alcance significación estadística.

Aunque este trabajo muestra algunas limitaciones, en parte derivadas de la pequeña muestra estudiada, supone un estudio descriptivo en profundidad de las MII, apoya el empleo de los nuevos criterios diagnósticos propuestos por Amato y colaboradores y pone de manifiesto la necesidad de nuevos estudios que ahonden en el conocimiento de estas enfermedades.

## CONCLUSIONES

---

1. Nuestra serie pone de relevancia que las MII son un grupo heterogéneo de enfermedades que comparten algunas características clínicas y patológicas, como el desarrollo de debilidad muscular de curso subagudo, preferentemente en cinturas y simétrica y la presencia de inflamación, necrosis o atrofia de fibras en la biopsia muscular.
2. La asociación con otras enfermedades autoinmunes es frecuente; sin embargo, su asociación con neoplasias en este trabajo (5.7%) ha sido inferior a lo descrito previamente.
3. El empleo de los nuevos criterios diagnósticos propuestos por Amato y colaboradores, ha permitido clasificar a la mayoría de pacientes, siendo la miopatía por cuerpos de inclusión la MII más frecuente en nuestra serie, seguida por la dermatomiositis. Sin embargo, aun quedan pacientes sin catalogar, lo cual denota la necesidad de seguir avanzando en el conocimiento de estas enfermedades.
4. La elevación de CK sérica no debe emplearse como criterio diagnóstico de las MII ya que hasta en un 15% de nuestros pacientes fue normal. La RM muscular es de gran utilidad para definir el grado y patrón de afectación, además de dirigir la toma de muestra muscular, para aumentar su rendimiento diagnóstico.
5. La biopsia muscular cobra un papel fundamental en la caracterización de los pacientes, ya que permite aplicar la clasificación actual basada en la patogenia y seleccionar la terapia más apropiada.
6. Las variables patológicas son más útiles para subclasificar a los pacientes que otros tipos de variables (clínicas o de laboratorio).

## BIBLIOGRAFÍA

---

1. Dalakas MC. Polymyositis, dermatomyositis and inclusion body myositis. *N Engl J Med* 1991; 325: 1487-98.
2. Engel AG, Hohlfeld R, Bunker BQ. The polymyositis and dermatomyositis syndromes. In: Engel AG, Franzini-Armstrong C, eds. *Myology*, 2<sup>nd</sup> ed. New York: McGraw-Hill, 1994: 1335-83.
3. Bohan A, Peter JB. Polymyositis and dermatomyositis (second of two parts). *N Engl J Med* 1975; 292: 403.
4. Dalakas MC, Hohlfeld R. Polymyositis and dermatomyositis. *Lancet* 2003; 362: 971-82.
5. Bohan A, Peter JB, Bowman RL, Pearson CM. Computer-assisted analysis of 153 patients with polymyositis and dermatomyositis. *Medicina (Baltimore)* 1977; 56: 255.
6. Tymms KE, Webb J. Dermatomyositis and other connective tissue diseases: A review of 105 cases. *J Rheumatol* 1985; 12: 1140.
7. Amato AA, Griggs RC. Unicorns, dragons, polymyositis, and other mythological beasts. *Neurology* 2003; 61:288-90.
8. Kissel JT. Misunderstanding, misperceptions and mistakes in the management of the inflammatory myopathies. *Semin Neurol* 2002; 22(1): 41-45.
9. Van der Meulen M, Bronner IM, Hoogendoijk JE, et al. Polymyositis: an overdiagnosed entity. *Neurology* 2003; 61:316-21.
10. Sekul EA, Dalakas MC. Inclusion body myositis: new concepts. *Semin Neurol* 1993; 13: 256-63.
11. Kovacs SO, Kovacs SC: Dermatomyositis. *J Am Acad Dermatol* 1998; 39:899.
12. Ringel RA, Brick JE, Brick JF, et al. Muscle involvement in the scleroderma syndromes. *Arch Intern Med* 1990; 150:2550.
13. Kissel JT, Haltermann RK, Rammohan KW, Mendell JR. The relationship of complement mediated microvasculopathy to the histologic features and clinical duration of disease in dermatomyositis. *Arch Neurol* 1991; 48(1):26-30.
14. Greenberg SA, Amato AA. Uncertainties in the pathogenesis of DM. *Curr Opin Neurol* 2004; 13:356.
15. Guerrero A. Miopatías inflamatorias. Miopatías tóxicas. *Medicine* 2011; 10(78): 5272-82.

16. Needham M, Mastaglia F. Inclusion body myositis: current pathogenic concepts and diagnostic and therapeutic approaches. *Lancet Neurol* 2007; 6: 620-31.
17. Amato AA, Barohn RJ. Inclusion body myositis: old and new concepts. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2009; 80: 1186-1193.
18. Reichlin M, Arnett FC. Multiplicity of antibodies in myositis sera. *Arthritis Rheum* 1984; 27:1150.
19. O'Connell MJ, Powell T, Brennan D, et al. Whole-body MR imaging in the diagnosis of polymyositis. *AJR Am J Roentgenol* 2002; 179:967.
20. Reimers CD, Finkenstaedt M. Muscle imaging in inflammatory myopathies. *Curr Opin Rheumatol* 1997; 4:475.
21. Dalakas MC. Muscle biopsy findings in inflammatory myopathies. *Rheum Dis Clin North Am* 2002; 28: 779-798.
22. Needham M, Mastaglia F. Inclusion body myositis: current pathogenic concepts and diagnostic and therapeutic approaches. *Lancet Neurol* 2007; 6: 620-31.
23. Hoogendoijk JE, Amato AA, Lecky BR, Choy EH, Lundberg IE, Rose MR et al. 119<sup>th</sup> ENMC international workshop: Trial design in adult idiopathic inflammatory myopathies, with the exception of inclusion body myositis, 10-12 october 2003. *Neuromuscul Disord* 2004; 14: 337-345
24. Vargas-Leguás H, Selva O'Callaghan A, Campins-Martí M, Hermosilla Pérez E, Grau-Junyent JM, Martínez Gómez X, et al. Polymyositis-dermatomyositis incidence in Spain (1997-2004). *Med Clin (Barc)* 2007; 129:721-4.
25. Parker P, Chao NJ, Ben-Ezra J, et al. Polymyositis as a manifestation of chronic graft-versus-host disease. *Medicine (Baltimore)* 1996; 75:279.
26. Stevens AM, Sullivan KM, Nelson JL. Polymyositis as a manifestation of chronic graft-versus-host disease. *Rheumatology (Oxford)* 2003; 42:34.
27. Kissel JT. Polymyositis: Noy a unicorn or mythological beast... but maybe a duck? *Neurology* 2008; 70:414-415.
28. Anna Brunn. Inflammatory myopathy with abundant macrophages and dermatomyositis: two stages of one disorder or two distinct entities? *Acta Neuropathol* (2009) 118:793-801
29. Bassez G, Authier FJ, Lechapt-Zalcman E, Delfau-Larue MH, Plonquet A, Coquet M, Illia I, Gherardi RK. Inflammatory myopathy with abundant macrophages (IMAN): a condition sharing similarities with cytophagic histiocytic panniculitis and distinct from macrophagic myofasciitis. *J Neuropathol Exp Neurol* (2003) 62:464-474.

