



Clínica-UNR.org

Publicación digital de la 1^o Cátedra de Clínica Médica y Terapéutica y la Carrera de Posgrado de especialización en Clínica Médica
Facultad de Ciencias Médicas - Universidad Nacional de Rosario
Rosario - Santa Fe - República Argentina

Artículo especial

Miopatías inflamatorias idiopáticas

Prof. Dr. José Manuel Porcel (*)

Las miopatías inflamatorias idiopáticas (MII) son un grupo heterogéneo de trastornos que se caracterizan por una inflamación del músculo esquelético, con la consiguiente debilidad muscular. Se clasifican en tres grandes grupos: dermatomiositis (DM), polimiositis (PM) y miositis con cuerpos de inclusión (MCI). Las MII se pueden asociar con otras enfermedades reumáticas sistémicas como la esclerodermia, lupus eritematoso sistémico (LES), enfermedad mixta del tejido conectivo y síndrome de Sjögren. Tanto la DM como la PM predominan en mujeres (relación 2-3:1).

Etiopatogenia

Se postula la hipótesis de que el daño muscular en las MII podría ser el resultado de una infección vírica que desencadenaría una respuesta autoinmune, en un sujeto predispuesto genéticamente.

En la PM y MCI, los linfocitos T citotóxicos CD8⁺ invaden las fibras musculares que expresan antígenos MHC de clase I, lo cual conduce a una necrosis muscular a través de la vía de las perforinas. Por el contrario, los linfocitos B y los CD4⁺ son las células predominantes en las lesiones de DM. Además, la DM se caracteriza por una activación y depósito del complemento, que produce destrucción de los capilares endomisiales e isquemia muscular. Esta microangiopatía ocasiona microinfartos musculares y atrofia perifascicular.



(*) Prof. Dr. José Manuel Porcel

Jefe de Servicio de Medicina Interna y
Profesor Titular de Medicina del
Hospital Universitario Arnau de
Vilanova (Lleida-España).

Manifestaciones clínicas*Musculares*

En la PM y DM se instaura de una forma insidiosa (semanas a meses) una debilidad muscular proximal y simétrica. La mialgia es menos frecuente (<30%). El paciente puede tener dificultades al subir escaleras, levantarse de una silla, peinarse o vestirse utilizando las extremidades superiores. La debilidad se puede extender a los músculos del cuello, dificultando la posición erecta de la cabeza, y a la musculatura faríngea y del tercio superior del esófago, provocando disfagia. En la exploración física no se detecta debilidad muscular distal (p.ej. la aprehensión de la mano es normal), dolor significativo a la palpación muscular, fasciculaciones o anomalías en la musculatura facial o extraocular.

La MCI afecta de forma asimétrica tanto a la musculatura proximal como distal, especialmente al cuádriceps y a los flexores de la muñeca, dedos y tobillo, lo que provoca caídas frecuentes. Es más común en varones (60-70%) de más de 50 años y su desarrollo y progresión es más lento (meses a años) que en el resto de MII.

Cutáneas

Aparecen sólo en la DM y acompañan o, más frecuentemente, preceden a las manifestaciones musculares, ocasionalmente hasta en varios años. Existen dos lesiones patognomónicas de DM: 1) el eritema en heliotropo, que consiste en una coloración violácea de párpados superiores, asociada muchas veces a edema; lo presentan menos del 50% de los pacientes; y 2) las pápulas de Gottron, unas lesiones papuloeritematosas descamativas sobre la piel de las articulaciones metacarpofalángicas e interfalángicas, que aparecen en el 60-80% de los casos.

También se observan frecuentemente otro tipo de lesiones cutáneas, que no son específicas, como las erupciones en áreas fotoexpuestas (cuero cabelludo, cara, cuello, espalda, tórax anterior, hombros) que, a diferencia del LES, pueden ser intensamente pruriginosas. Son también comunes el eritema y las anomalías capilares periungueales (de forma similar a la esclerodermia), la hipertrofia cuticular o las fisuras palmares o digitales ("manos de mecánico"). Especialmente en las formas juveniles de DM pueden desarrollarse calcificaciones subcutáneas.

Dermatomiositis clínicamente amiopática

La DM amiopática o DM *sine miositis* es una variante en la cual los pacientes tienen manifestaciones cutáneas sin evidencia clínica o de laboratorio de afectación muscular durante más de 6 meses (algunos de estos sujetos pueden desarrollar síntomas musculares manifiestos al cabo de años). Este término excluye a los pacientes con DM y afectación muscular subclínica, en los que las pruebas complementarias como las enzimas musculares, el electromiograma (EMG), la resonancia magnética (RM) o la biopsia muscular demuestran algún grado de inflamación muscular (DM hipomiopática).

Rara vez, la erupción cutánea característica de la DM es transitoria o no es reconocida (p.ej. individuos de raza negra) y se emite un diagnóstico erróneo de PM. Estos casos (DM *sine dermatitis*) se identifican correctamente con la biopsia muscular.

Otras manifestaciones

La enfermedad pulmonar intersticial puede aparecer en más del 30% de sujetos con DM o PM y se relaciona con una mayor morbimortalidad. Incluso en sujetos con DM amiopática se ha descrito una incidencia del 13% de enfermedad pulmonar intersticial. Los anticuerpos contra la enzima histidil-tRNA-sintetasa (anti-Jo1) se detectan en menos de la mitad de estos pacientes y, hasta en una tercera parte de los casos, la afectación pulmonar precede al desarrollo de los síntomas musculares. Otra potencial complicación pulmonar es la neumonía por aspiración, favorecida por la disfagia propia de la miopatía. La afectación cardíaca, en contra de lo esperado, es poco frecuente, habiéndose descrito diversos tipos de arritmias.

Cuando la PM o DM están asociadas a otra conectivopatía pueden existir síntomas generales

(fiebre, pérdida de peso), artralgias o artritis y fenómeno de Raynaud.

Neoplasias asociadas

Los sujetos con DM (incluyendo la variedad amiopática) tienen un riesgo 3 a 6 veces mayor que la población general de desarrollar un cáncer, especialmente por encima de los 50 años de edad. Dicho riesgo, en el caso de la PM y la MCI, posiblemente sea ligeramente superior al de la población general, pero se necesitan estudios que lo confirmen. Los tipos de tumores más comunes son los de ovario, tracto digestivo, pulmón, mama y linfomas no Hodgkin.

En consecuencia, es necesario efectuar un cribado de neoplasia en todo adulto de más de 50 años que se diagnostique de MII, particularmente DM. Se recomiendan las siguientes pruebas en el momento del diagnóstico y posteriormente con una periodicidad anual, al menos durante los 3 primeros años: exploración física completa incluyendo examen pélvico, mamario y prostático, radiografía de tórax, sangre oculta en heces, tomografía computadorizada torácica y abdomino-pélvica, medición del antígeno prostático específico -PSA- (varones) y, en mujeres, mamografías, ecografía transvaginal y determinación sanguínea de CA 125.

Diagnóstico

Cuando sospechamos clínicamente una MII, se solicitarán las siguientes pruebas para confirmar el diagnóstico: determinación sérica de enzimas musculares, EMG y biopsia muscular. No obstante, se puede diagnosticar una DM sin necesidad de biopsia muscular, cuando existen lesiones cutáneas específicas.

En las MII, se suelen detectar concentraciones séricas elevadas de creatincinasa (CK), aldolasa, transaminasas (AST, ALT) y lactato deshidrogenasa (LDH), pero sólo la CK es específica para el músculo. Sin embargo, un 10-20% de pacientes tienen enzimas musculares normales. La aldolasa puede elevarse en trastornos hematológicos y hepáticos. Estos últimos también provocan elevaciones de las transaminasas. La hipoxia, los traumatismos musculares (incluyendo inyecciones intramusculares o EMG), el ejercicio vigoroso o ciertos fármacos aumentan las concentraciones de CK. Una elevación aislada de CK en un paciente que no tiene debilidad muscular ni lesiones cutáneas no requiere, por lo general, una evaluación extensa. Se debe repetir la

determinación y considerar causas elementales como la administración de una inyección intramuscular o el ejercicio. Algunas personas sanas tienen elevaciones moderadas de enzimas musculares. Si la CK está elevada varias veces por encima del límite superior de la normalidad, es probable que exista un trastorno muscular.

Los anticuerpos antinucleares (ANA) son positivos en más de la mitad de los casos de DM o PM (20% en MCI), lo cual, aunque sugestivo de un proceso autoinmune, no es útil para el diagnóstico. Sí tiene mayor interés la presencia, en el 20% de los pacientes, de autoanticuerpos dirigidos contra ribonucleoproteínas citoplasmáticas, conocidos como anticuerpos específicos de miositis. Los antígenos contra los que van dirigidos definen subgrupos de pacientes con diferentes características clínicas y pronósticas (Tabla 1).

Tabla 1: Autoanticuerpos específicos de miositis

Autoanticuerpos	Datos clínicos	Pronóstico
Aminoacil-tRNA sintetasa (p.ej. anti-Jo1), 20% de los pacientes	Inicio agudo Enfermedad pulmonar intersticial Artritis "Manos de mecánico" Raynaud	Variable
Partícula reconocedora de señales (anti-SRP), <5% de pacientes	Inicio hiperagudo Afectación cardíaca Inicio en otoño	Pobre; mortalidad 75% a los 5 años
Helicasa nuclear (anti-MI2), 10% de pacientes	Dermatomiositis Erupción "en mantón" Hipertrofia cuticular	Bueno
Anti-caDM-140	Dermatomiositis amiofática Enfermedad pulmonar intersticial	-

En las MII, el EMG será compatible con un proceso miofático activo, aunque en la MCI también se observan datos de neuropatía concomitante. No obstante, el EMG es normal en el 15% de los casos de MII. La RM es una técnica sensible para detectar inflamación muscular (especialmente indicada si el paciente tiene enzimas musculares normales) y puede ser útil para ayudar a seleccionar el lugar idóneo de una biopsia. También el EMG puede sugerir cuál es el músculo apropiado que debe biopsiarse. Dado que esta prueba puede inducir áreas locales de inflamación se debe realizar en un lado del cuerpo, reservando el otro hemicuerpo para la biopsia.

Generalmente, se requiere una biopsia muscular para confirmar el diagnóstico de MII. Se suelen tomar varias muestras ya que la afectación puede ser parcheada. Es por ello que una biopsia negativa no excluye el diagnóstico de MII (10-25% de falsos negativos), particularmente si la muestra ha sido insuficiente o si no se ha seleccionado un músculo afectado clínicamente. Generalmente se biopsia el deltoides, el bíceps humeral o el cuádriceps. En la DM hay inflamación perivascular, reducción del número de capilares, depósito de complejo terminal del complemento (SC5b-9) en las paredes vasculares y atrofia perifascicular. Esta última, consistente en dos a diez capas de fibras atroficas en la periferia de los fascículos (secundaria a microinfartos) es, incluso en ausencia de inflamación, diagnóstica de DM. Una biopsia cutánea puede distinguir una DM de otros trastornos papuloescamosos, pero no de un lupus cutáneo. En la PM existen infiltrados linfocitarios multifocales (CD8+) que rodean e invaden las fibras musculares sanas que expresan antígenos MHC de clase I (complejos CD8+/MHC-I). Si además de inflamación existen vacuolas citoplasmáticas con depósitos granulares basofílicos en los bordes (vacuolas ribeteadas) que contienen amiloide, el diagnóstico de MCI es muy probable. Las biopsias musculares se deben procesar "en fresco" para realizar histo e inmunohistoquímica. En ocasiones, puede ser necesaria una segunda biopsia muscular si la primera no es diagnóstica y la sospecha clínica de MII es muy elevada.

En la Tabla 2 se resumen los criterios diagnósticos de una MII.

Tabla 2: Criterios diagnósticos de una miopatía inflamatoria idiopática*

Biopsia muscular con evidencia de miositis
Elevación de enzimas musculares (CK, aldolasa, LDH, AST, ALT)
EMG compatible con miopatía
Erupción cutánea típica de DM

*Diagnóstico definitivo = 4 criterios; diagnóstico probable = 3 criterios; diagnóstico posible = 2 criterios

Diagnóstico diferencial

En la Tabla 3 se señalan las enfermedades que se deben considerar en todo sujeto con debilidad muscular. Es fundamental una historia detallada del consumo de fármacos y una determinación de la tirotrópina (TSH) sanguínea para descartar un hipotiroidismo. En efecto, el uso de estatinas

puede provocar mialgias, miopatía franca e incluso rabdomiólisis. Las cifras de CK pueden no estar elevadas en casos moderados. La frecuencia de miopatía es globalmente inferior al 0,5%, aunque es mayor con la lovastatina o simvastatina que con pravastatina o fluvastatina. La administración concomitante de gemfibrocilo o ciclosporina incrementa notablemente el riesgo de miopatía inducida por estatinas. Los síntomas se resuelven en pocos días o semanas después de la suspensión del fármaco.

Tabla 3: Diagnóstico diferencial de las miopatías

Inflamatorias	Dermatomiositis, polimiositis, miositis con cuerpos de inclusión, conectivopatías, vasculitis
Trastornos endocrinológicos y metabólicos	Hipo o hipertiroidismo, hiperfunción adrenocortical, diabetes mellitas con infarto muscular, hipopotasemia
Fármacos	Estatinas, zidovudina, alcohol, colchicina, corticoides, cocaína, heroína, penicilamina, ciclosporina, antimaláricos, tamoxifeno, diclofenaco
Infecciones	VIH, influenza, cosackie, adenovirus, virus hepatitis C, Epstein-Barr, toxoplasmosis, triquinosis
Enfermedades neuromusculares	Distrofias muscular, miastenia <i>gravis</i> , amiotrofia (esclerosis lateral amiotrófica, diabetes)
Miopatías metabólicas	Enfermedad por depósito de glucógeno, miopatías mitocondriales
Miscelánea	Inyecciones intramusculares, actividad física extenuante, polimialgia reumática, fibromialgia, sarcoidosis, miopatía del enfermo crítico, hipertermia, convulsiones prolongadas

Pronóstico

Es muy importante que médico y paciente entiendan que el curso de la enfermedad puede ser prolongado y que periódicamente puede ser necesario ajustar la medicación. El reconocimiento precoz y el tratamiento de la miositis es esencial para salvar el máximo de miofibrillas y preservar la fuerza muscular. Los retrasos diagnósticos aumentan la probabilidad de pérdida permanente de la fuerza. Aproximadamente un tercio de los pacientes sufrirán una enfermedad crónica progresiva, un 20% tendrán fases de exacerbación y remisión y sólo en un 25% se alcanzará una

remisión completa. La supervivencia a los 5 y 10 años es del 95% y 84% respectivamente.

Tratamiento

Inicialmente es recomendable el reposo, pero se debe programar un régimen de ejercicios de forma precoz, que comience 2-3 semanas después del tratamiento farmacológico.

El primer fármaco a emplear es la prednisona (1 mg/Kg/d), inicialmente en dosis divididas y posteriormente en dosis única matutina. Se suelen requerir varias semanas para que se produzca una mejoría clínica, a partir de las cuales se comienza la reducción progresiva de la dosis, hasta llegar aproximadamente a los 5-10 mg/d. En casos graves, se pueden administrar inicialmente pulsos de metilprednisolona (500-1000 mg/d durante 3 días) seguidos de prednisona a las dosis ya indicadas, con la finalidad de controlar más rápidamente la inflamación.

Es recomendable efectuar una prueba de la tuberculina, por la posibilidad de que se reactive una tuberculosis con el tratamiento esteroideo. También se debe disponer de una densitometría ósea basal y prescribir calcio, vitamina D y, eventualmente bifosfonatos, como profilaxis de osteoporosis corticoidea.

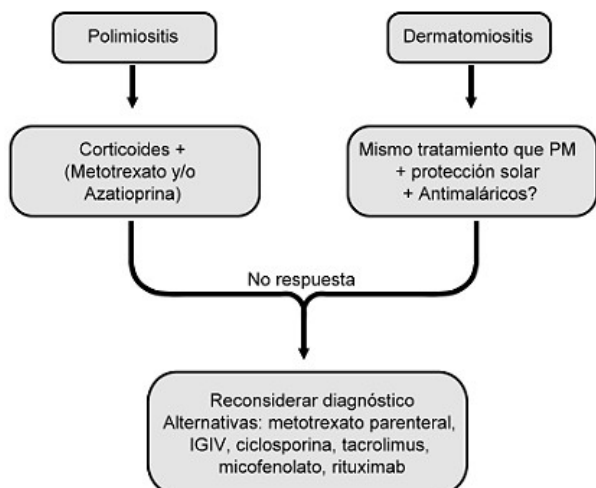
Se debe considerar siempre la adición de otros agentes a la prednisona, como el metotrexato (7,5 a 25 mg semanales) o la azatioprina (50 mg, 2 o 3 veces al día). Esta combinación terapéutica está especialmente indicada en las siguientes circunstancias: 1) necesidad de "ahorrar" corticoides, para evitar sus efectos secundarios (p.ej. pacientes diabéticos); 2) imposibilidad de reducir dosis altas de corticoides por la aparición de una exacerbación; 3) respuesta parcial a dosis altas de corticoides después de 2 meses de tratamiento; y 4) debilidad muscular rápidamente progresiva con insuficiencia respiratoria.

El metotrexato actúa más rápidamente que la azatioprina, que puede requerir varios meses para alcanzar su efecto máximo. Puesto que rara vez el metotrexato produce toxicidad pulmonar, se debe evaluar la función pulmonar antes de iniciar dicho tratamiento para excluir la posibilidad de una enfermedad pulmonar intersticial asociada a la MII.

En los pacientes que no responden a la combinación de corticoides y metotrexato se puede añadir azatioprina, aunque se han descrito crisis febriles agudas con la combinación de estos dos inmunosupresores. Otros agentes que se reservan para los fracasos terapéuticos son (Fig.

1): inmunoglobulinas intravenosas -IGIV- (2 g/Kg a intervalos mensuales durante 6 meses y posteriormente cada 6-8 semanas), ciclosporina A (2,5-4 mg/Kg/d) y micofenolato mofetilo (1 g, 2 o 3 veces al día). No obstante, se debe considerar que un sujeto de más de 50 años con una supuesta PM que no responde al tratamiento tiene una MCI mientras no se demuestre lo contrario.

Fig. 1: Esquema de tratamiento en la polimiositis y dermatomiositis



IGIV, inmunoglobulinas intravenosas

Las manifestaciones cutáneas de la DM pueden evolucionar de forma independiente de las musculares. Dado que las lesiones son fotosensibles, se recomendará protección solar y uso de cremas con factor de protección superior a

15. La hidroxicloroquina es efectiva en la mayoría de los pacientes para controlar las lesiones cutáneas. Es posible que los pacientes con DM tengan un mayor riesgo de desarrollar erupciones morbiliformes con la hidroxicloroquina. También parecen eficaces para mejorar o resolver la enfermedad cutánea el metotrexato, las IGIV y el micofenolato. El uso de tacrolimus tópico (0,03-0,1%) puede resultar útil en erupciones resistentes a otros tratamientos e incluso puede aplicarse en la cara, aunque en ocasiones provoca sensación de quemazón y prurito. La calcinosis es especialmente difícil de tratar y aunque se pueden probar diversos agentes (colchicina, diltiacem, warfarina, corticoides) ninguno ha demostrado un beneficio consistente. En ocasiones, es necesaria la extirpación quirúrgica de las calcificaciones.

Durante el seguimiento del paciente, la medición de la fuerza muscular y la determinación seriada de enzimas musculares (p.ej. cada 2-3 meses) es útil, si bien las modificaciones terapéuticas deben basarse en la sintomatología clínica y no en las alteraciones serológicas. Una complicación del uso de corticoides que tiene especial relevancia en los pacientes con MII es la miopatía esteroidea, ya que en ambas situaciones se produce debilidad muscular proximal. La existencia de enfermedad activa extramuscular (p.ej. piel, pulmón) junto con cifras elevadas de CK indican una miositis activa y hacen recomendable incrementar la dosis de corticoides. Por el contrario, una debilidad progresiva en el contexto de una dosis estable de corticoides sin cambio en las enzimas musculares,

Tabla 4: Características diferenciales de las tres formas principales de miopatía inflamatoria

Características	DM	PM	Miositis con cuerpos de inclusión
Población afectada	Niños y adultos (mujeres > varones)	Adultos (mujeres > varones)	Varones >50 a.
Forma de instauración	Subaguda (aguda)	Subaguda	Crónica
Debilidad muscular	Proximal	Proximal	Proximal y distal
Lesión cutánea	Sí (>90%)	No	No
Neoplasias asociadas	15-20% adultos	+/-	+/-
Enzimas musculares (CK)	Aumentadas	Aumentadas	Normales o ligero incremento
Electromiograma	Patrón miopático	Patrón miopático	Patrón miopático y neuropático
Conectivopatías asociadas	Esclerodermia, EMTC	Sí, con todas	Raro
Respuesta al tratamiento	++	+	Escasa
Histología muscular:			
Infiltrado celular	B, CD4+	CD8+	CD8+
Depleción capilar	Sí	No	No
Depósito vascular de C5b-9	Sí	No	No
Atrofia perifascicular	Sí	No	No
Invasión celular parcial	No	Sí	No
Vacuolas ribeteadas	No	No	Sí

DM, dermatomiositis; PM, Polimiositis; CK, creatincinasa; EMTC, enfermedad mixta del tejido conectivo

sugiere toxicidad y, en consecuencia favorece la reducción de la dosis del fármaco. No obstante, en muchas ocasiones no hay más remedio que aumentar o disminuir la dosis de corticoides de forma empírica y evaluar el efecto clínico de esta decisión.

En la tabla 4 se resumen las principales características clínicas diferenciales entre las tres formas de MII.

PUNTOS CLAVE

- Considerar el diagnóstico de MII en todo paciente con debilidad muscular proximal y simétrica, con o sin erupción cutánea asociada.
- La erupción cutánea de la DM es fotosensible, pruriginosa y, a menudo, precede a las manifestaciones musculares.
- En cerca de una cuarta parte de los pacientes adultos con DM se descubre una neoplasia subyacente.
- Los pacientes con DM amioipática también tienen riesgo de desarrollar enfermedad pulmonar intersticial y de padecer neoplasias.
- Cuando el inicio y desarrollo de la miopatía es de meses o años, considerar la posibilidad de una MCI o de una distrofia muscular.
- La MCI se considera una de las miopatías más comunes por encima de los 50 años.
- Unas concentraciones normales de enzimas musculares no excluyen el diagnóstico de MII.
- El EMG o la RMN pueden indicar el músculo apropiado donde efectuar una biopsia, la prueba definitiva ("patrón oro") para diagnosticar una MII.
- La biopsia muscular puede diagnosticar DM incluso en ausencia de erupción cutánea, dada su naturaleza vascular que se traduce en reducción del número de capilares y presencia de atrofia perifascicular.
- A menudo, la existencia de lesiones cutáneas específicas puede ser suficiente para diagnosticar una DM, sin necesidad de efectuar una biopsia muscular.
- Los hallazgos histopatológicos cutáneos de la DM y del lupus son idénticos.
- Utilizar prednisona y agentes inmunosupresores en la mayoría de pacientes con formas miopáticas de DM o con PM.
- Los pacientes con debilidad muscular refractaria al tratamiento pueden tener una neoplasia subyacente o una miopatía corticoidea.
- Las lesiones cutáneas de la DM pueden evolucionar de forma independiente a la debilidad muscular.
- La MCI responde poco al tratamiento.
- Los ajustes en el tratamiento de las MII deben basarse en el estado clínico y no en las concentraciones séricas de enzimas.

Autor:

Prof. Dr. José Manuel Porcel

Jefe de Servicio de Medicina Interna y Profesor Titular de Medicina del Hospital Universitario Arnau de Vilanova (Lleida-España).

Correspondencia a:
jporcel@yahoo.es

El autor no declara conflicto de intereses.

Recibido: 01/01/2007

Aceptado para publicación: 16/02/2007

Referencias bibliográficas

1. Briemberg H. 10 most commonly asked questions about idiopathic inflammatory myopathies. *Neurologist* 2005;11:250-3.
2. Christopher-Stine L, Plotz PH. Adult inflammatory myopathies. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2004; 18:331-44.
3. Dalakas MC. Mechanisms of disease: signaling pathways and immunobiology of inflammatory myopathies. *Nat Clin Pract Rheumatol* 2006;2:219-27.
4. Gerami P, Schope JM, McDonald L, Walling HW, Sontheimer RD. A systematic review of adult-onset clinically amyopathic dermatomyositis (dermatomyositis sine myositis): a missing link within the spectrum of the idiopathic inflammatory myopathies. *J Am Acad Dermatol* 2006;54:597-613.
5. Munshi SK, Thanvi B, Jonnalagadda SJ, Da Forno P, Patel A, Sharma S. Inclusion body myositis: an underdiagnosed myopathy of older people. *Age Ageing* 2006;35:91-4.
6. Polisson RP, Crocker JT, Mueller PR, Harris NL, Duncan LM. Case records of the Massachusetts General Hospital. Case 29-2005. A 68-year-old man with periorbital swelling, rash, and weakness. *N Engl J Med* 2005;353:1275-84.
7. Targoff IN. Myositis specific autoantibodies. *Curr Rheumatol Rep* 2006;8:196-203.
8. Ytterberg SR. Treatment of refractory polymyositis and dermatomyositis. *Curr Rheumatol Rep* 2006;8:167-73.