

# **MIOPATIAS INFLAMATORIAS**

**REUNIÓN GRUPO ENA-SVN**

Valencia, 8-abril-14

Y. Pamblanco. H. Gandia.

# INTRODUCCIÓN

- Grupo heterogéneo de enfermedades origen autoinmune
- Evolución: aguda, subaguda, crónica
- Debilidad muscular
- Signos inflamatorios biopsia muscular
- Incidencia anual 1/100.000 hab.
- **Frecuencia real desconocida**

- **Entidades con infiltrados inflamatorios**
  - **Polimiositis idiopática primaria**
  - **Dermatomiositis idiopática primaria**
  - **Polimiositis o dermatomiositis asociada a cáncer**
  - Dermatomiositis juvenil
  - Polimiositis o dermatomiositis asociadas a otras enfermedades del tejido conectivo
  - **Miositis por cuerpos de inclusión**
  - Formas raras de miositis idiopática:
    - Miositis granulomatosa
    - Miositis eosinofílica
    - Miositis focal
    - Miositis vasculítica
    - Miositis ossificans
    - Fascitis macrofágica
  - **Miopatías necrotizantes inmuno-mediadas**
  - Sarcoidosis, vasculitis
  - Miositis infecciosas (triquinosis, piomiositis...)
  - **Algunas distrofias musculares (FSHD, Duchenne, disferlinopatías...)**

# MIOPATÍAS INFLAMATORIAS

- **Cuatro grandes grupos**
  - **1. Dermatomiositis (DM)**
  - **2. Polimiositis (PM)**
  - **3. Miositis necrotizante autoinmune (MNI)**
  - **4. Miositis por cuerpos de inclusión (MCI)**

# 1. DERMATOMIOSITIS

- Niños y adultos. + frec. mujeres
- ***Rash cutáneo, debilidad muscular***
- Clínica dermatológica:
  - **Eritema heliotropo:** eritema violáceo (párpado superior +/- pómulos, cuello-nuca, espalda), rash descamativo (codos, rodillas, orejas)
  - **Eritema de Gottron** (manos, nudillos)
  - Afectación ungueal, piel engrosada pulpejos
  - Suele preceder a la debilidad

# 1. DM



**HELIOTROPO**



**ERITEMA DE GOTTRON**

# 1. DM

- **Debilidad muscular**
  - Proximal
  - Evolución aguda o subaguda
  - +/- afectación bulbar
- **Neoplasia asociada**
  - **Mujer: ovario**
  - **Hombre: estómago**
  - Pulmón, mama, linfoma no Hodgkin
  - Búsqueda de tumor **mínimo 4 años**

# 1.DM

- **Inmunidad humoral**

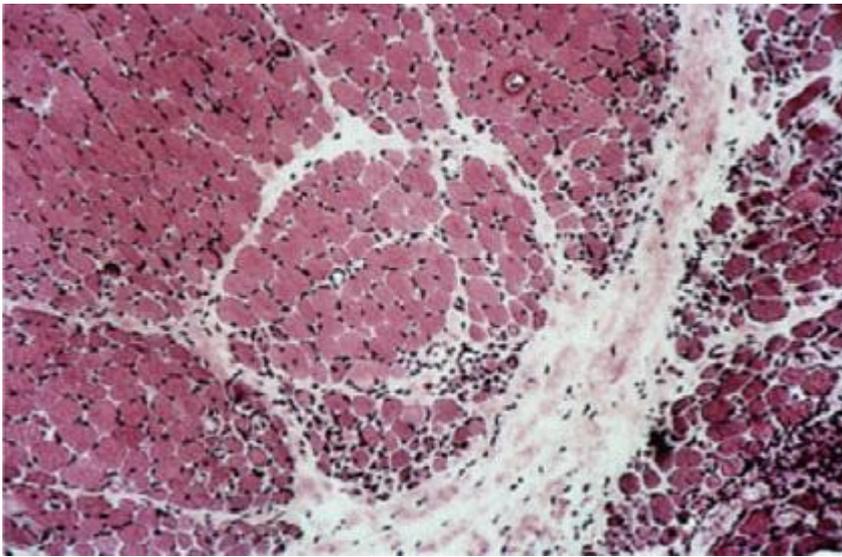
- **Ag desconocido** del endotelio de los capilares del endomisio de los músculos
- **Acs contra el endotelio** → activación de la cascada del **complemento** → depósito del **complejo de ataque de membrana** sobre células endoteliales
- Necrosis vascular, inflamación perivascular, isquemia → destrucción de fibras
- Activación del complemento → **citoquinas, quemoquinas** por el endotelio
  - **moléculas de adhesión**: facilitan el paso hacia el interior de los fascículos de células inflamatorias (**linfocitos T CD4, B y macrófagos**)
- **Destrucción fibras musculares**
- **Atrofia perifascicular**
- Inmunidad innata, INF I y II (atrofia perifascicular y perpetuación de la respuesta inmune)



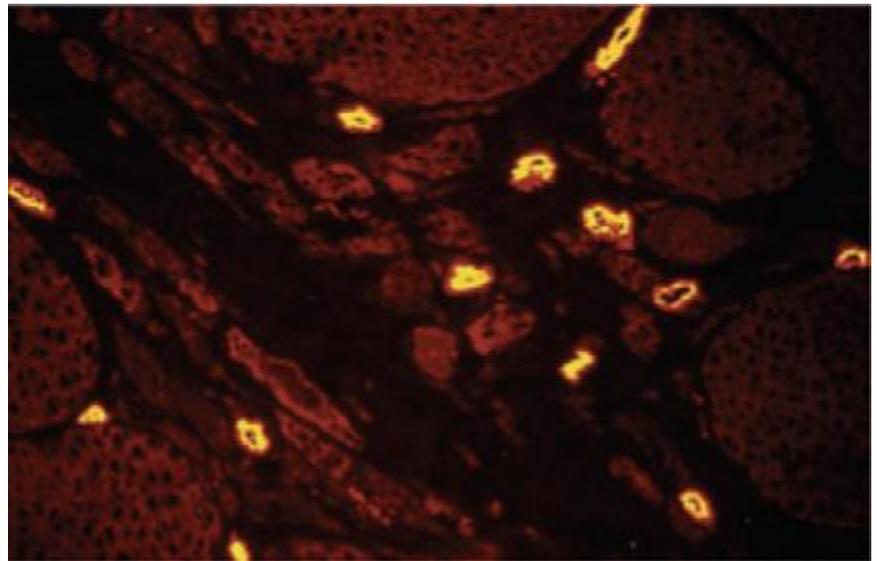
# 1. DM

- **Biopsia muscular**

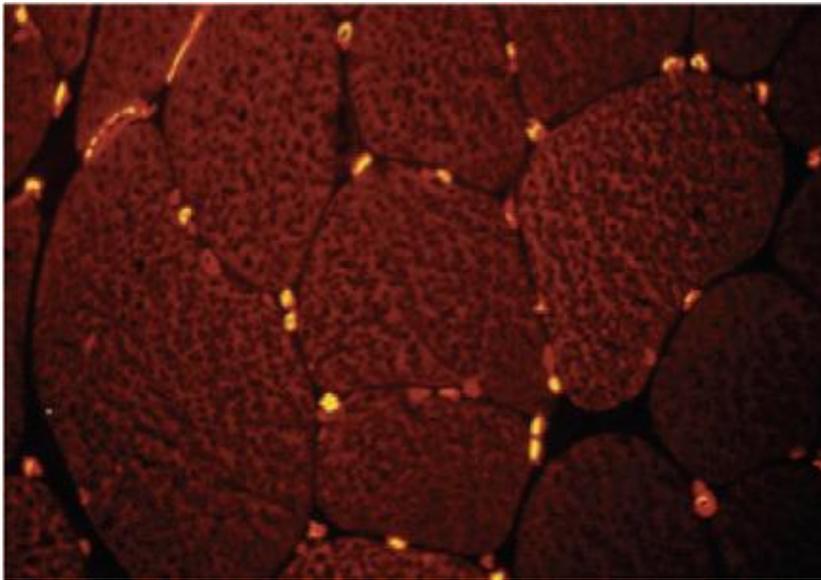
- Depósitos de complemento en las fibras musculares y en los capilares endomisiales
- Infiltrados inflamatorios (linfocitos T CD4 y B) en zonas perimisiales y perivasculares
- Fagocitosis de fibras musculares por macrófagos
- **Atrofia perifascicular**
- Expresión MHC-I (fibras perifasciculares)



A



B



C

(A–C) Dermatomyositis.

(A) **Prominent perifascicular atrophy with scattered** perivascular inflammation, are characteristic of DM (H&E.).

(B) **Imunostaining with the lectin Ulex Europoeus, which identifies endothelial** cell, shows marked reduction of capillaries with dilatation of the lumen of the remaining capillaries in DM compared with a myopathic control muscle (B,C)

## 2. MIOSITIS POR CUERPOS DE INCLUSIÓN

- **Patología mixta: autoinmune, degenerativa**
- + frec. hombres
- > 50 años
- Curso lentamente progresivo
- DD distrofias musculares de inicio tardío
- Músculos flexores dedos de las manos, cuádriceps, musculatura distal anterior piernas, extensores pies
- Disfagia, afectación facial, flexores cuello

## 2. MCI

- **Base inmune**
  - Infiltrados **linfocitos CD 8**
  - Nódulos de células plasmáticas CD 138 activas (secretan Igs en el interior del músculo)
  - **Acs específicos en sangre periférica (anti-IBM-43)** en un 50%
- **Base degenerativa**
  - Vacuolas ribeteadas (material de degeneración mionuclear)
  - Depósito de amiloide en el citoplasma
  - Depósito de **proteína TDP-43** en el citoplasma

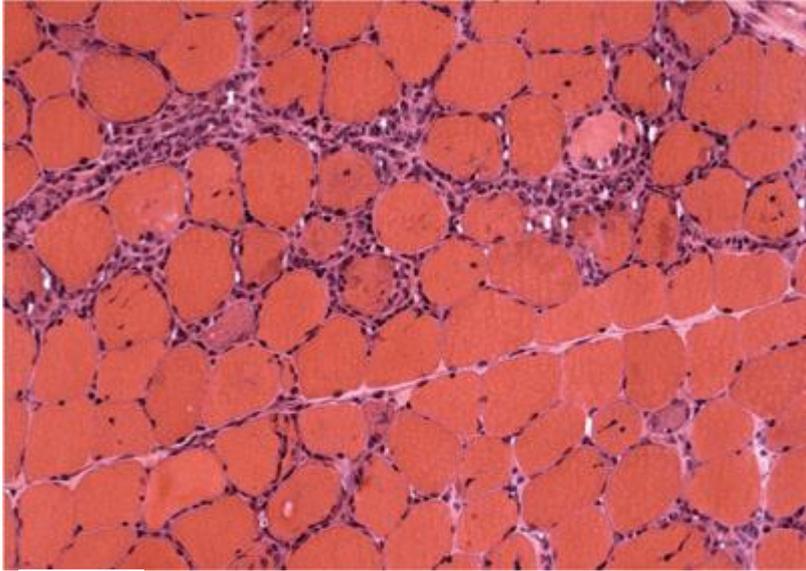
## 2. MCI

- **Bp muscular**
  - **Patología mixta**
  - Expresión difusa de MHC-I
  - Infiltrados inflamatorios (linf T-CD8, macrófagos, fagocitosis)
  - Respuesta humoral contra ags musculares
  - Paraproteinemia (23%)

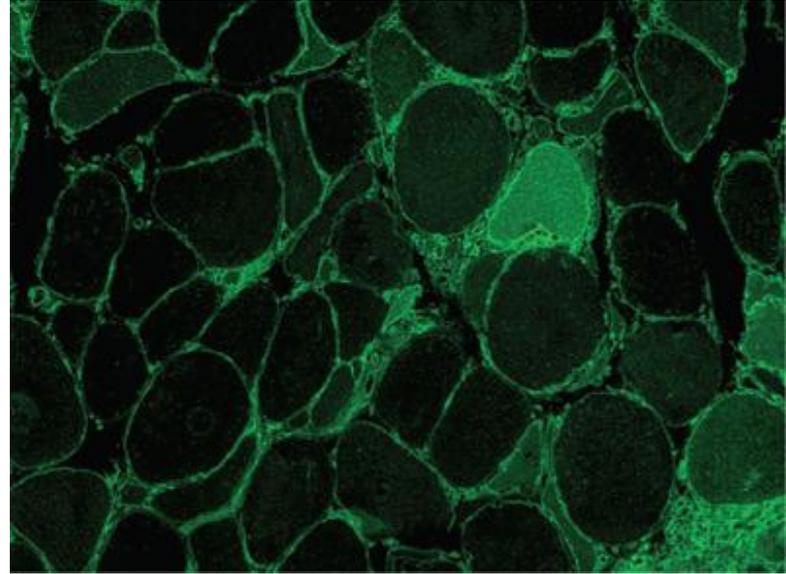
## 2. MCI

### – Datos degenerativos

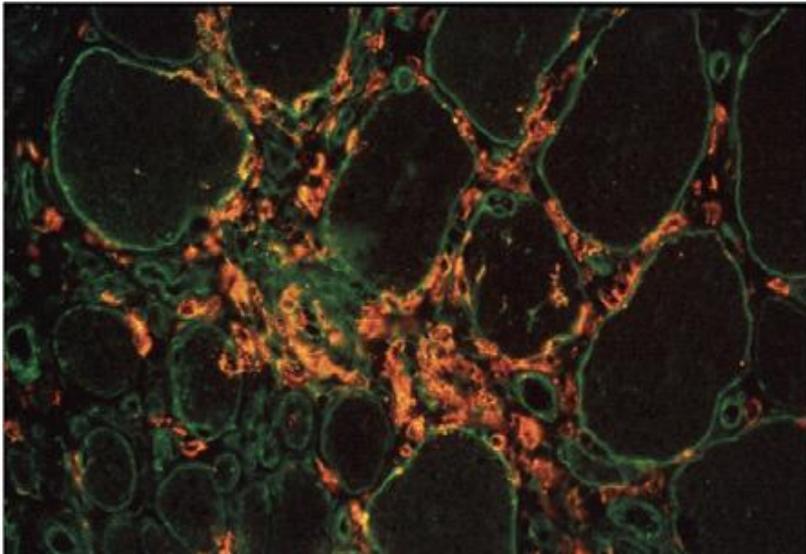
- variabilidad en el tamaño fibrilar
- **vacuolas ribeteadas**
- **depósitos de amiloide**
- **depósitos de proteínas (TDP-43 en el sarcoplasma)**
- +/- fibras anguladas (denervación reciente)
- +/- fibras ***ragged red* o COX negativas**



**PM**

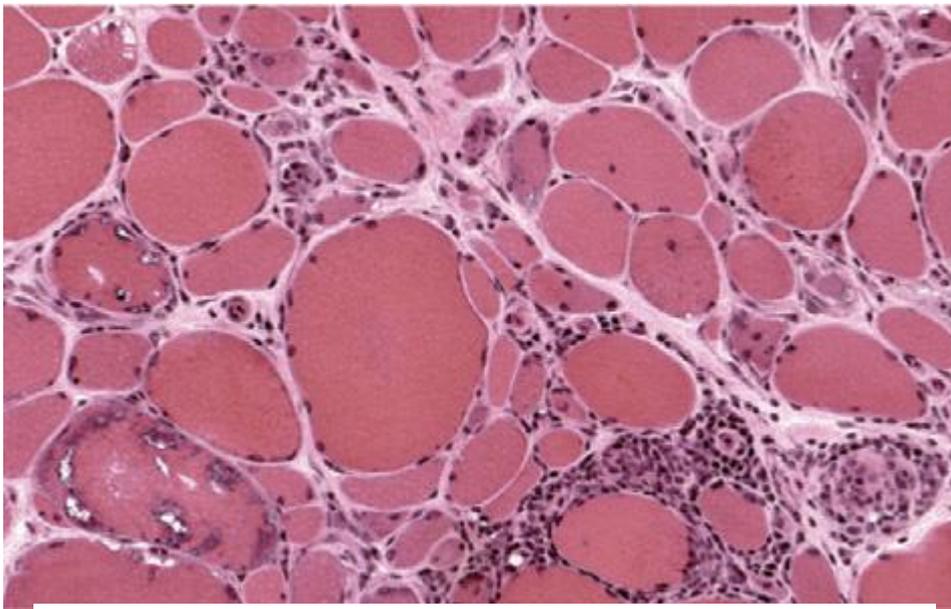


**MHC-I**

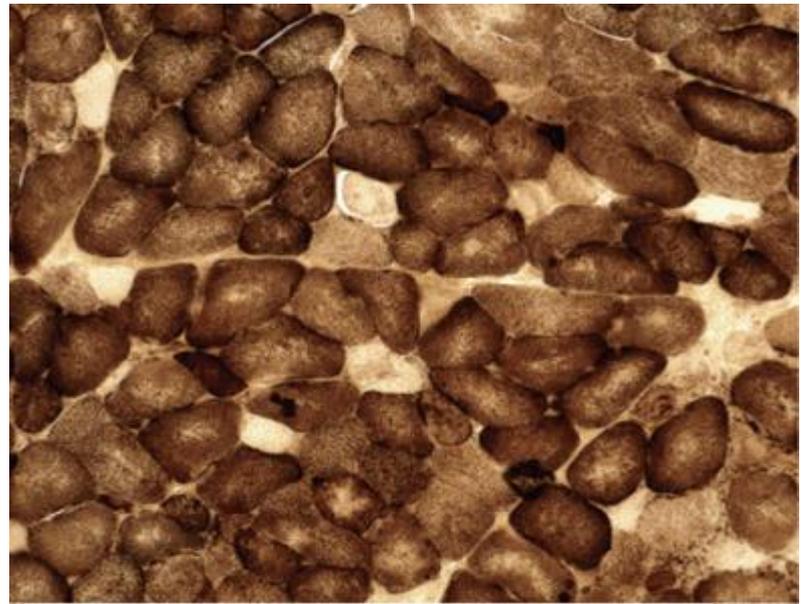


**Rasgos comunes en PM/IBM**

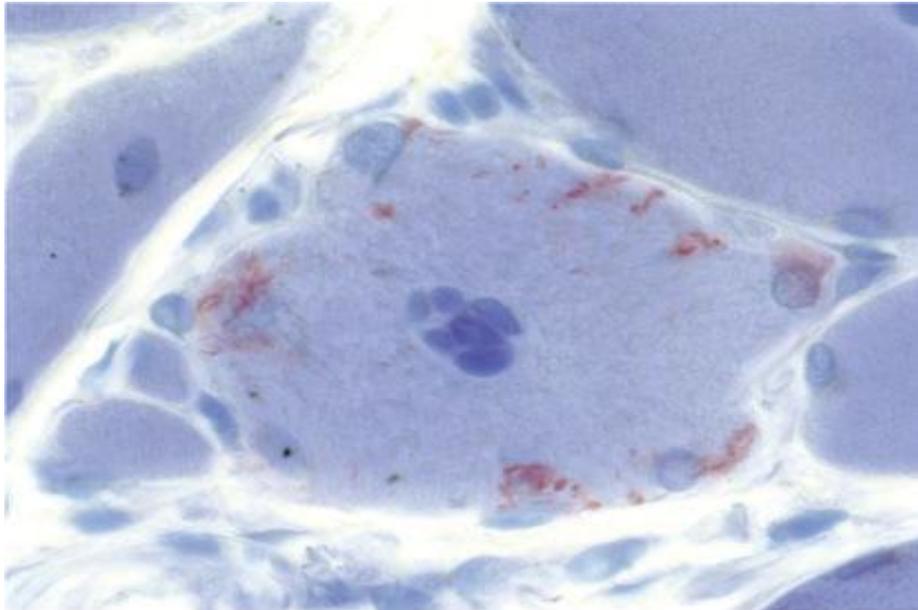
**MHC-I/CD8 lesion**



**Vacuoles and Inflammation**



**COX-negative Fibers**

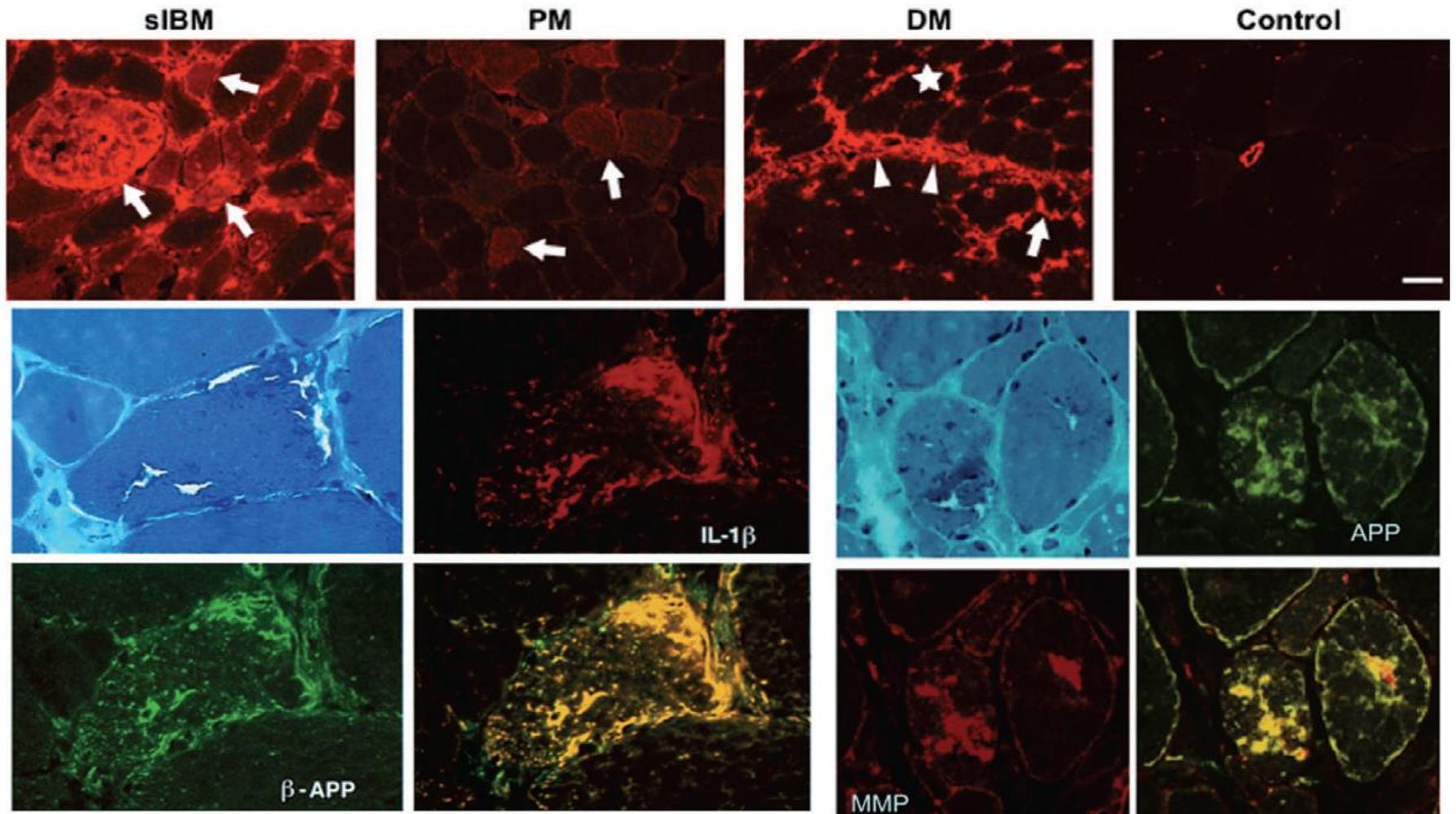


**CV-positive Amyloid**

**Características especiales  
IBM**

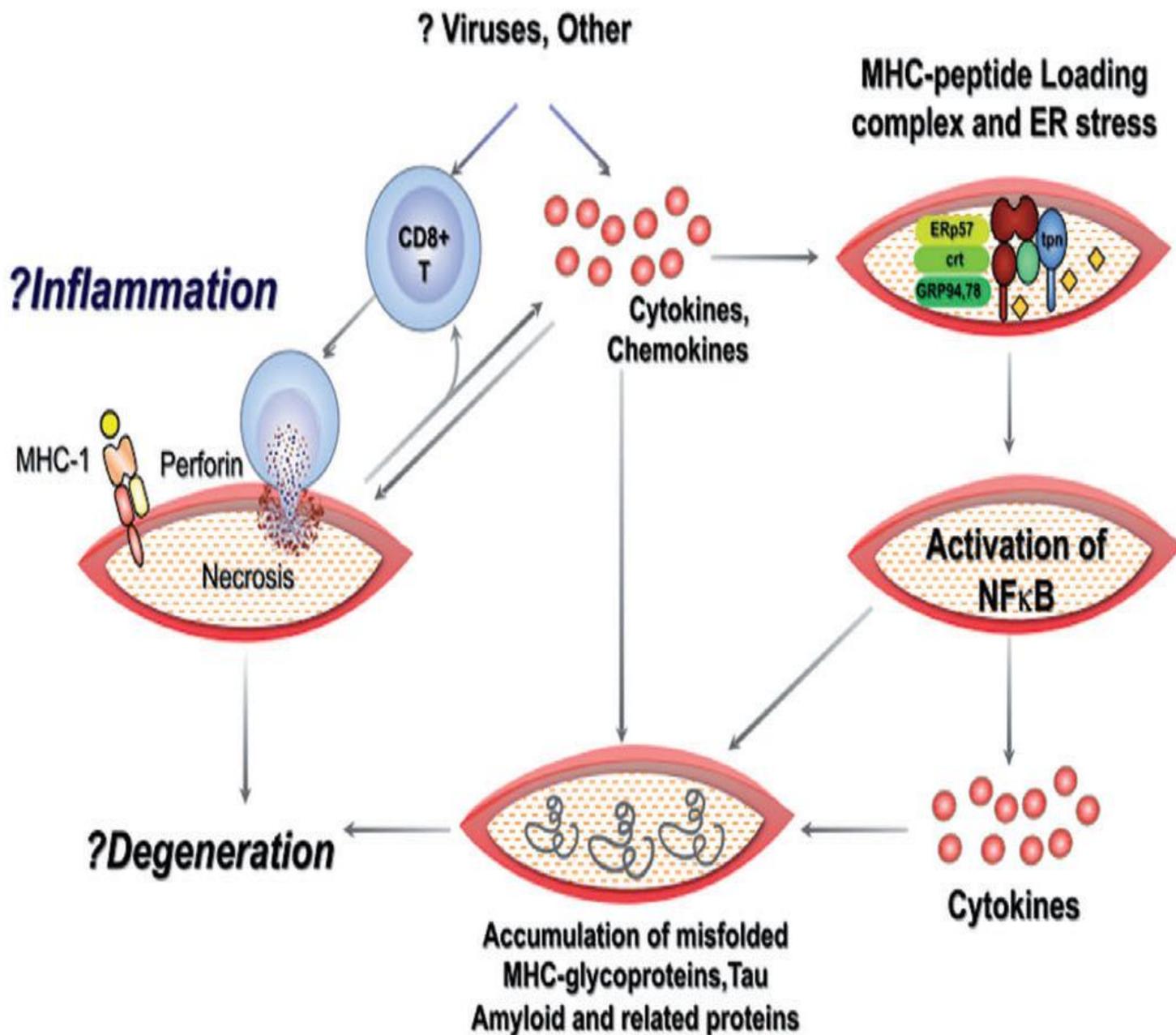
## 2. MCI

- **Enfermedad muscular multifactorial**
  - **1. Proceso degenerativo**
    - Susceptibilidad genética (transtiretina-acúmulo b-amiloide)
    - Agentes infecciosos, ambientales, envejecimiento celular
    - Estrés oxidativo
  - **2. Proceso inmunomediado**
    - Inmunidad humoral (auto-acs)
    - Respuesta celular inflamatoria (linfocitos T CD 8, macrófagos)



**Figure 4.** An interaction between inflammatory mediators and amyloid is depicted in sIBM based on immunocytochemistry on patients' muscle biopsies (A) and dynamically in a proposed scheme (B). (A) Upregulation of APP in sIBM and co-localization with IL1b (IL1b/bAPP) and with MMP (MMP/bAPP)

D



# 3. POLIMIOSITIS

- Edad adulta, + frec. mujeres
- Debilidad aguda o subaguda simétrica, proximal
- Afectación bulbar y del cuello
- Menor asociación a neoplasias malignas
- Puede asociarse **conectivopatías** (LES, esclerodermia), infecciones (VIH, Lyme)

## 3. PM

- **Enfermedad pulmonar intersticial (45%)**

- Aguda: fiebre, tos, disnea, infiltrados pulmonares en bases
- Crónica: disnea de lenta instauración asociada fibrosis pulmonar en bases
- **Acs anti-Jo 1**



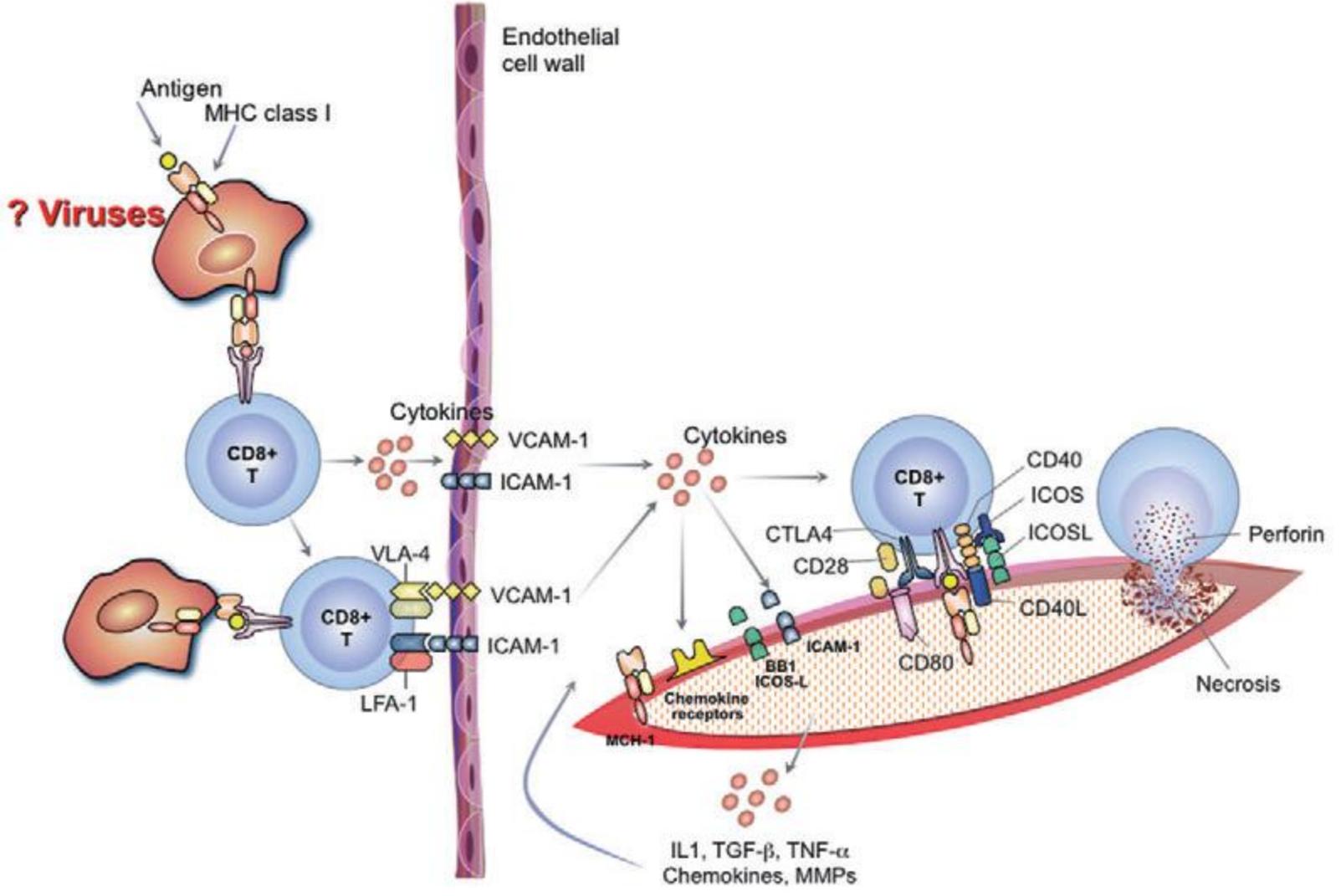
- **Síndrome antisintetasa**

- Miositis, poliartritis, fiebre, Raynaud, enfermedad intersticial pulmonar, manos de mecánico
- Tb en DM

# 3. PM

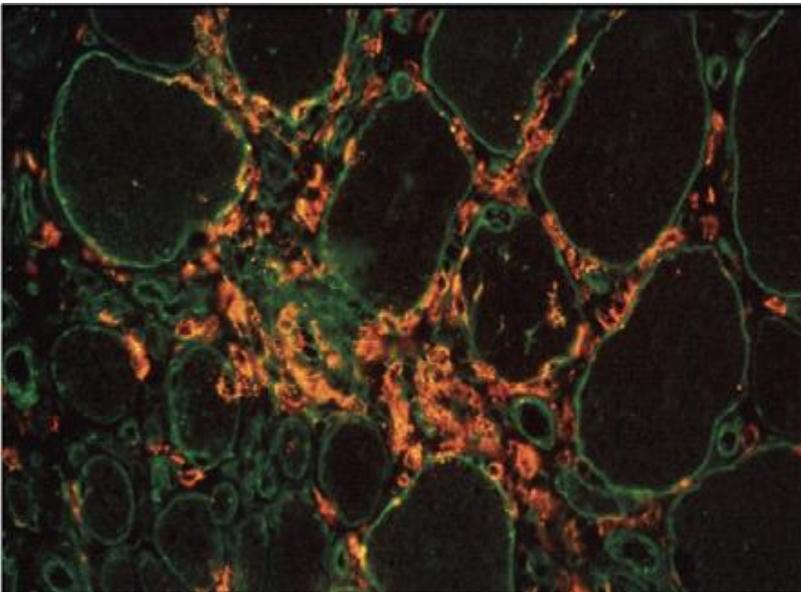
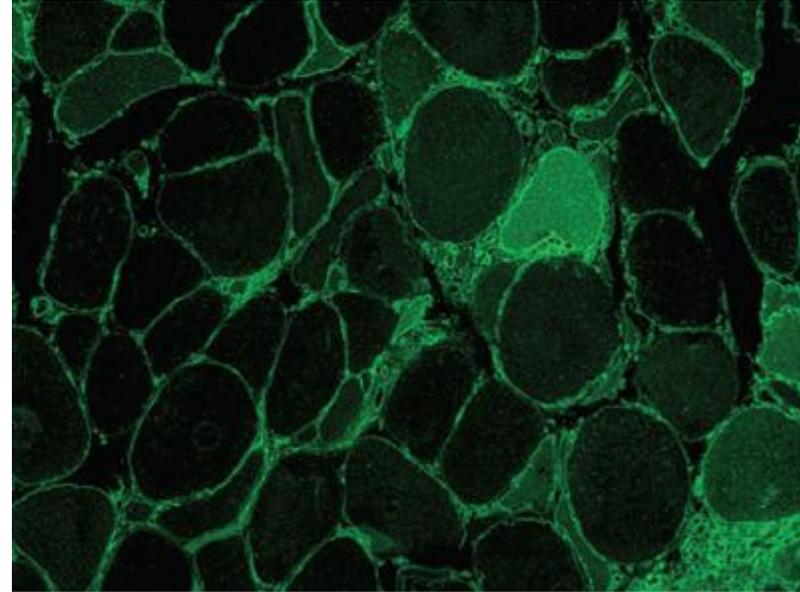
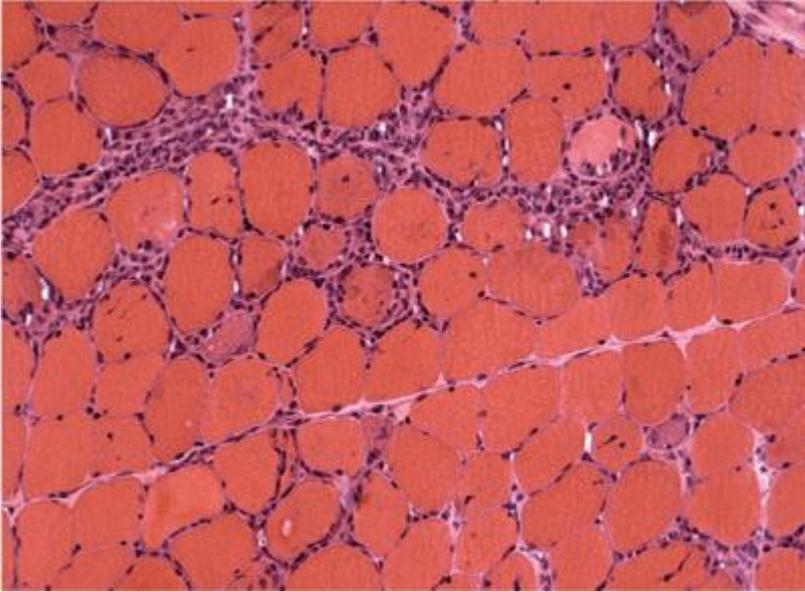
- Predomina respuesta de la **inmunidad celular**
- **Linfocitos T CD 8** invaden y destruyen fibras musculares
- **Expresión difusa de MHC-I**
- Fibras musculares presentan ags a los linfocitos a través de la molécula MHC-I y de la proteína BB1
- A diferencia con las distrofias musculares (sólo expresan MHC-I las fibras enfermas) en PM e IBM se expresa tb en fibras sanas

B



# 3. PM

- **Bp muscular**
  - Expresión aumentada **MHC-I fibras normales**
  - Infiltrados inflamatorios **linf T CD8, macrófagos**
  - Fibras sanas fagocitadas



H&E stained sections (top) there is marked endomysial inflammation around fibres that have not yet undergone necrosis (primary inflammation).

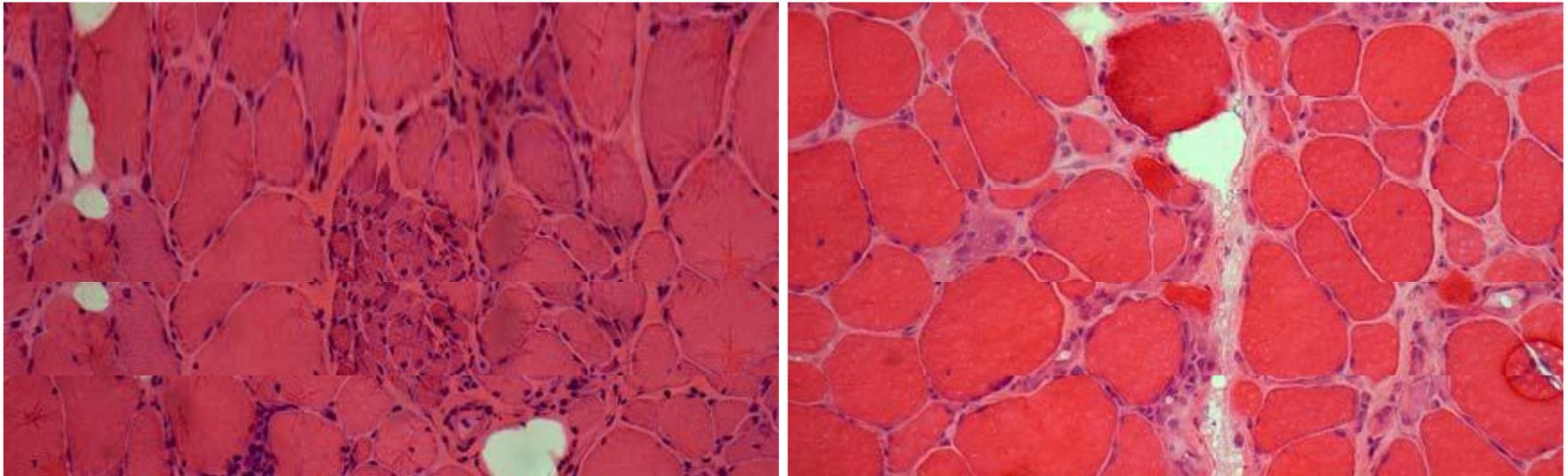
In both PM and sIBM, there is ubiquitous upregulation and expression of MHC-1 on the surface of all fibres.

# 3. PM

- **Diagnóstico diferencial**
  - **DM sin cambios dérmicos**: buscar depósitos de complemento, inclusiones tuboreticulares en las paredes del endotelio
  - **MCI sin vacuolas** y sin debilidad de flexores
  - Enfermedad mixta del tejido conectivo
  - **Miopatía necrotizante**
  - Miopatía por déficit de disferlina
  - Fibromialgia

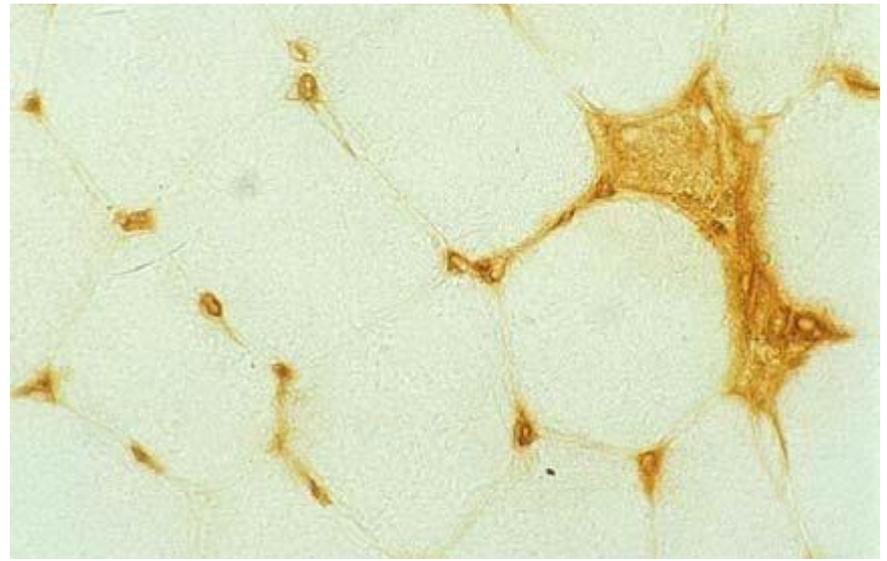
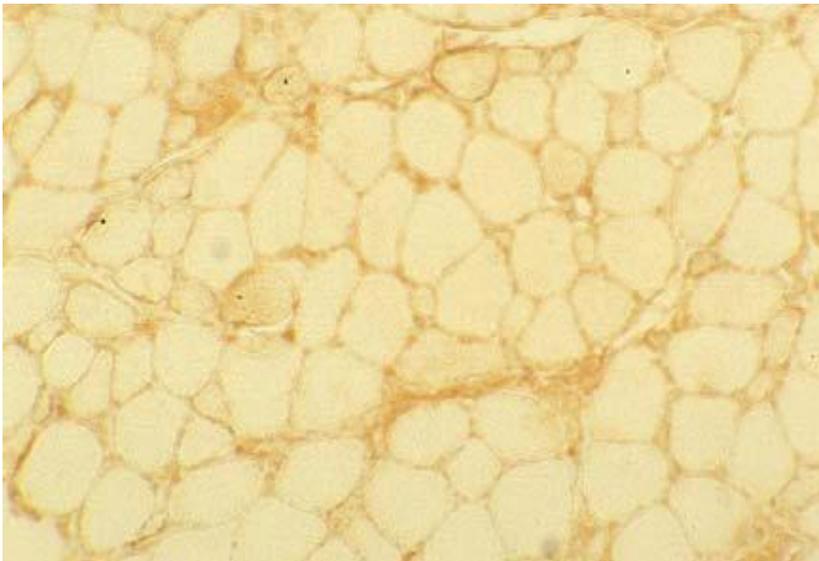
## 4. DISTROFIA POR DÉFICIT DE DISFERLINA

- Importancia en el diagnóstico diferencial
- Análisis en sangre periférica (monocitos)
- Variabilidad fenotípica (HiperCKemia asintomática, debilidad de cinturas, distal)



## 4. DISTROFIA POR DÉFICIT DE DISFERLINA

- **Tinción para MHC-I**
  - PM: aumento difuso de expresión (A)
  - Disferlinopatías: expresión en fibras necróticas (B)



A

B

## 4. DISTROFIA POR DÉFICIT DE DISFERLINA

- **Bp muscular**

- Infiltrados inflamatorios endomisiales o perivascuales
- Mayor número de **macrófagos** que de linfocitos T CD 8

# 5. MIOPATÍAS NECROTIZANTES INMUNOMEDIADAS (MNI)

- Debilidad aguda o subaguda proximal y simétrica
- CK elevada
- Etiología multifactorial
- Grupo heterogéneo con características miopatológicas específicas
  - **Abundantes fibras necróticas**
  - **Escaso infiltrado inflamatorio** a base de **macrófagos**
  - **Ausencia de céls. T**
  - +/- depósitos de complemento en los vasos
  - Acs específicos contra proteínas 100-200 kD
  - **Enfermedad mediada por anticuerpos**
- **Cinco subtipos**

# 5. MNI

- **1. MNI asociada a anticuerpos anti-SRP**
  - Inicio 5º década
  - +/- afectación cardíaca, pulmonar, piel
  - Presencia **acs anti-SRP**
  - Bp
    - Miopatía necrotizante con abundantes macrófagos en perimisio y endomisio
    - Expresión de MHC clase I y depósitos de complemento en capilares variable
    - Ausencia de linfocitos T CD8+ y de atrofia perifascicular

# 5. MNI

- **2. MNI asociada a acs anti-HMGCR**
  - 6º década
  - No asocia patología otros órganos
  - 66,7% toma estatinas, 33% no (indistinguible)
  - Bp
    - Miopatía necrotizante con abundantes macrófagos en perimisio y endomisio
    - Expresión MHC clase I y depósitos de complemento capilares ½ pacientes

# 5. MNI

- **3. MNI asociada a síndrome anti-sintetasa**
  - Debilidad proximal (> cintura escapular, hombro)
  - 5º década
  - +/- fiebre, pérdida de peso, malestar general
  - Asociada a enfermedad pulmonar intersticial, artritis y manifestaciones dérmicas
  - **Acs grupo anti-sintetasa** ( Jo-1, PL-7, PL-12, OJ, KS, Zo, YRS)
  - Bp
    - Miopatía necrotizante con abundantes macrófagos
    - ↑↑ Expresión MHC-I y depósitos de complemento en los capilares
    - **Puede existir atrofia perifascicular**

# 5. MNI

- **4. MNI con capilares “pipestem”**

- Afectación órganos (piel, pulmón)
- Descritos seis casos hasta el momento
- **Enfermedades sistémicas graves** (neoplasias, vasculitis, enfermedad intersticial pulmonar)
- Bp
  - Miopatía necrotizante con abundantes macrófagos en perimisio y endomisio
  - En algunos casos expresión MHC-I y depósitos complemento
  - **ME**: acúmulo de material amorfo en la pared y membrana basal de los vasos

# 5. MNI

- **5. MNI paraneoplásica**
  - Cintura escapular (hombro), raramente debilidad facial
  - 7º década
  - +/- cambios dermatológicos (distintos DM), afectación pulmonar
  - Asociación a neoplasia, raramente asociación a autoacs
  - Bp
    - Miopatía necrotizante con abundantes macrófagos
    - Puede haber expresión MHC-I muy incrementada y abundantes depósitos de complemento

<b>DM</b>	<b>PM/IBM</b>	<b>MNI</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>Inflamación perivascular y perimisial</b></li> <li>- linfocitos <b>T CD4+ &gt; CD8+</b></li> <li>- cambios miopáticos de distribución perifascicular</li> <li>- <b>atrofia perifascicular</b></li> <li>- arquitectura interna anormal</li> <li>- <b>expresión MHC-I 95%</b></li> <li>- <b>depósitos de complemento en los vasos (C5b-9)</b></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>Inflamación endomisial</b></li> <li>- predominio linfocitos <b>T CD8</b></li> <li>- complejo <b>MHC-CD8</b></li> <li>- capilares normales</li> <li>- en <b>IBM: vacuolas ribeteadas, depósitos de amiloide (ROJO CONGO)</b></li> <li>- no existe un biomarcador único en IBM</li> <li>- dco diferencial con miopatías vacuolares no inflamatorias</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>Fibras necróticas</b> invadidas por <b>macrófagos</b></li> <li>- <b>ausencia células T</b></li> <li>- sobreexpresión de MHC-I en MNI inducida por estatinas</li> </ul>

# Ante una miopatía aguda/subaguda

- Historia familiar de enfermedad neuromuscular
- Enfermedades sistémicas/ infecciones (VIH, bacterias, parásitos)
- Manifestaciones cutáneas
- Afectación musculatura extraocular o facial
- Exposición tóxicos o fármacos
- Existencia de endocrinopatía --> determinación función tiroidea, GH, cortisol, PTH
- Paciente crítico/UCI.

# TRATAMIENTO

- **1. DM Y PM**

- Descartar enfermedad asociada
- Prednisona 1 mg/kg peso y día
- Inmunoglobulinas iv
- Replantear dco si no hay mejoría tras varios meses de tratamiento con CE, búsqueda tumor oculto
- Fármacos 2º línea:
  - PM: AZT, MTX
  - DM: AZT, ciclosporina
- Fármacos 3º línea:
  - Micofenolato, tacrolimus, anti-TNF $\alpha$  (etanercept, infliximab), anti CD20 ( rituximab)
- **PM asociada a EPI: CICLOFOSFAMIDA**

# TRATAMIENTO

- **2. MCI**

- Ausencia de respuesta a inmunosupresores
- RHB, ortesis
- PEG

# TRATAMIENTO

- **3. MNI**

- Ausencia de estudios randomizados
- Valorar **enfermedades concomitantes** ( neoplasia, VIH, estatinas)
- Respuesta pobre, precisa asociación de varios fcos
- Prednisona 1 mg/Kg peso + 2º fco: AZT, MTX o micofenolato
- Ensayo con Rituximab en fase de reclutamiento

# CASO

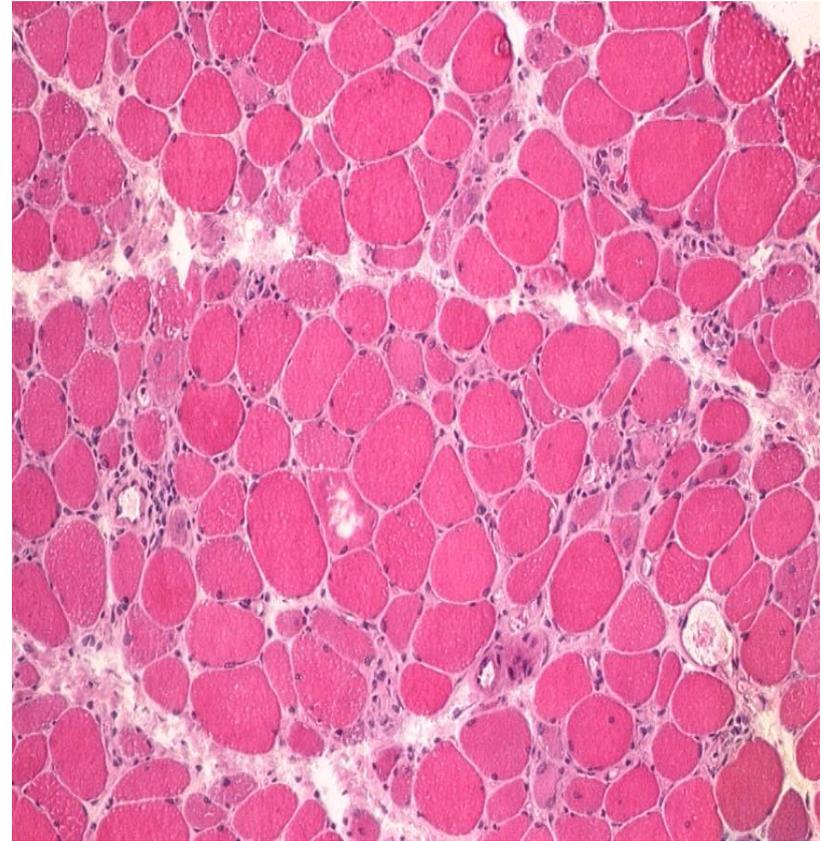
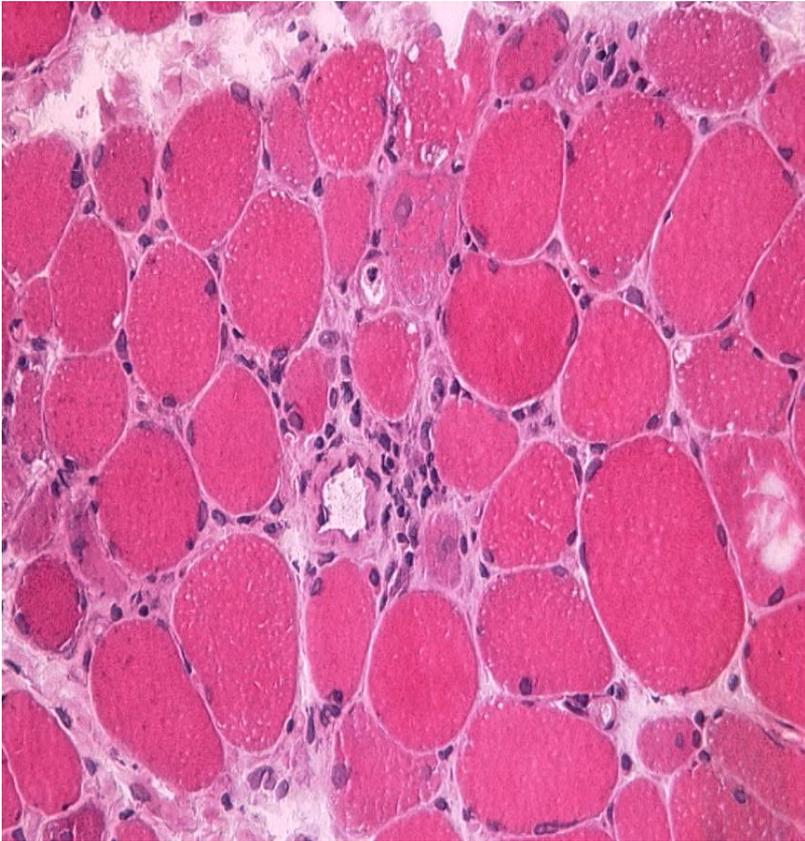
- Varón 69 años. Exfumador. HTA. DM2. Dislipemia. Cardiopatía HTA. Ictus isquémico ACM izquierda sin secuelas. Tratamiento crónico con **atorvastatina** 40 mg, clopidogrel, metformina.
- Cuadro progresivo (8 meses) de **debilidad de cinturas**, mialgias y disfagia a sólidos. No lesiones dérmicas ni sd. constitucional.

- Examen:

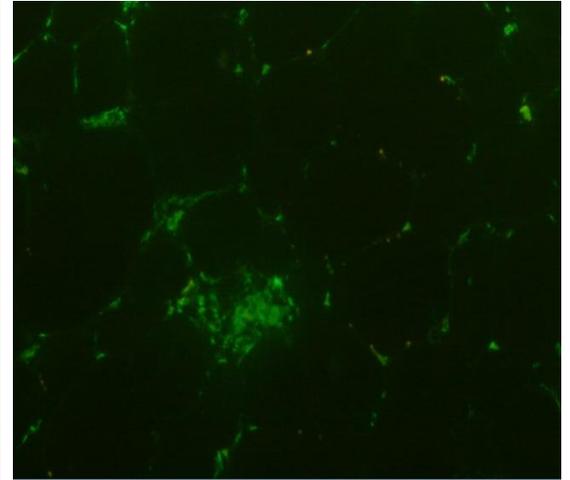
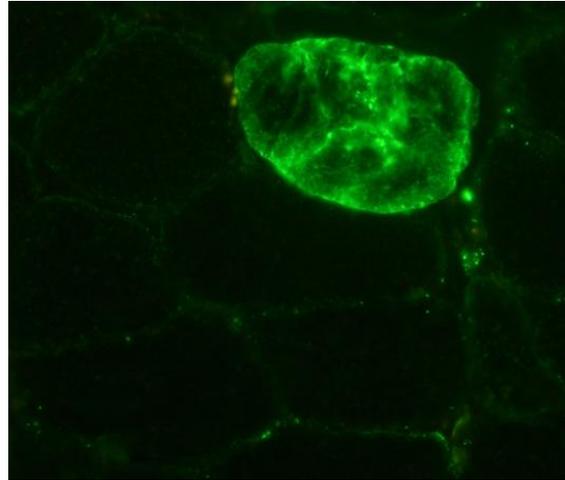
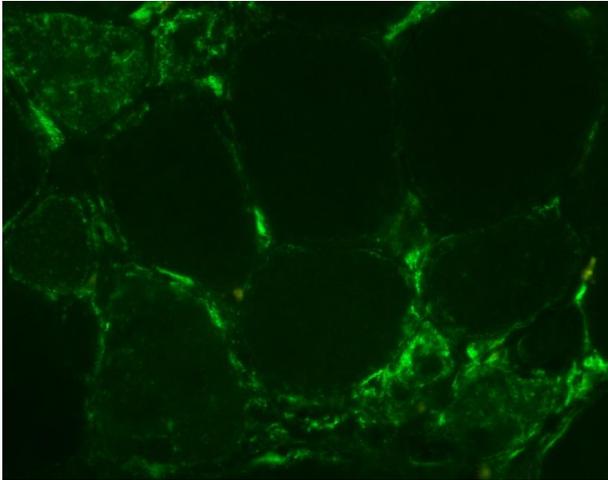
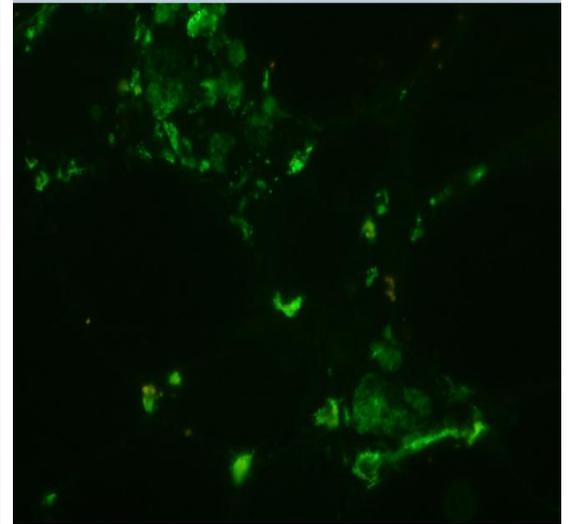
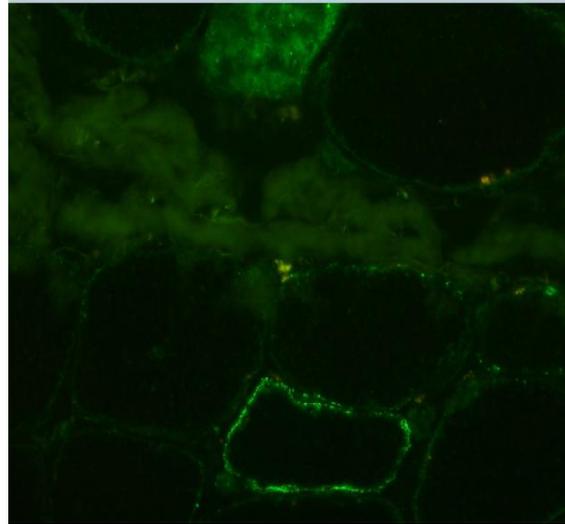
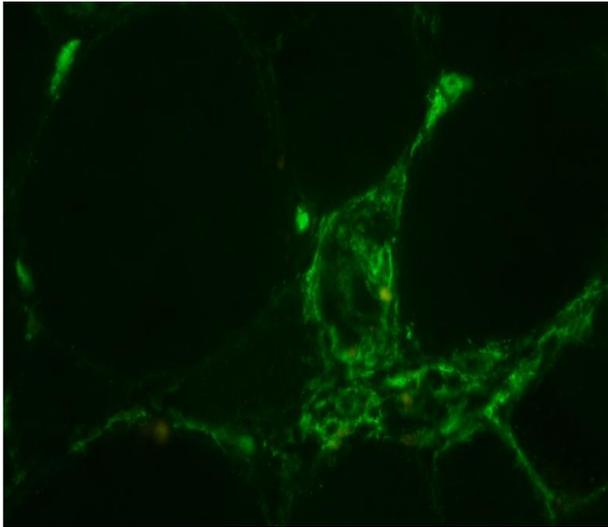
Sistémico normal. **Imposibilidad para elevar brazos** por encima de 45°, hipotrofia musculatura proximal, debilidad 3/5 abducción/aducción brazos. Flexión caderas 5-5, extensión rodillas 3/5, flexión piernas 4/5. Balance distal normal. ROT simétricos a +, excepto arreflexia aquílea. Marcha anserina.

-Analítica: **CK 9000** mg/dL, GOT 201 UI/L, GPT 378 UI/L, glucosa 217 mg/dL, creatinina 1,2 mg/dL, urea 59 mg/dL, PCR y VSG normales. Serologías virus hepáticos, VIH, VEB, CMV (-). MT (-). Función tiroidea normal.

- EMG: **patrón miopático proximal**
- TC body masa renal: **hipernefroma**
- Biopsia músculo deltoides:



- Fibras necróticas y atróficas abundantes
- **Infiltrados de macrófagos en conectivo endomisial y yuxtavascular**



- Numerosas **células CD68+** (macrófagos)
- Ausencia de células CD8+ (linfocitos T citotóxicos)
- Positividad fracción C5b9 del complemento

- Biopsia diagnóstica de miopatía inflamatoria con abundantes macrófagos (IMAM/MNI paraneoplásica)
- Asociación a tumor renal
- Antecedente de toma de estatinas
  
- Tratamiento
  - Prednisona 1 mg/Kg peso
  - Cirugía tumor renal

# IMAM

- Bassez G. et al. Inflammatory myopathy with abundant macrophages (IMAM): a condition sharing similarities with cytophagic histiocytic panniculitis and distinct from macrophagic myofascitis. *J Neuropathol Exp Neurol.* 2003 May; 62(5): 464-74.
- Brunn A. et al. Inflammatory myopathy with abundant macrophages and dermatomyositis: two stages of one disorders or two distinct entities?. *Acta Neuropathol.* 2009 Dec; 118 (6): 793-801.
- La IMAM puede ir acompañada de **alteraciones cutáneas** (rash, edema, fenómeno de Raynaud) e **infiltrados linguales**.
- El infiltrado muscular está constituido por **macrofágos ( células CD68 +). IL-10**
- La IMAM y la DM han sido consideradas entidades afines

# CONCLUSIONES

- Avances en marcadores de inmunidad y patología muscular
- Importancia crucial proceso de biopsia muscular (abierta), correcta interpretación
- Autoantígenos responsables de la respuesta inmune no han sido identificados
- Existencia de infiltrados inflamatorios en distrofias musculares
- MCI: Patología mixta: inmune-degenerativa
- Frecuencia creciente de MNI

# BIBLIOGRAFÍA

**M. C. Dalakas. An update on inflammatory and autoimmune myopathies**

*Neuropathology and Applied Neurobiology*  
2011, 37, 226–242