

## Casos clínicos

### Miopatía necrotizante autoinmune. Presentación de un caso clínico

#### *Autoimmune necrotizing myositis. Presentation of a clinical case*

Sabrina Plou, María Elena Gaona, Víctor Caputo

**Palabras clave:** necrotizante; inmunosupresión plena; rituximab.

Revista Argentina de Reumatología  
2021; Vol. 32 (24-28)

Servicio de Reumatología, Sanatorio Juncal S.A., Temperley, Provincia de Buenos Aires, Argentina.

**Contacto del autor:** Víctor Caputo  
E-mail: vdcaputo@hotmail.com  
Fecha de trabajo recibido: 30/07/21  
Fecha de trabajo aceptado: 13/09/21

**Conflictos de interés:** los autores declaran que no existe conflicto de interés.

**Key words:** necrotizing; full immunosuppression; rituximab.

#### RESUMEN

Las miopatías inflamatorias (MI) son un grupo heterogéneo de enfermedades musculares de rara ocurrencia, caracterizadas por inflamación de los distintos componentes del tejido muscular, ya sea de forma aislada o, más comúnmente, en el contexto de una afección sistémica. Las miopatías necrotizantes inmunomediadas (MNIM) constituyen un subtipo de miopatía inflamatoria caracterizada por debilidad muscular proximal, necrosis de miofibrillas con mínimo infiltrado celular inflamatorio en la biopsia muscular e infrecuente compromiso extramuscular asociado<sup>1</sup>.

Si bien existen similitudes clínicas e histopatológicas, el espectro de las miopatías inflamatorias es considerablemente variable. Por este motivo, es fundamental realizar estudios complementarios para la identificación correcta del subtipo de MI a fin de determinar su pronóstico e implementar un adecuado tratamiento.

Se presenta el caso de una paciente de 29 años, sin antecedentes personales y heredofamiliares de enfermedad autoinmune ni antecedentes patológicos relevantes, que consulta a la Guardia Médica de nuestra Institución por un cuadro de dolor e impotencia funcional en los cuatro miembros, con debilidad muscular a predominio de cintura escapular y en menor medida pelviana, acompañado de astenia, tendencia al sueño e hiporreactividad.

#### ABSTRACT

Inflammatory myopathies (IM) or myositis are a heterogeneous group of muscle diseases of rare occurrence. Such diseases are characterized by inflammation of the different components of muscle tissue, which can occur either in isolation or, more commonly, as part of a systemic disorder. Immune-mediated necrotizing myopathies (IMNM) are a type of autoimmune myopathy characterized by proximal muscle weakness, myofiber necrosis with minimal inflammatory cell infiltrate on muscle biopsy and infrequent extramuscular involvement<sup>1</sup>.

Even though there are clinical and histopathological similarities. The spectrum of inflammatory myopathies is considerably variable. Therefore, the performance of complementary studies is essential for the proper identification of the IM subtype to contribute accurately on treatment so determine the better prognosis).

The present article shows the case of a young 29 years old, with no personal and family history background of autoimmune disease and no relevant pathological background. The patient consulted the medical ward of the Institution with pain, functional impairment of upper and lower extremities, muscle weakness mainly located in the pectoral girdle area and, although to a lesser degree, in the pelvic girdle area. It was also associated with asthenia, tendency to drowsiness and hyporeactivity.

## CASO CLÍNICO

Paciente de sexo femenino, de 29 años, tabaquista, deportista, oriunda de la provincia de Buenos Aires, sin antecedentes personales ni heredofamiliares de enfermedad autoinmune ni antecedentes patológicos de importancia.

Consultó al Servicio de Emergencias en febrero de 2020 por presentar mialgias generalizadas, con predominio en los miembros y región cervical, asociado a trastornos deglutorios, motivo por el cual requirió internación en la unidad de terapia intensiva.

- Laboratorio de ingreso: eritrosedimentación mayor a 100 mm en la primera hora, PCR (+) 34,5 mg/dL, CPK 7000 IU/L (valores de referencia 24-170 IU/L, método: cinético DGKC automatizado), aldolasa 72 U/mL, TGP cuatro veces por encima de su límite superior normal.

Al examen físico, paciente clínica y hemodinámicamente estable, con signos vitales dentro de parámetros normales, con intenso dolor a la palpación superficial y compresión de masas musculares en los cuatro miembros, con aumento de volumen, en especial a nivel proximal, e incremento de la temperatura en las zonas referidas.

Paciente clase funcional II/III, con debilidad muscular a predominio de cintura escapular y región cervical.

Se interpretó, en primera instancia, cuadro compatible con miopatía inflamatoria. Se realizó biopsia muscular en deltoides medio de brazo derecho, guiada por resonancia nuclear magnética (RNM) muscular previa. Se solicitó perfil reumatológico, electromiograma de los tres miembros restantes con velocidad de conducción sensitivo-motora y tomografía axial computada de tórax.

La paciente recibió en 3 pulsos EV de metilprednisolona 1 g, continuando con prednisona VO 1,5 mg/kg/d, con buena tolerancia y respuesta clínica, por lo que a los ocho días pasó a Clínica Médica.

Si bien presentó buena respuesta clínica, permanecía con reactantes de fase aguda elevados (VSG >100 mm primera hora y PCR+++), aumento de las enzimas musculares, CPK > 50.000 IU/L, aldolasa 70 U/ml, enzimas hepáticas aumentadas, TGP cuatro veces por encima del límite superior normal, a pesar del tratamiento esteroideo indicado. Se decidió iniciar inmunoglobulinas IV, tres ciclos (2 g/kg/peso), se mantuvieron corticoesteroides en igual dosis y se agregó metotrexato 20 mg/sc/semana.

## Estudios complementarios

### Laboratorio

- Factor antinúcleo (FAN) 1/60.
- Virus de inmunodeficiencia humana (VIH) no reactivo.
- *Veneral disease research laboratory* (VDRL) no reactivo.
- Serología hepatitis B y C: no reactivo.
- Citomegalovirus (CMV): IgG reactivo en títulos altos, IgM negativo.
- Virus de Epstein Barr (EBV): IgM reactivo en títulos altos.
- Anticuerpos anticápside viral de Epstein Barr (VAC) ag reactivo.
- Virus de hepatitis A (VHA) no reactivo.
- Antígenos tumorales: CA 19-9: 17,7 U/mL, CA 125: 23 U/mL, alfafetoproteínas 1,8 ng/mL, CA 15.3 8,5 U/mL, todos valores dentro de rango normal.
- Derivado proteico purificado 2 unidades tood (PPD 2 UT): negativo.

### RMN de miembro superior derecho y ambos miembros inferiores

Edema muscular difuso que comprometía el músculo subescapular, infraespinoso, vientre anterior del deltoides, redondo mayor, a nivel del hombro. También se identificó edema muscular difuso a predominio del sector perifacial superficial que comprometía las porciones musculares flexores a nivel de antebrazo y en forma leve las porciones extensoras, y en menor medida sobre el sector distal del bíceps y braquial anterior, como así también el tríceps.

A nivel de pelvis ósea, se detectó edema muscular difuso de porciones glúteas en forma bilateral a predominio del glúteo menor izquierdo, ambos cuadrado femorales y obturadores externos.

A nivel de ambas piernas, se reveló edema muscular difuso sobre ambos músculos soleos a predominio del izquierdo y del gemelo interno del lado izquierdo. También en forma leve se identificó edema muscular difuso de ambos tibiales anteriores.

Resto del examen, sin particularidades.

### Anatomía patológica

- Informe: biopsia revestida por aponeurosis y tejido adiposo, técnicas histológicas, histoquímicas e histoenzimológicas.
- Congelación en isopentano en nitrógeno líquido a 160°, cortes en criostato. Heamtoxi-

na eosina PAS. Tricrómico de gomori. NADH-TR, SDH, citocromo c oxidasa atpasa ph 9.4,4.6, 4.2. Esterasa no específica.

- Alteraciones morfológicas de las fibras musculares: necrosis+++ , macrofagia+.
- Alteraciones histoquímicas e histoenzimológicas de las fibras.
- Fibras anguladas atróficas esterasa positivas: +++.
- Conclusión: numerosas fibras necróticas, algunas con macrofagia, compatible con miopatía necrotizante autoinmune<sup>6,7</sup>.

#### TAC de tórax

Sin evidencia de patología pleuroparenquimatosas.

#### Electromiograma

Patrón miopático proximal a predominio de cintura pélvica, con velocidad de conducción sensitivo-motora conservadas.

Debido a la buena evolución objetivada, al décimo día se indicó alta sanatorial, pero como aún presentaba parámetros de actividad en laboratorios solicitados, continuó tratamiento ambulatorio con metotrexato 20 mg/semana subcutáneo, ácido fólico 5 mg/semana VO, meprednisona 60 mg/día VO y se agregó azatioprina 150 mg/día VO. Al décimo día de su externación, fue nuevamente evaluada por consultorios externos donde presentó buena tolerancia al tratamiento en general, con buena evolución, por lo que se inició el descenso glucocorticoides en forma lenta, según protocolo habitual.

La paciente evolucionó de forma tórpida paralelamente al descenso de esteroides y, cuatro meses después encontrándose con dosis de meprednisona de 10 mg/día, reingresó al Servicio de Urgencias Médicas por rebrote de la sintomatología: mialgias a predominio de los miembros con edema, debilidad muscular proximal en cinturas escapular y pelviana. En el laboratorio de ingreso presentó elevación de reactantes de fase aguda y valores muy elevados de enzimas musculares, CPK 141637 IU/L (valor ratificado). Método: cinético DGKC. Automatizado. Valores de referencia (24 -170) IU/L.

En unidad de terapia intensiva recibió nuevamente pulsos de metilprednisolona 1 g IV en tres

días consecutivos, nuevo ciclo de inmunoglobulinas IV (2 g/kg/d por 5 días) y primera infusión IV de rituximab 1 g. Se logró la corrección de los valores de laboratorio y una ostensible mejoría desde el punto de vista clínico.

En ese momento la paciente se encontraba en buen estado general, asintomática, con fuerza muscular proximal y distal conservada, sin secuelas aparentes.

Luego de la segunda dosis de rituximab 1 g a los 15 días, se inició nuevamente descenso gradual de glucocorticoides, en forma lenta, manteniendo reactantes de fase aguda dentro de parámetros normales (VSG en rango normal y PCR negativa).

Con una dosis de meprednisona 10 mg/d, la paciente continuó estable desde el punto de vista clínico, a un año del debut de su enfermedad, observándose discreto incremento de niveles de CPK, actual de 220 IU/L, como consecuencia de la progresión en la reducción de la dosis de esteroides. Se planteó como rescate tratamiento con inmunoglobulinas, infusión mensual, en dos ciclos en días consecutivos, manteniendo esta modalidad en forma regular. Se programó segunda infusión con rituximab 2 g, como se detalló anteriormente.

## DISCUSIÓN

Las miopatías inflamatorias se dividen en aquellas que tienen causa conocida y aquellas de causa indeterminada o idiopáticas (Cuadro1)<sup>12</sup>.

**Cuadro 1: Clasificación de miopatías inflamatorias**

<p><b>Autoinmunes o idiopáticas (MII)</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Generalizadas: dermatomiositis, miopatía necrotizante inmunomediada, miositis por cuerpos de inclusión, miositis de sobreposición, miositis granulomatosa, miositis eosinofílica</li> <li>• Focalizadas: fascitis macrofágica, angiópatía y otras formas</li> </ul>
<p><b>Infeciosas</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Virales: coxakie, influenza A y B, VIH</li> <li>• Parastarias: helmintos (triquinosis, cisticercosis), protozoos (toxoplasma, Chagas)</li> <li>• Bacterianas: <i>Streptococo</i>, <i>Estafilococo</i>, <i>Clostridios</i>, TBC.</li> <li>• Micóticas: <i>Candidiasis</i>, <i>Coccidioidomycosis</i></li> </ul>

La miopatía necrotizante inmunomediada es una entidad recientemente clasificada y caracterizada histológicamente por necrosis extensa de miofibrillas, con presencia de escaso o nulo infiltrado linfocítico<sup>2</sup>, un tipo distinto de miositis incluida recientemente en el amplio espectro de clasificación de miopatías inflamatorias<sup>3,4</sup>, aunque ya existen reportes de fines del siglo pasado de algunos casos, sobre todo asociados a exposición a fármacos como las estatinas, con una incidencia aproximada de 0,1 a 0,2%.

Es una entidad muy poco común pero grave, que habitualmente evoluciona de forma tórpida, esteroideo-dependiente, con brotes y remisiones frecuentes a lo largo de su evolución a pesar del tratamiento enérgico.

Los factores de riesgo principales para este subtipo son el sexo femenino<sup>8</sup>, el déficit de vitamina D, las infecciones intercurrentes y la predisposición genética. Existen formas de miopatías necrotizantes inmunomediadas (MNIM) asociadas al anticuerpo anti-SRP, anticuerpos HMGCR y otras formas asociadas a cáncer<sup>9</sup>, las cuales suelen ser seronegativas.

La biopsia muscular dirigida permitió demostrar la existencia de esta nueva entidad, y evidencia una sobreexpresión del complejo mayor de histocompatibilidad tipo I y la presencia de anticuerpos anti-hidroximetilglutaril coenzima A reductasa (anti-HMG CoA)<sup>5</sup>.

Dado que no existen estudios clínicos protocolizados con respecto a esquemas terapéuticos en miopatías necrotizantes inmunomediadas, la mayoría de las decisiones terapéuticas deriva de series de casos publicados. Sin embargo, se coincide en que el abordaje debe ser precoz y el tratamiento agresivo, individualizando caso por caso para el control de su evolución y prevención de la discapacidad residual.

Muchos concuerdan que el inicio de tratamiento con corticosteroides más metotrexato es una buena opción<sup>3</sup>. Como alternativas para el uso de metotrexato se menciona azatioprina, mofetil micofenolato, tacrolimus, ciclosporina o ciclofosfamida, pero la evidencia de elección de uno sobre otro es limitada. Un dato importante para destacar en pacientes con miopatía anti HMGCR(+) es que el tratamiento con inmunoglobulinas IV ha dado muy buenos resultados en el control de la enfermedad refractaria, aún como monoterapia en aquellos pacientes que tienen contraindicación absoluta para el uso de esteroides, siempre por datos extraídos de pequeñas series de casos<sup>13</sup>.

Otra evidencia importante es la buena respuesta obtenida con la adición al tratamiento de rituximab (anticuerpo monoclonal anti CD 20) en aquellos pacientes anti-SRP (+)<sup>10</sup>, con falla o respuesta parcial a esteroides y otros agentes<sup>3,8</sup>, tanto desde el punto de vista clínico como humoral, como es el caso de nuestra paciente.

**Tabla 1:** Progresión de valores de CPK

18/08	19/08	20/08	21/08	22/08	23/08	25/08
82.980 IU/L	141.637 IU/L	105.689 IU/L	52.926 IU/L	Primera dosis de rituximab 1 g	3.496 IU/L	1.760 IU/L

## CONCLUSIONES

En las MINM es de vital importancia el diagnóstico precoz y el inicio de un tratamiento agresivo, utilizando inmunomoduladores/inmunosupresores en dosis plenas, y corticoterapia sistémica en dosis inmunosupresoras, en pacientes con diagnóstico sospechado y/o confirmado con el objeto de detener su evolución y prevenir el mayor número de secuelas residuales.

Es importante contar con biopsia muscular, dirigida por RMN previa para detectar músculos o grupos musculares más afectados, minimizando de esta manera la obtención de resultados falsos

negativos, así como también la interpretación y lectura de la biopsia por especialista en patología avezado en enfermedades musculares.

Es necesario contar con el recurso de un laboratorio especializado para el análisis de la mayor variedad de anticuerpos específicos y asociados a miositis, de muy difícil acceso en nuestro medio.

En nuestro caso particular, resultó de enorme valor la adición al tratamiento de rituximab, ante el fracaso evidenciado con el descenso de esteroides, aún en presencia de tratamiento inmunosupresor en dosis plenas en curso.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Pinal-Fernández L, Casal-Domínguez M, Mammen AL. Immune-mediated necrotizing myopathy. *Curr Rheumatol Rep* 2018; 20(4): 21.
2. Hoogendijk 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, Naarden, The Netherlands. *Neuromuscul Disord* 2004; 14(5):337-45. (PubMed: 15099594).
3. Allenbach Y, Mammen AL, Stenzel W, Benveniste O. Immune-mediated necrotizing myopathies working G. 224<sup>th</sup> ENMC International Workshop: Clinico-seropathological classification of immune-mediated necrotizing myopathies Zandvoort, The Netherlands, 14-16 October 2016. *Neuromuscul Disord* 2017 Most recent classification criteria in IMNM. It includes consensus treatment recommendations for the different IMNM subsets. *Neuromuscul Disord*. 2018 Jan; 28(1):87-99.
4. Senecal JL, Raynauld JP, Troyanov Y. A new classification of adult autoimmune myositis (editorial). *Arthritis Rheumatol* 2017; 69(5):878-84.
5. Christopher-Stine L, Casciola-Rosen LA, Hong G, Chung T, Corse AM, Mammen AL. A novel autoantibody recognizing 200-kd and 100-kd proteins is associated with an immune-mediated necrotizing myopathy. *Arthritis Rheum* 2010; 62(9):2757-66.
6. Pinal-Fernández I, Casciola-Rosen LA, Christopher-Stine L, Corse AM, Mammen AL. The prevalence of individual histopathologic features varies according to autoantibody status in muscle biopsies from patients with dermatomyositis. *J Rheumatol* 2015; 42(8):1448-54.
7. Paik JJ, Wigley FM, Lloyd TE, Corse AM, Casciola-Rosen L, Shah AA, et al. Spectrum of muscle histopathologic findings in forty-two scleroderma patients with weakness. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2015; 67(10):1416-25.
8. Pinal-Fernández I, Parks C, Werner JL, et al. Longitudinal course of disease in a large cohort of myositis patients with autoantibodies recognizing the signal recognition particle. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2017; 69(2):263-70.
9. Allenbach Y, Keraen J, Bouvier AM, et al. High risk of cancer in autoimmune necrotizing myopathies: usefulness of myositis specific antibody. *Brain* 2016; 139 (Pt 8):2131-5.
10. Suzuki S, Nishikawa A, Kuwana M, et al. Inflammatory myopathy with anti-signal recognition particle antibodies: case series of 100 patients. *Orphanet J Rare Dis* 2015; 10:61.
11. Limaye V, Bundell C, Hollingsworth P, et al. Clinical and genetic associations of autoantibodies to 3-hydroxy-3-methyl-glutaryl-coenzyme A reductase in patients with immune-mediated myositis and necrotizing myopathy. *Muscle Nerve* 2015; 52(2):196-203.
12. Mastaglia FL. Inflammatory muscle diseases. *Neurol India* 2008 jul-sep; 56 (3):263.
13. Acosta I, Matamala JM, Jara P, et al. Miopatías inflamatorias idiopáticas: una mirada actualizada al diagnóstico y el manejo. *Rev Med Chile* 2019; Vol 147 (3):342-355.