



FACULTAD DE MEDICINA
UNIVERSIDAD DE CANTABRIA

GRADO EN MEDICINA

TRABAJO DE FIN DE GRADO

JUNIO 2018

**MIOSITIS AUTOINMUNES: CORRELACIÓN CLÍNICO-
PATOLÓGICA Y PERFILES DE AUTOANTICUERPOS
ESPECÍFICOS**

***AUTOIMMUNE MYOSITIS: CLINICAL-PATHOLOGICAL
CORRELATION AND SPECIFIC AUTOANTIBODIES PROFILE***

Autor: Miguel Eichelbaum Goicoechea

Directora: Nuria Terán Villagrà

Índice

1. Resumen.....	1
2. Objetivos y metodología	2
3. Introducción	3
3.1 Miopatías inflamatorias de causa conocida.....	3
3.2 Miopatías inflamatorias de causa desconocida o idiopáticas.....	4
4. Histopatología de las MII.....	10
4.1 Histopatología de la polimiositis	10
4.2 Histopatología de la dermatomiositis	11
4.3 Histopatología de la miositis necrotizante inmunomediada	12
4.4 Histopatología de la miositis por cuerpos de inclusión.....	13
5. Autoanticuerpos en las MII	15
5.1 Clasificación de los autoanticuerpos y métodos de detección	15
5.2 Autoanticuerpos de la miositis necrotizante inmunomediada	16
5.3 Anticuerpos anti-aminioacil transfer RNA sintetasa	19
5.4 Autoanticuerpos de la dermatomiositis.....	20
5.5 Otros autoanticuerpos	22
5.6 Expectativas futuras	24
6. Conclusión	26
7. Agradecimientos	27
8. Bibliografía	28

1. Resumen

Las miositis autoinmunes son un grupo heterogéneo de enfermedades inmunomediadas en las que se produce una afectación del músculo esquelético y de otros muchos órganos. Se han clasificado en 4 grupos principales, que son la dermatomiositis, la polimiositis, la miositis por cuerpos de inclusión y la miositis necrotizante inmunomediada.

Revisando la literatura podemos observar que para realizar el diagnóstico de las miositis autoinmunes tenemos tres herramientas principales: la historia clínica, las características histopatológicas y los autoanticuerpos. Este trabajo trata de presentar las generalidades de las miositis autoinmunes, su epidemiología y las características clínicas de cada uno de los grupos principales. Además, serán analizados las características histológicas y los autoanticuerpos descritos en las diferentes miositis autoinmunes y su correlación con las características clínicas. Para ello, se ha realizado una revisión bibliográfica de 19 artículos científicos, obtenidos principalmente de las bases de datos PubMed y UpToDate.

Palabras clave: Miopatía inflamatoria, miositis autoinmune, histopatología, autoanticuerpo.

Abstract: Autoimmune myositis is a heterogeneous group of immunomediated diseases in which skeletal muscle and many other organs are affected. They have been classified into 4 main groups, which are dermatomyositis, polymyositis, inclusion body myositis and immune-mediated necrotizing myopathy.

Reviewing the literature we can see that to make the diagnosis of autoimmune myositis we have three main tools: clinical history, histopathology and autoantibodies. This paper tries to present the general knowledge of autoimmune myositis, its epidemiology and the clinical characteristics of the four main groups. Also, histopathology and the autoantibodies panel found in each of the subtypes, as well as the correlation with clinical history. The bibliography of this paper has been made reviewing 19 scientific articles obtained, mainly, from the PubMed and UpToDate databases.

Keywords: Inflammatory myopathy, autoimmune myositis, histopathology, autoantibody.

2. Objetivos y metodología

Objetivos:

El objetivo principal en este Trabajo de Fin de Grado es realizar una revisión bibliográfica sobre las miositis autoinmunes.

Conocer si se dispone de mecanismos diagnósticos precisos que caractericen a las miositis autoinmunes.

Buscar los autoanticuerpos descritos hasta el momento relacionados con las miositis autoinmunes.

Investigar si las miositis autoinmunes definidas por autoanticuerpos presentan patrones histológicos definidos.

Metodología: Para la realización de este Trabajo de Fin de Grado se ha llevado a cabo una revisión bibliográfica de artículos científicos sobre miositis inflamatorias.

La búsqueda de artículos científicos se ha realizado utilizando sobre todo las bases de datos de PubMed y de UpToDate, y se seleccionaron los artículos que trataban sobre miositis autoinmunes, principalmente los que hablaban de sus generalidades, su clínica, sus características histopatológicas y los autoanticuerpos que se han relacionado con esta enfermedad.

3. Introducción

Las miopatías inflamatorias constituyen el grupo más frecuente dentro de las miopatías adquiridas. Se definen por criterios clínicos y por hallazgos en el estudio de la biopsia muscular de necrosis y fenómenos inflamatorios. Algunos de estos cuadros tienen una causa que los justifica, y por eso reciben el nombre de “miositis de causa conocida”. No obstante, existen muchos cuadros más frecuentes de los que en el momento actual solo se conocen algunos aspectos patogénicos, sin que pueda atribuirse su aparición a una causa específica. Este grupo recibe el nombre de “miopatías de causa desconocida o idiopáticas” [1].

3.1 Miopatías inflamatorias de causa conocida

- Miositis víricas: A pesar de que en el curso de muchas infecciones víricas pueden existir mialgias, no pueden ser admitidas como auténticas miositis, ya que no suelen encontrarse los datos histológicos anteriormente mencionados en las muestras de tejido muscular [1].

Una de las escasas excepciones es la constituida por los retrovirus HIV-1 y HTLV-1, en cuya infección sí que se ha demostrado la existencia de polimiositis [1].

- Miositis bacterianas: Son cuadros producidos como consecuencia de la localización de bacterias en el músculo, ya sea a partir de un foco infeccioso próximo o a partir de una diseminación hematógica (formas primarias). Las lesiones pueden ser únicas o múltiples, y en ocasiones existe el antecedente de traumatismo previo. Los músculos más frecuentemente afectados son los cuádriceps, los glúteos y la musculatura axial. En cuanto a la clínica, estos cuadros cursan con dolor intenso, fiebre e impotencia funcional de la musculatura afecta [1].

Las bacterias que pueden dar lugar a una miositis bacteriana son el estreptococo betahemolítico del grupo A (que puede causar una forma especial, denominada *fulminante*), la *miositis estafilocócica* (más propia de países tropicales. En general está localizada y llega a formar un absceso muscular), la *miositis por Clostridium (C. welchii)* (caracterizada por una rápida destrucción de tejido muscular, con gangrena gaseosa), la *miositis tuberculosa* (en la actualidad es muy poco frecuente y afecta a un músculo o grupo muscular cercano a un foco tuberculoso).

Además de estas bacterias, han sido documentados casos de miositis asociadas a infección por *Rickettsia coronii*, *Borrelia burgdorferi* y *Leptospira icterohaemorrhagiae* [1].

- Miositis fúngicas: Son poco frecuentes, en casos de enfermos inmunodeprimidos que desarrollan una candidiasis sistémica, en los que pueden aparecer graves mialgias que traducen la afección debida a hongos. La biopsia muscular permite establecer el diagnóstico etiológico. Ocurre lo mismo con *Cryptococcus neoformans* y *Aspergillus fumigatus* [1].
- Miositis parasitarias: Muchos parásitos pueden localizarse en el músculo estriado y dar lugar a reacciones inflamatorias focales o difusas. Debe sospecharse una miositis parasitaria en enfermos con mialgias difusas, en especial si se acompañan de eosinofilia en sangre periférica o existen antecedentes de consumo de carne de cerdo cruda o poco cocida, o de viajes a zonas con alta prevalencia de enfermedades parasitarias [1].

Algunas de las infecciones parasitarias que pueden dar lugar a una miositis parasitaria son la toxoplasmosis, la sarcocistosis, la tripanosomiasis, la amebiasis, la cisticercosis, la hidatidosis, la triquinosis y la toxocariasis [1].

- Miositis por fármacos: en este caso sucede como en el caso de las miositis víricas, es decir, que el desarrollo de mialgias o la elevación sérica de la creatinina (CK) en un paciente que se encuentra bajo un tratamiento con un fármaco deben sugerir la existencia de miopatía tóxica, pero no de una miositis necesariamente. Las únicas excepciones parecen estar causadas por los siguientes fármacos: estatinas, D-penicilamina, zidobudina y ácido 13-*cis*-retinoico [1].

3.2 Miopatías inflamatorias de causa desconocida o idiopáticas

3.2.1 Concepto y clasificación

Las miopatías idiopáticas inflamatorias (MII) son un grupo heterogéneo de enfermedades musculares adquiridas, que presentan diferentes características clínicas, patológicas e histológicas [2]. Todas ellas presentan una lesión muscular inmunomediada como característica común [3]. Las MII más comunes en la práctica clínica pueden ser clasificadas en cuatro grupos principales: Polimiositis (PM), dermatomiositis (DM), miopatía necrotizante inmunomediada (MNI) y miositis por cuerpos de inclusión (MCI) [2].

A la hora de diagnosticar las miopatías inflamatorias, la biopsia clínica es una herramienta indispensable y específica para establecer el diagnóstico. Aunque todas las miopatías inflamatorias tengan en común la presencia de infiltrados mononucleares y de necrosis de fibras musculares, algunos hallazgos son únicos para cada uno de los tipos de MII que hemos nombrado anteriormente [2].

3.2.2 Epidemiología

La edad de aparición de las MII muestra una distribución bimodal, con un pico entre los 10 y los 14 años y otro entre los 45 y los 65 [1].

En cuanto a la epidemiología de cada uno de los subtipos de MII, la incidencia combinada de DM y de PM se ha estimado en 2/100.000 habitantes al año. Existe una predominancia femenina/masculina de aproximadamente 2 a 1. El pico de incidencia es entre los 40 y los 50 años, aunque puede afectar a cualquier edad [4]. Una excepción es la DM paraneoplásica, que es más frecuente en varones [1]. Se estima el rango de prevalencia de 5 o 22 por 100.000 [4].

En el caso de la MCI, se estima su prevalencia en 5-9 casos por millón de habitantes. Sin embargo, otras estimaciones de prevalencia han llegado a 70 casos por millón de habitantes. Existe una escasez de datos respecto a la incidencia anual; El rango publicado en dos estudios fue de 1 a 7,9 por millón. Debido a la alta incidencia de quejas por debilidad en personas mayores y al inicio insidioso de la debilidad en la MCI, esta enfermedad está frecuentemente mal diagnosticada. No obstante, es la MII adquirida más común en individuos por encima de 50 años [5].

3.2.3 Etiopatogenia

La etiología es desconocida. Hay varias razones que indican que su patogenia es inmunológica: existen fenómenos de inmunología humoral y celular, se han encontrado niveles elevados de citosinas como TNF- α , en un tercio de los casos se ha detectado algún autoanticuerpo circulante, en ocasiones se asocian a enfermedades autoinmunes ya conocidas, y la mayoría de los pacientes responden a tratamiento con fármacos inmunodepresores (en mayor o menor grado y de forma transitoria o definitiva) [1].

En las PM se han detectado fenómenos de citotoxicidad directa pero restringida a la expresión por parte del sarcolema de las células musculares de antígenos de clase I del complejo mayor de histocompatibilidad (MHC) [1].

En las DM se ha visto que existe una disminución del número total de capilares, de la densidad capilar, y se ha demostrado lesión endotelial con depósito de C5b9 (complejo de ataque de membrana). Esta lesión se detecta precozmente incluso en las formas amiotópicas [1].

3.2.4 Cuadro clínico

En estos procesos, el dato clínico más importante lo constituyen las manifestaciones musculares, apareciendo semanas o meses antes del diagnóstico. Estas patologías suelen tener un curso crónico (a excepción de la MNI, que con cierta frecuencia puede

tener un inicio más agudo), pudiendo referirse el inicio de los síntomas hasta varios años atrás, sobre todo en MCI [1].

Cuadro clínico de la polimiositis y la dermatomiositis

La DM y la PM son alteraciones multisistémicas con una amplia variedad de manifestaciones clínicas. La mayor parte de los pacientes presentan debilidad de la musculatura esquelética proximal. En el caso de la DM encontramos varias lesiones cutáneas características, y existe un subtipo en el que los pacientes presentan las manifestaciones cutáneas características de la DM sin presentar manifestaciones musculares. Este subtipo recibe el nombre de DM amiopática [4]. Sin embargo, este término no resulta del todo adecuado, ya que en las muestras musculares de estas DM amiopáticas se encuentran, en mayor o menor grado, datos de afectación muscular [1]. La enfermedad inflamatoria intestinal, la disfagia y la poliartritis también son frecuentes en DM y PM, junto con síntomas constitucionales. El fenómeno de Raynaud está presente en algunos pacientes. Estos pacientes pueden presentar también características que se superponen con otras enfermedades reumáticas sistémicas, como el lupus eritematoso sistémico (LES), y la esclerosis sistémica (SS). Del mismo modo se denominan DM adermatopáticas a aquellas en las que el patrón histopatológico muscular es el que se observa típicamente en las DM, pero no se acompaña de ninguna lesión cutánea [4].

Un tema importante y con difícil solución es ver si el paciente que presenta una miopatía inflamatoria tiene o no una neoplasia asociada. El conjunto de pacientes mayores de 50 años con DM debe ser considerado como población de mayor riesgo de neoplasia asociada. La frecuencia de las neoplasias en estos pacientes varía en función del sexo, siendo las más frecuentes en mujeres las neoplasias de mama, ovario, útero o colon, y pulmón, próstata o colon las más frecuentes en varones. A pesar de que la relación entre la miopatía y el tumor es incierta, su porcentaje de concurrencia es cinco veces mayor que en la población general. En algunos casos, la extirpación del tumor puede mejorar la miopatía inflamatoria. Las maniobras diagnósticas que se recomiendan en esta población de “riesgo” son una anamnesis y exploración cuidadosas, búsqueda de sangre oculta en heces, tacto prostático en varones y exploración ginecológica en la mujer y TC toracoabdominal. En este contexto, la identificación de un autoanticuerpo denominado *anti-p155* o *TIF-1γ* es de gran ayuda ya que su ausencia tiene un elevado valor predictivo negativo [1].

La debilidad muscular es una de las características más comunes de la DM y la PM; más del 90% de los pacientes con PM presentan debilidad muscular. No obstante, las manifestaciones cutáneas a menudo preceden o acompañan a la debilidad, que se encuentra en el momento de la presentación en tan solo un 50 o 60% de los pacientes con DM. En un 25-50% de los pacientes se observan mialgias leves [4].

La distribución de la debilidad muscular es típicamente simétrica y proximal tanto en la DM como en la PM. Los músculos afectados típicamente incluyen el deltoides y los flexores de la cadera. La pérdida de fuerza de los flexores del cuello es común. La

debilidad muscular distal, en los casos en los que está presente, suele ser leve y normalmente no causa una discapacidad funcional significativa. En raras ocasiones los pacientes presentan miositis focal que normalmente, aunque no siempre, progresa a la forma generalizada típica [4].

Los pacientes suelen contar un desarrollo de la debilidad muscular insidioso o subagudo, con empeoramiento gradual en un periodo de varios meses antes de buscar atención médica. Sin embargo, en ocasiones se presenta con un inicio agudo de la debilidad. Los pacientes pueden referir en ocasiones dolor articular e hinchazón, y a veces los pacientes asocian erróneamente la debilidad muscular con la afectación articular [4].

La atrofia muscular no se observa en las primeras fases de la enfermedad, incluso en pacientes con una debilidad muy marcada. No obstante sí que puede verse en enfermedades más severas y evolucionadas [4].

Las lesiones cutáneas existen solo en la DM, aunque las únicas que se consideran patognomónicas son las pápulas de Gottron y el eritema heliótropo. Las pápulas de Gottron son lesiones papuloeritematosas descamativas, localizadas en la cara dorsal de las manos y en las zonas metacarpofalángicas e interfalángicas, mientras que el eritema heliótropo consiste en una lesión edematosa de color violáceo localizada en la zona periorbitaria. Otras lesiones frecuentes pero poco específicas son la hiperplasia cuticular, telangiectasias, eritemas crónicos fotosensibles, lesiones poiquilodérmicas, lesiones edematosas y la aparición de grietas y fisuras en las palmas de las manos, con aparición de infartos subungueales en algunas ocasiones que confieren un aspecto de manos sucias, por lo que reciben el nombre de *manos de mecánico* [1]. Como ya hemos comentado antes, en general las lesiones cutáneas preceden en meses o años a la debilidad muscular, lo que ha promovido el calificativo ya mencionado de DM amiotópicas, en contraposición con las denominadas DM adermatopáticas, que presentan el patrón histopatológico muscular típico de la DM pero sin lesiones cutáneas [1,4].

En el 20% de los pacientes con DM aparecerá afectación pulmonar, que puede variar desde una neumonía intersticial y una fibrosis pulmonar hasta bronquiolitis obliterante y lesión alveolar difusa. A este subgrupo que asocia miositis, artritis no erosiva, enfermedad pulmonar, fenómeno de Raynaud y manos de mecánico se le denomina *síndrome antisintetasa*, ya que en el suero de estos pacientes se detecta el anticuerpo antisintetasa, anti-Jo-1 u otros anticuerpos similares [1].

Cuadro clínico de las miositis por cuerpos de inclusión

La miositis por cuerpos de inclusión suele presentarse con una debilidad de inicio más insidioso. La media de la duración de los síntomas antes del diagnóstico es de alrededor de 5 años. La forma de presentación más común es una debilidad de las piernas lentamente progresiva, con dificultad para levantarse de una silla o con caídas frecuentes. En otros pacientes la primera queja es la debilidad en la fuerza de prensión, y raramente se presenta en forma de disfagia aislada [5]. A diferencia de la

DM, la MCI no se asocia a neoplasias. Sin embargo, sí que ha sido descrita una asociación de la MCI con el síndrome de Sjögren, artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, infección por VIH y trombocitopenia autoinmune [1].

En la exploración física de los pacientes con MCI, los hallazgos característicos son la debilidad en el flexor distal de los dedos, que se encuentra en aproximadamente el 95% de los pacientes, a menudo acompañado de festoneado del compartimento flexor medial del antebrazo. Aunque a menudo es difícil de detectar al inicio del curso de la enfermedad, la debilidad y la atrofia de los músculos cuádriceps se puede ver en la mayoría de los pacientes [5].

Las siguientes características pueden verse también en los pacientes con MCI:

- Comparados con los pacientes con DM y PM, los pacientes con MCI presentan con más frecuencia una afectación muscular distal y asimétrica, y un curso más lentamente progresivo [5].
- Tanto los grupos musculares proximales de la pierna como los distales del brazo están normalmente afectados. La afectación de los flexores de la cadera, de los cuádriceps, los tibiales anteriores con debilidad en la dorsiflexión del tobillo, y de los flexores del antebrazo con debilidad para agarrar objetos son características de la MCI. Pueden estar afectados los músculos faciales, especialmente los implicados en el cierre ocular. Sin embargo, los músculos oculomotores están respetados [5].
- En la MCI pueden existir mialgias acompañando a la debilidad muscular, pero suelen ser leves [5].
- La atrofia muscular progresa en paralelo a la duración y a la severidad de la debilidad, y es mayor de la que se esperaría para el mismo grado de debilidad en la PM. Los reflejos tendinosos también van decreciendo en paralelo al descenso de la fuerza [5].
- La disfagia debida a la afectación del músculo cricofaríngeo ocurre alrededor del 33-50% de los pacientes. En raras ocasiones puede ser la primera queja de la enfermedad, pudiendo preceder en algunas ocasiones el inicio de la debilidad hasta más de 7 años [5].

3.2.5 Diagnóstico y diagnóstico diferencial

Los criterios diagnósticos de la DM son clínico-morfológicos. Los clínicos son: Lesión cutánea típica en los casos de dermatomiositis (eritema heliotropo, pápulas de Gottron), debilidad muscular proximal e inicio subagudo (en semanas o meses) [1].

Los criterios histológicos son: Necrosis (a veces se observan microinfartos), inflamación, atrofia perifascicular y depósito de complejo de ataque de membrana

C5b9 en endotelios. Otros datos que podemos observar en la DM son EMG de naturaleza miopática y CK elevada [1].

Se considera una DM definida en presencia del patrón clínico de debilidad muscular, con las lesiones cutáneas típicas y biopsia muscular en la que se observen los datos ya mencionados. Se considera una DM probable cuando las lesiones cutáneas son atípicas, pero existe evidencia clínica y de laboratorio de miositis y con biopsia muscular compatible. Cuando existe participación cutánea y muscular pero la biopsia no es concluyente, se admite el concepto de DM posible [1].

El diagnóstico de PM es un diagnóstico de exclusión. Deben descartarse otras patologías como distrofias musculares, miopatías tóxicas y metabólicas, miopatías endocrinas, polimialgia reumática y amiotrofia diabética [1].

En el examen histológico debe existir necrosis e inflamación y expresión de antígeno de clase I de MHC, y deben excluirse algunas distrofias musculares que presentan “inflamación” histológica, como es el caso de la fascioescapulohumeral, la deficiencia de disferlina y la de calpaína, ya que en ellas es muy frecuente encontrar fenómenos de necrosis e inflamación [1].

No obstante, se estima que cerca de un tercio de las PM corresponde en realidad a MCI, que podrá ser diagnosticada tras una segunda o tercera biopsia muscular, al objetivar una respuesta desfavorable al tratamiento [1].

El diagnóstico de MCI se establece en función de unos criterios clínicos, como son la duración mayor de seis meses, la lenta progresión de la debilidad con atrofia y afectación precoz del cuádriceps y flexores de los dedos de la mano, y con la presencia de los criterios histológicos ya comentados anteriormente [1].

4. Histopatología de las MII

Para llevar a cabo el diagnóstico de estas patologías, además de la clínica que ha sido mencionada anteriormente, disponemos de tres pruebas complementarias fundamentales para valorar la afectación musculoesquelética: la determinación sérica de enzimas musculares, el electromiograma y la biopsia muscular. Respecto a las determinaciones séricas, en el 95% de las PM/DM la afectación muscular da lugar a elevación de las cifras séricas de las enzimas musculares: creatinofocinasa (CPK), aldolasa, transaminasas y lactatodeshidrogenasa (LDH) [6].

Sin embargo, en este apartado vamos a centrarnos en la histopatología que puede observarse en los diferentes tipos de MII.

El gold standard para clasificar las MII es el análisis morfológico, inmunohistoquímico y inmunopatológico de la biopsia muscular. Los infiltrados de células mononucleares y la necrosis de fibras musculares son características histopatológicas comúnmente compartidas. El típico hallazgo patológico de la PM son células inflamatorias que rodean, invaden y destruyen fibras musculares sanas expresando el antígeno MHC de clase I. La atrofia perifascicular y la microangiopatía apoyan firmemente el diagnóstico de DM. Fibras musculares necróticas distribuidas aleatoriamente en ausencia de infiltrado de células mononucleares representan el son características de la MNI. A su vez, la inflamación del endomisio y la degeneración de fibras musculares son las dos características histopatológicas en la MCI. Por lo tanto, un diagnóstico diferencial correcto requiere un análisis inmunopatológico de la biopsia muscular y tiene implicaciones clínicas importantes en cuanto al enfoque terapéutico [2].

4.1 Histopatología de la polimiositis

El hallazgo patológico típico en la PM es la presencia de células inflamatorias mononucleares que rodean, invaden y destruyen fibras musculares sanas. Estas células

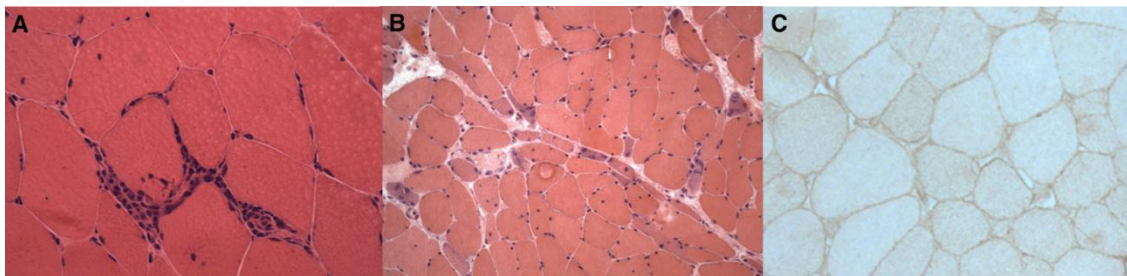


Figura 1 Músculo estriado con polimiositis. Infiltrado inflamatorio linfocitario endomisial.(A). En B, presencia de fibras atróficas, algunas en necrosis y regeneración de forma dispersa. Imagen de estudio inmunohistoquímico frente a HLA-ABC que muestra la expresión en sarcolema y sarcoplasma de casi todas las fibras en C [2].

inflamatorias están constituidas predominantemente por linfocitos T CD8+ citotóxicos junto con un número menor de macrófagos, y unos pocos linfocitos T CD4+. Las fibras

musculares rodeadas por estas células inflamatorias expresan en su sarcolema el complejo mayor de histocompatibilidad (MHC) de clase I, que no es expresado constitutivamente en condiciones normales, pero que está regulado positivamente en la superficie de la mayoría de las fibras musculares en la PM. Además, los linfocitos T CD8+ citotóxicos que invaden las fibras musculares presentan gránulos que contienen moléculas citotóxicas entre las que se incluyen preforina y granzimas. En la PM, los infiltrados de células mononucleares pueden encontrarse también en el perimysio, y más raramente en localizaciones perivasculares [2].

En la biopsia también encontramos anomalías histológicas no específicas, que consisten en una mayor variación en el diámetro de las fibras musculares, fibras musculares necróticas y regenerativas dispersas y un aumento en el tejido conectivo del perimysio y/o endomysio. Si analizamos estos datos en conjunto, sugieren que la citotoxicidad causada por las células inflamatorias juega un papel clave en la patogénesis de la PM. De acuerdo con esta interpretación, los linfocitos T CD8+ expandidos clonalmente invaden las fibras musculares que expresan moléculas MHC de clase I y liberan sus gránulos citotóxicos, lo que ocasiona la necrosis de las fibras musculares [2].

4.2 Histopatología de la dermatomiositis

En la DM, los infiltrados inflamatorios se localizan en regiones perivasculares o entre los septos interfasciculares, y en raras ocasiones en el endomysio. Están compuestos en

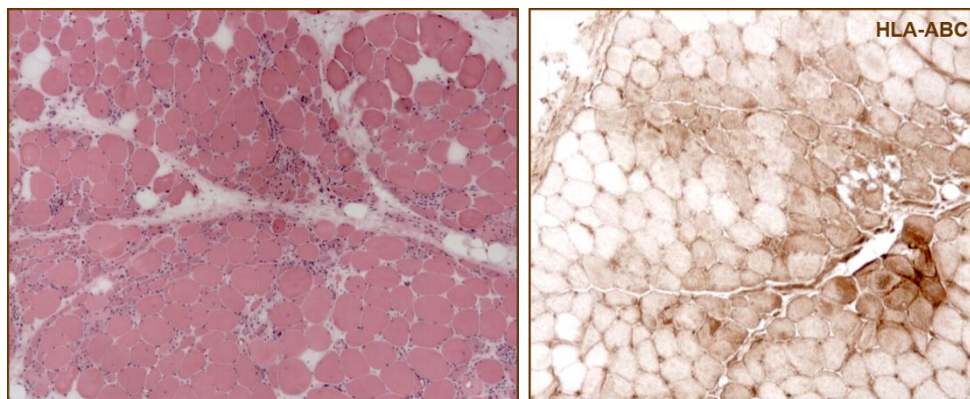


Figura 2. Dermatomiositis. Imagen histológica que muestra el típico patrón de atrofia perifascicular. La imagen de la derecha muestra la expresión de HLA-ABC sarcolémica y sarcoplásmica preferentemente a nivel perifascicular (imagen cortesía de Dra. Terán, HUMV).

gran parte por linfocitos B acompañados de linfocitos T CD4+ colaboradores, macrófagos y células dendríticas plasmacitoides. Los linfocitos T CD8+ y las células NK son más raras. Frecuentemente se observan fibras musculares, aisladas o agrupadas, en diferentes fases de necrosis y/o regeneración. El hallazgo más característico de la DM son fibras atróficas, degenerándose y regenerándose en la periferia de los fascículos. La atrofia perifascicular afecta a ambos tipos de fibras musculares (las de tipo 1 y las de tipo 2), puede afectar de dos a diez capas y sugiere firmemente el diagnóstico de DM, incluso en ausencia de inflamación [2].

Un hallazgo histológico temprano es la afectación de vasos sanguíneos intramusculares. La angiopatía se caracteriza por [2]:

- Depósitos de inmunoglobulinas y complemento, incluyendo el complejo atacante de membrana C5b-C9, en los capilares y vasos de pequeño calibre del endomisio [2].
- Reducción el número de capilares con hiperplasia endotelial y un aumento de la luz de los capilares restantes [2].

Si lo observamos al microscopio electrónico, la única alteración estructural que vemos es la presencia de inclusiones tubuloreticulares entre el citoplasma del endotelio de arteriolas y capilares [2].

Por consiguiente, la DM es principalmente considerada una microangiopatía mediada por complemento, lo que conlleva un desprendimiento capilar, necrosis de fibras musculares y atrofia perifascicular [2].

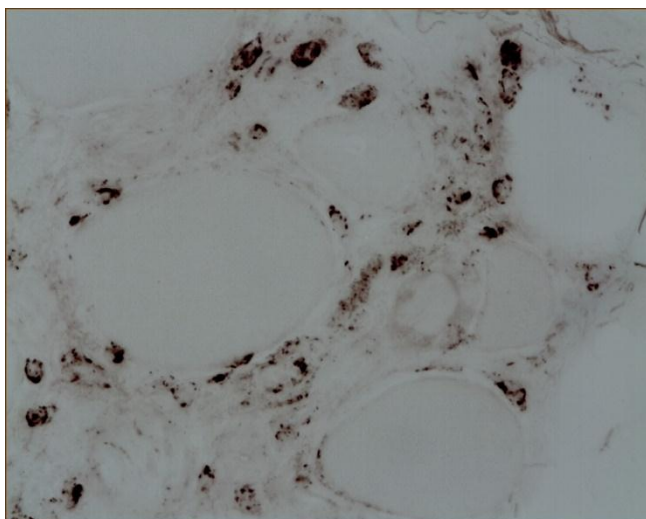


Figura 3. Sección inmunoteñida que pone de manifiesto el depósito de C5b-9 en los capilares en un patrón grnular y en el fondo endomisial (imagen cortesía de Dra. Terán, HUMV).

4.3 Histopatología de la miositis necrotizante inmunomediada

La MNI es una entidad emergente caracterizada por un patrón histológico específico. La histopatología que caracteriza a la MNI es la presencia de fibras musculares necróticas distribuidas aleatoriamente junto con fibras en diferentes fases de regeneración, pero en ausencia o con escasa infiltración de células mononucleares. Las fibras necróticas pueden ser invadidas por macrófagos, que son la célula mononuclear predominante, mientras que los linfocitos T y B están prácticamente ausentes [2].

El antígeno MHC de clase I normalmente no está expresado en el sarcolema de las fibras musculares, y en los casos en los que está presente su expresión es débil y focal. En algunos casos se han reportado depósitos de complejo atacante de membrana en los vasos sanguíneos intramusculares. Por lo tanto, en los casos de MNI la biopsia muscular carece de las típicas características diagnósticas que encontrábamos en la DM y en la PM [2].

La MNI se encuentra en ocasiones asociada a infecciones virales, enfermedades del tejido conectivo, terapia con estatinas y con neoplasias. Aunque la patogénesis de este trastorno sigue siendo desconocida, se han identificado en algunos pacientes autoanticuerpos específicos, lo que sugiere un mecanismo mediado por autoanticuerpos [2].

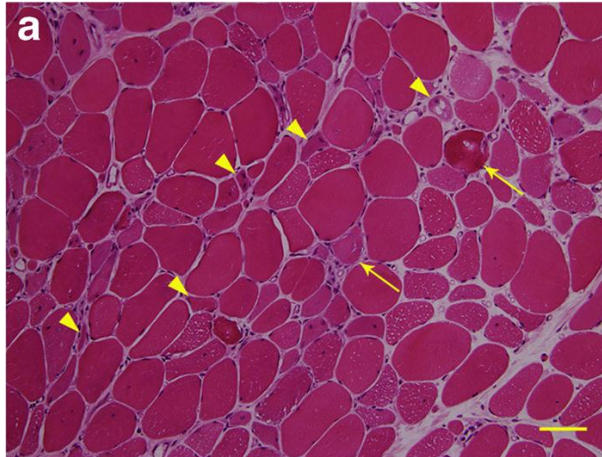


Figura 5. Miopatía necrotizante caracterizada por la presencia de fibras en necrosis (fechas), fibras en regeneración (cabeza de fecha), distribuidas de forma difusa [7].

4.4 Histopatología de la miositis por cuerpos de inclusión

En la MCI, la distribución y el inmunofenotipo de las células inflamatorias es muy similar al que observamos en los casos de PM, que consisten sobre todo en macrófagos y linfocitos T CD8+ que invaden fibras musculares no necróticas que expresan el antígeno MHC de clase I en el sarcolema. Además de la inflamación del endomisio, se encuentran diferentes hallazgos cuando observamos al microscopio óptico biopsias musculares de pacientes que padecen una MCI, entre las que se incluye las siguientes [2]:

- Fibras musculares no necróticas que contienen una o más vacuolas, irregulares y de diferentes tamaños, la mayoría de ellas con depósitos granulares basófilos en los márgenes (rimmed vacuoles) [2].
- Inclusiones citoplasmáticas eosinófilas, normalmente cerca o en el interior de las vacuolas [2].
- Depósitos de amiloide intracelular, únicos o múltiples, normalmente en regiones en las que no hay vacuolas y en más raras ocasiones entre las vacuolas, identificados con la tinción rojo Congo y fluorescencia mejorada [2].
- Anomalías mitocondriales que consisten en un aumento del número de fibras rojas irregulares (fibras musculares que contienen una proliferación mitocondrial excesiva) y fibras citocromo C oxidasa (COX) negativas [2].
- Pequeñas fibras musculares angulares, indicativas de un proceso neurogénico [2].

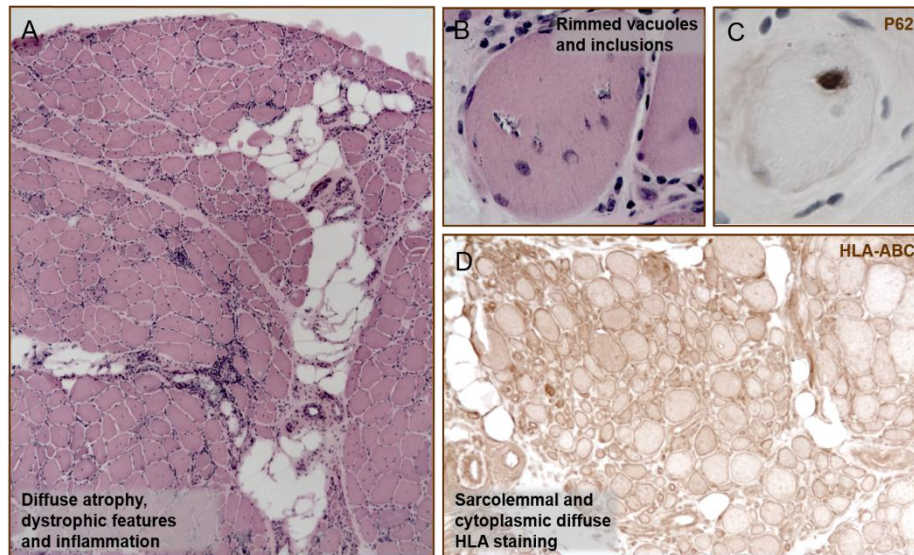


Figura 6. Miositis por cuerpos de inclusión. A muestra una imagen panorámica con fibras atróficas dispersas o pequeños grupos, infiltrado más a nivel linfocitario a nivel endomisial. En B, un detalle de una vacuola ribeteada y en C detección de p62 en un cuerpo de inclusión mediante inmunohistoquímica. HLA-ABC se encuentra expresado en todas las fibras (D) (imagen cortesía de Dra. Terán, HUMV).

Al examinar ultraestructuralmente estas biopsias se han documentado inclusiones de tubulofilamentos, de 12-21 nm en el citoplasma y/o en el núcleo de las fibras musculares, conocidos como filamentos helicoidales emparejados (paired helical filaments o PHFs), depósitos de material amorfo y floculomembranoso y filamentos citoplasmáticos similares al amiloide de 6-10 nm. Además, diversas proteínas se acumulan en las fibras musculares de los pacientes con MCI, incluyendo β amiloide y su molécula precursora, la A β PP, proteína tau fosforilada, ubiquitina, TDP-43, p62 y otras. No obstante, ninguna de estas proteínas puede ser considerada como un marcador específico para el diagnóstico de MCI [2].

Actualmente, la MCI es una alteración muscular compleja, en la que las dos características patológicas son la inflamación del endomisio y la degeneración de fibras musculares, pero no se conoce la contribución de cada una de ellas a la patogénesis de la enfermedad [2].

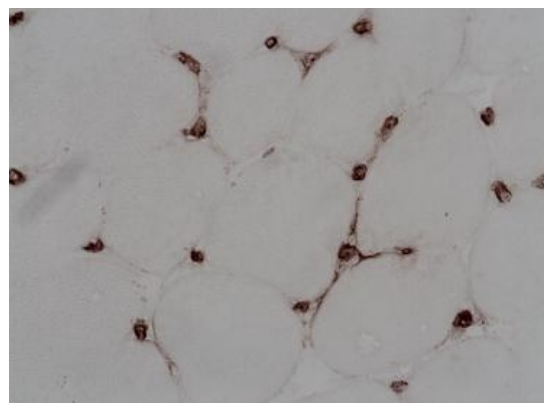


Figura 7. Depósito de C5b-9 en los capilares endomisiales a nivel perifascicular en un caso de dermatomiositis (imagen cortesía de Dra. Terán, HUMV).

5. Autoanticuerpos en las MII

5.1 Clasificación de los autoanticuerpos y métodos de detección

Siguiendo el trabajo de Suzuki S et al. vamos a clasificar los diferentes autoanticuerpos relacionados con las MII en 4 grupos: Autoanticuerpos de la MNI, anticuerpos anti-ARS, autoanticuerpos de la dermatomiositis y otros autoanticuerpos [8].

AUTOANTICUERPO	FUNCIÓN DE LOS AUTOANTÍGENOS DIANA	INMUNOPRECIPITACIÓN DEL ARN	SIGNIFICADO CLÍNICO
Autoanticuerpos de la miositis necrotizante inmunomediada			
Anti-SRP	Traducción de proteínas citoplasmáticas	Detectable	Debilidad y atrofia muscular severas
Anti-HMGCR	Enzima que participa en la biosíntesis de colesterol	Indetectable	Exposición a estatinas
Anticuerpos anti aminoacyl transfer RNA sintetasa			
Anti-Jo-1	Sintetasa de proteínas citoplasmáticas	Detectable	Síndrome antisintetasa (miositis, enfermedad pulmonar intersticial, rash cutáneo, artropatía, fiebre, fenómeno de Raynaud)
Anti-PL-7		Detectable	
Anti-PL-12		Detectable	
Anti-EJ		Detectable	
Anti-OJ		Detectable	
Anti-KS		Detectable	
Autoanticuerpos de la dermatomiositis			
Anti-Mi-2	Transcripción nuclear	Indetectable	Generalmente leve debilidad muscular
Anti-MDA5	Respuesta inmunológica contra infecciones virales	Indetectable	Afectación muscular mínima o ausente
Anti-TIF1γ	Diferenciación celular, carcinogénesis	Indetectable	Asociación con cáncer
Anti-NXP2	Transcripción nuclear, metabolismo del ARN	Indetectable	Comienzo juvenil, calcinosis
Anti-SAE	Modificaciones post traduccionales	Indetectable	Aparición tardía de la miositis
Otros autoanticuerpos			
Anti-U1RNP	Unión de ARN	Detectable	Enfermedad mixta del tejido conectivo
Anti-PM/Scl	Ensamblaje de ribosomas	Indetectable	Síndrome de superposición
Anti-Ku	Regulación de las transcripción de genes	Detectable	Síndrome de superposición
Anti-cN1A	Reparacion y metabolismo ADN	Indetectable	Miositis por cuerpos de inclusión
Anti-mitochondrial	Organela intracelular	Indetectable	Cirrosis biliar primaria

La tabla anterior incluye las características de los autoanticuerpos encontrados en los pacientes con MII [8].

La estructura y la función de los autoantígenos diana han sido aclaradas. Se trata de enzimas intracelulares y factores de regulación necesarios para funciones biológicas importantes implicadas en la replicación, reparación y transcripción de genes, procesamiento del RNA y traducción de proteínas. Estas moléculas no solo se expresan en el músculo esquelético, sino que además se expresan en otros órganos, lo que sugiere que las MII son enfermedades sistémicas inmunomediadas [8].

Muchos autoanticuerpos han sido descubiertos utilizando inmunoprecipitación del RNA, que es un método de detección principal para varios anticuerpos anti-ribonucleoproteínas (RNP), con la ventaja de que presenta una buena sensibilidad y especificidad. Sin embargo, una de las desventajas de la inmunoprecipitación del RNA es que requiere una técnica complicada, por lo que solo se lleva a cabo en un número limitado de instalaciones. Además, la inmunoprecipitación del RNA no es capaz de detectar todos los autoanticuerpos observados en las MII [8].

Varios autoanticuerpos, clásicos o descubiertos recientemente, son detectables utilizando métodos de inmunoprecipitación proteica. Sin embargo estos métodos requieren procedimientos difíciles y extractos celulares radiomarcados. De hecho, otros ensayos de detección convencionales incluyendo los enzyme-linked immunosorbent assays (ELISAs) y los line blot assays utilizando proteína recombinante son ampliamente utilizados. Un line blot comercial (EUROLINE Myositis Profile3, Euroimmun, Lübeck, Alemania) ha sido validado para la confirmación serológica de las MII, y es utilizado en la práctica rutinaria. El line blot es un test serológico adecuado para la evaluación diagnóstica de la enfermedad, y representa una alternativa segura frente a otros procedimientos que requieren más tiempo. Sin embargo, la sensibilidad y la especificidad de los diferentes métodos de detección no han sido evaluadas completamente [8].

Las frecuencias de cada autoanticuerpo entre los pacientes con miopatías inflamatorias han sido informadas por muchos investigadores. No obstante, debemos prestar mucha atención a la hora de interpretar estas frecuencias, ya que la población examinada por los investigadores difiere. Además existen diferencias en los antecedentes étnicos de las poblaciones estudiadas, en relación con HLA's específicos [8].

5.2 Autoanticuerpos de la miositis necrotizante inmunomediada

En 1986, Reeves et al. identificaron los anticuerpos anti-SRP en el suero de pacientes con el diagnóstico clínico de polimiositis. El SRP es un RNP citoplasmático que regula la translocación de proteínas a través de la membrana del retículo endoplásmico durante la síntesis proteica [8].

Desde su introducción hace más de 20 años, las estatinas se han convertido en uno de los medicamentos más extensamente recetados. Se ha probado su eficacia reduciendo

el riesgo cardiovascular y son, por lo general, bien toleradas. Sin embargo, es evidente que los efectos adversos relacionados con el músculo esquelético asociados a las estatinas son un problema mayor del que parecía en sus ensayos de licencia originales [9]. Las estatinas disminuyen los niveles de colesterol inhibiendo específicamente HMGCR, una enzima clave en el proceso de síntesis de colesterol. Las estatinas se han asociado a efectos miotóxicos entre los que se encuentran mialgias, elevación de la creatinquinasa y de las transaminasas en sangre, y debilidad muscular. Estos síntomas muchas veces desaparecen tras suspender el tratamiento con estatinas. Sin embargo, hay pacientes en los que estos síntomas musculares no mejoran tras cesar el tratamiento, y los síntomas progresan a una miopatía inflamatoria, requiriendo terapia inmunosupresora. En 2011, Mammen et al. identificaron autoanticuerpos para HMGCR en pacientes con miopatía inducida por estatinas [8,9].

Se encontraron anticuerpos anti-SRP y anti-HMGCR en el 39% y 26% de los pacientes con MNI respectivamente. Estos dos autoanticuerpos son mutuamente excluyentes, a pesar de que en raras ocasiones se hayan observado pacientes seropositivos para los dos al mismo tiempo. El genotipado de HLA-DRB1 reveló la asociación entre los autoanticuerpos anti-SRP y DRB1*08:03, y la relación entre los autoanticuerpos anti-HMGCR y DRB1*11:01 [8]. Suzuki S et al. dicen en su artículo “Integrated Diagnosis Project for Inflammatory Myopathies: An association between autoantibodies and muscle pathology” que es posible que la presentación del péptido derivado de SRP por DRB1*08:03 y del péptido derivado de HMGCR por DRB1*11:01 son las dos vías principales de la autoinmunidad de la MNI [8,10]. DRB1*08:03 se detecta más frecuentemente en la población de Japón que en la europea o americana (7,7% frente a 0,2%). Se ha visto que la MNI es la forma de MII más frecuente en la población japonesa. La distribución de DRB1*08:03 parece estar relacionada con esta prevalencia de MNI en Japón. Por otro lado, DRB1*11:01 se detecta con más frecuencia en europeos y en americanos comparado con los japoneses (5,6% frente a 2,5%). Esta tendencia es también observada en la población afroamericana, por lo que es razonable concluir que la asociación entre DRB1*11:01 y la MNI es común en varias poblaciones [10].

Existen dos métodos para la detección de anticuerpos anti-SRP: inmunoprecipitación RNA y un inmunoensayo utilizando una proteína de 54 kDa de SRP. Aunque se conoce que el autoanticuerpo reconoce normalmente la subunidad 54-kDa del complejo SRP, el papel en la patogenia de este autoanticuerpo es poco conocida. Dado que los epítomos de los autoanticuerpos anti-SRP se localizan también en otras subunidades del complejo SRP, el método del que estamos hablando tiene un riesgo potencial de dar resultados falsos negativos. Las observaciones de que los títulos de anti-SRP se correlacionan con los niveles de creatinquinasa sérica implican de forma indirecta que existe una relación patogénica de la enfermedad con el SRP. Además, los anticuerpos anti-SRP no se detectan en otras enfermedades del músculo como las distrofias musculares, lo que sugiere que pueda tener utilidad en la realización del diagnóstico diferencial entre varias miopatías [8].

La ELISA es el método estándar para la detección de anticuerpos anti-HMGCR, con una buena sensibilidad y especificidad. El anticuerpo anti-HMGCR se detecta específicamente en pacientes con MNI, y no en otros que padecen dermatomiositis,

polimiositis o miositis por cuerpos de inclusión. Por otro lado, este autoanticuerpo no se encuentra en la mayoría de los casos de miopatías inducidas por estatinas y que se autolimitan, lo que sugiere una muy buena especificidad para la MNI. Los títulos de este autoanticuerpo se correlacionan con la actividad de la enfermedad [8]. Por otro lado, se ha detectado un nuevo patrón distintivo de inmunofluorescencia indirecta, observado en tejidos de ratas, y que está claramente asociado con la positividad para el anticuerpo anti-HMGCR [8, 11]. Este patrón de inmunofluorescencia ha recibido el nombre de HALIP. La ausencia de este patrón en pacientes con otras enfermedades autoinmunes o en los controles expuestos a estatinas indica que los resultados de HALIP identifican a los pacientes con miositis asociada a HMGCR, con unos resultados comparables a los de la medición por ELISA de los autoanticuerpos anti-HMGCR [11].

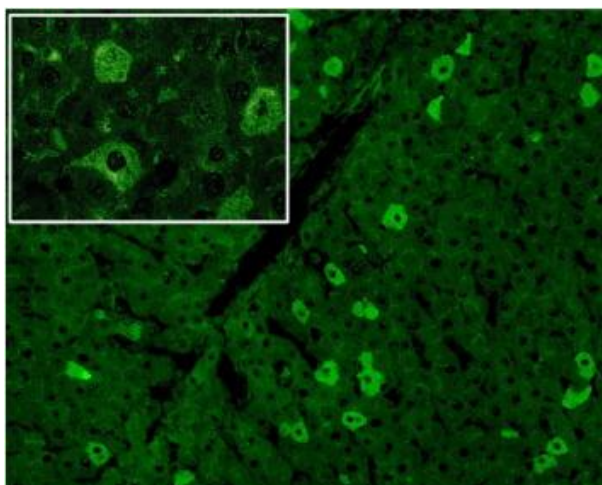


Figura 8. Tinción HALIP. Inmunofluorescencia indirecta en la criosección de hígado de ratón. La imagen se obtuvo con un microscopio confocal espectral FV1000 (Olympus). Observe la clara tinción citoplásmica en distintos hepatocitos, con una textura granular en el recuadro (ampliación original $\times 200$ en la imagen principal y $\times 1000$ en el recuadro) [11].

Las características clínicas son compartidas entre los pacientes con MNI SRP-positivo y los HMGCR-positivo. La MNI asociada a estos autoanticuerpos afecta a individuos de diferentes edades, con un predominio femenino. Se ha visto que no solo los adultos pueden presentar los anticuerpos anti-SRP y anti-HMGCR, sino que también aparecen en formas juveniles de MNI. La progresión crónica de la debilidad durante 12 meses, imitando distrofias musculares, se observa en ambos subtipos. Sin embargo, la debilidad severa de músculos distales, debilidad de los músculos del cuello, disfagia y atrofia muscular se observan más frecuentemente en pacientes que presentan anticuerpos anti-SRP que en aquellos que presentan anticuerpos anti-HMGCR [8].

En el estudio de Suzuki S et al. del que hablamos anteriormente observaron que el 63% del grupo de pacientes que presentaba anticuerpos anti-SRP presentó debilidad severa de la musculatura distal, con un grado menor o igual a 3/5 evaluado por la fuerza muscular manual (escala del Medical Research Council). La atrofia muscular en los músculos del tronco puede llevar a un diagnóstico erróneo de una distrofia muscular facioescapulohumeral. La frecuencia de manifestaciones extramusculares fue relativamente baja en pacientes con MNI. Los niveles séricos de creatinquinasa de estos pacientes suelen estar marcadamente elevados, muchas veces con valores superiores a 1000 IU/L. Estos valores son más altos que los presentados por pacientes

que padecen otras MII. En el estudio de Suzuki S et al. no se encontraron diferencias en los niveles séricos de creatinquinasa entre los dos autoanticuerpos [8].

Los pacientes con anticuerpos anti-SRP son tratados con terapia corticosteroide, la mayoría a 1 mg/kg. En el estudio de Suzuki S et al. el 77% de los pacientes SRP positivos necesitaron inmunoterapia adicional, incluyendo inmunoglobulina intravenosa, metilprednisolona intravenosa, terapia con pulsos de corticoides, tacrolimus, metotrexato, azatioprina, ciclosporina, ciclofosfamida intravenosa o recambios plasmáticos. Más de la mitad de los pacientes SRP positivos son refractarios a varios regímenes de inmunoterapia [8].

La inmunoterapia consigue una disminución de los niveles séricos de creatinquinasa de los pacientes, pero la recuperación de la fuerza muscular no es completa. Estos pacientes requieren inmunoterapia a largo plazo, y sufren sus efectos secundarios. Aunque no hay una comparación precisa entre las respuestas a los tratamientos de los pacientes SRP positivos y los HMGCR positivos, parece ser que los pacientes que presentan anticuerpos anti-HMGCR responden mejor a la inmunoterapia que los que presentan anticuerpos anti-SRP [8].

En la siguiente tabla se recogen las características clínicas de los dos subtipos de miopatía necrotizante inmunomediada [8].

	Anti-SRP	Anti-HMGCR
Frecuencia	39%	26%
HLA	DRB1*08:03	DRB1*11:01
Exposición a estatinas	<5%	18%
Edad de comienzo ≤ 15 años	8%	4%
Progresión crónica	25%	25%
Debilidad muscular de cuello y extremidades	Severa	Moderada
Disfagia	Severa	Moderada
Atrofia muscular	Importante	Leve
Síntomas extramusculares	Infrecuente	Infrecuente
Creatinquinasa	>1000 IU/L	>1000 IU/L
Respuesta al tratamiento	Desfavorable	Favorable

5.3 Anticuerpos anti-aminoacil transfer RNA sintetasa

Las aminoacil-tRNA sintetasas catalizan la unión ATP dependiente de un aminoácido a su tRNA durante la síntesis proteica [12]. Se han descrito seis autoanticuerpos principales que reaccionan con diferentes ARS: anti-Jo-1 (anti-histidil tRNA sintetasa), anti-PL-7 (anti-treonil tRNA sintetasa), anti-PL-12 (anti-alanil tRNA sintetasa), anti-EJ (anti-glicil tRNA sintetasa), anti-OJ (anti-isoleucil tRNA sintetasa) y anti-KS (anti-asparaginil tRNA sintetasa) [8, 12]. Dentro de los anticuerpos específicos de las

miositis, los anticuerpos anti-ARS son los anticuerpos más comúnmente encontrados, pudiendo ser detectados en el 25-35% de los pacientes [12]. Los pacientes con ARS positivo presentan una enfermedad llamada “síndrome antisintetasa”, con manifestaciones clínicas similares que ya hemos comentado anteriormente, entre las que se incluyen miositis, enfermedad pulmonar intersticial, artropatía, manos de mecánico, fiebre y fenómeno de Raynaud [4,8].

Los autoanticuerpos anti-ARS se identifican independientemente mediante varios métodos como ELISAs y line blot assays. Con el fin de detectar diferentes anticuerpos anti-ARS al mismo tiempo y rápidamente, Nakashima et al. desarrollaron una ELISA combinada utilizando una mezcla de antígenos diferentes al OJ. Dado que la confirmación estructural del complejo es necesaria para el reconocimiento del anti-OJ, puede resultar difícil detectar este autoanticuerpo utilizando ensayos convencionales. Sin embargo, dado que en pacientes con miopatías inflamatorias se estudia preferentemente el anticuerpo anti-Jo-1, existe un retraso en el diagnóstico de pacientes que presentan otros autoanticuerpos anti-ARS diferentes a este [8]. En un estudio que investigaba las diferencias entre pacientes que presentaban anticuerpos anti-Jo-1 y los que no lo presentaban, se observó que el porcentaje de fallecimientos era mayor en el grupo de pacientes que no presentaba anticuerpos anti-Jo-1 (30% en el grupo de pacientes que presentaba anti-Jo-1 frente a 38% en el grupo de pacientes que no lo presentaba). De todos los pacientes estudiados en este estudio (202), el 6% (12 pacientes) recibió un trasplante pulmonar, 7 con anticuerpos anti-Jo-1 y 5 sin estos anticuerpos, a una edad media de 52 y 57 años respectivamente. A su vez, en este estudio se observó que la mediana del tiempo de supervivencia acumulado fue mayor en los pacientes que presentaban anticuerpos anti-Jo-1 que en los que no lo presentaban (15,1 años frente a 9,1 años, respectivamente). Se obtuvieron resultados similares para la mediana de supervivencia sin eventos desde el momento del diagnóstico, con una mediana de 15 años para los pacientes que presentan anti-Jo-1 frente a 8 años en pacientes que no lo presentan. Entre los pacientes que fallecieron, la mediana del tiempo desde el diagnóstico hasta el fallecimiento fue significativamente mayor en los pacientes en los que se detectaba el autoanticuerpo, siendo de 6 años en los que presentaban anti-Jo-1 (rango intercuartílico 2,42-10,26) frente a 3 años en los que no lo presentaban (rango intercuartílico 1,50-7,44) [13].

Aun no se conocen las diferencias entre los síntomas musculares para cada autoanticuerpo anti-ARS. En ciertos estudios se ha postulado que los pacientes con anticuerpos anti-PL-7 presentan niveles séricos de enzimas musculares menores comparados con pacientes con anti-Jo-1, además de una debilidad más leve. Otros estudios mostraron que los pacientes con anticuerpos anti-PL-7 o anti-PL-12 presentaron enfermedad pulmonar intersticial en lugar de miositis [8].

5.4 Autoanticuerpos de la dermatomiositis

Los anticuerpos anti-Mi-2 se han asociado con las lesiones dérmicas características de la dermatomiositis. El Mi-2 es una ATPasa que regula la transcripción. En general, los pacientes que presentan dermatomiositis con anticuerpos anti-Mi-2 tienen un mejor

pronóstico, mayor respuesta al tratamiento con esteroides y menor incidencia de cáncer comparado con otros pacientes con dermatomiositis, aunque es necesario investigar más al respecto [8].

En 2009 se identificó el autoantígeno CADM-140, que posteriormente recibiría el nombre de MDA5. El MDA5 es una helicasa citoplasmática ARN específica que reconoce virus de ARN monocatenario. Los anticuerpos anti-MDA5 se asocian con una afectación muscular mínima o nula, aunque en raras ocasiones pueda verse un infarto muscular [8].

La enfermedad pulmonar intersticial es rápidamente progresiva, especialmente en pacientes asiáticos, por lo que es necesaria una inmunoterapia rápida e intensa, ya que se trata de una enfermedad potencialmente mortal [8]. Un estudio investigó la utilización del anticuerpo anti-MDA5 en la predicción del desarrollo de una enfermedad pulmonar intersticial rápidamente progresiva en pacientes con polimiositis y dermatomiositis. Para ello se estudiaron 64 pacientes de China que padecían PM o DM. En estos pacientes, el anticuerpo anti-MDA5 fue detectado en 26 pacientes con DM clásica o DM amiopática. Comparando estos pacientes con los que no presentan el autoanticuerpo, los que sí los presentaron mostraron una mayor prevalencia de enfermedad pulmonar intersticial rápidamente progresiva. En este estudio se analizaron también los resultados obtenidos en otros estudios. De estos se derivaron 233 pacientes con anti-MDA5, y se vio una mayor frecuencia de DM amiopática en pacientes japoneses que en el resto (74,7% frente a 39,2%). Además, en este estudio se observó que la sensibilidad y la especificidad del anticuerpo anti-MDA5 para la enfermedad pulmonar intersticial rápidamente progresiva fue del 77% (intervalo de confianza al 95%= 64-87%) y 86% (intervalo de confianza 95%=79-90%), respectivamente. La conclusión de este estudio fue que la detección del anticuerpo anti-MDA5 es una herramienta valiosa para identificar pacientes con DM y un riesgo elevado para el desarrollo de una enfermedad pulmonar intersticial rápidamente progresiva. Sin embargo, la distribución de pacientes con DM clásica y con DM amiopática que presentan este anticuerpo varía entre los grupos étnicos [14].

En 2006, Targoff et al. descubrieron un nuevo autoanticuerpo relacionado con la dermatomiositis asociada a neoplasia, posteriormente identificado como TIF1-γ. TIF1-γ desempeña un papel importante en varias funciones y vías celulares claves, especialmente en la carcinogénesis, suprimiendo la señalización de factores de crecimiento tumoral y favoreciendo el crecimiento y la diferenciación celular [8,15]. Aunque no se conocen los niveles de expresión de TIF1-γ en diversos tumores y miositis, es interesante que los autoanticuerpos anti-TIF1-γ se generan durante respuestas antitumorales. Los anticuerpos anti-TIF1-γ tienen dos subconjuntos distintos: los pacientes adultos con cáncer y los pacientes jóvenes sin cáncer. Las neoplasias se descubren normalmente antes del comienzo de la miositis. Hida et al. observaron que la atrofia perifascicular se encuentra más frecuentemente en los pacientes con anti-TIF1-γ que en los que no lo presentan [8]. En un estudio de Labrador-Horrillo et al. se indica que la identificación de este autoanticuerpo puede realizarse en el entorno de un laboratorio estándar, con una posible aplicación en la práctica clínica para el cribado del cáncer en pacientes adultos con DM [15].

En 2009, se identificaron autoanticuerpos contra NXP2 en un estudio de cohortes sobre dermatomiositis juvenil. NXP2 tiene dominios de unión nuclear, de unión a ARN y de doble espiral, que están estructuralmente separados, lo que podría indicar un papel de NXP2 en diversas funciones nucleares, incluyendo la regulación del metabolismo transcripcional y del ARN. El anticuerpo anti-NXP2 fue conocido inicialmente como un marcador serológico en pacientes con dermatomiositis juvenil y calcinosis cutánea. Por otra parte, estos anticuerpos anti-NXP2 también se detectaban en pacientes adultos con debilidad muscular y cáncer [8]. En un estudio realizado por Ichimura et al. se recogieron datos clínicos y muestras de suero de 507 pacientes japoneses con MII (445 con DM y 62 con PM). Como control se escogieron a 11 pacientes con DM juvenil, 108 con lupus eritematoso sistémico, 433 con esclerosis sistémica y 124 con fibrosis pulmonar idiopática. Los resultados fueron que 7 pacientes (1,6%) con DM y uno (1,6%) con PM fueron positivos para el anticuerpo anti-NXP2. Ninguno de los controles fue positivo para este anticuerpo, a excepción de 2 pacientes con DM juvenil. De los 7 pacientes que fueron positivos para este anticuerpo, 3 fueron diagnosticados de tumores malignos en los 3 primeros años desde el diagnóstico de la MII. Otro paciente con DM presentaba un cáncer metastásico en el momento del diagnóstico. Además, todos estos carcinomas se encontraban en estadios avanzados (estadio IIIb-IV). Por esto, este estudio concluyó que el anticuerpo anti NXP2 se encuentra en pacientes adultos con MII, y menos frecuentemente en pacientes con MII juveniles. Por otro lado, parece ser que el anticuerpo NXP2 puede estar relacionado con MII asociada a neoplasia en pacientes adultos [16].

En el año 2007 se descubrieron los anticuerpos anti-SAE, tras lo cual se realizó un gran estudio de cohortes en Reino Unido con el fin de investigar sus características clínicas. SAE, compuesto por dos subunidades, participa en la modificación postraduccional de varias proteínas en un proceso que se denomina sumoilación. Los anticuerpos anti-SAE son importantes marcadores pronósticos en pacientes con dermatomiositis, ya que la mayoría de los pacientes SAE positivos presentan inicialmente lesiones cutáneas y generalmente desarrollan miositis con disfagia [8].

5.5 Otros autoanticuerpos

Los anticuerpos anti-U1RNP, anti PM/Scl y anti-Ku son detectables en los síndromes de solapamiento y enfermedad mixta del tejido conectivo [8]. El término “enfermedad mixta del tejido conectivo” hace referencia a una enfermedad sistémica autoinmune que se define por el solapamiento de características de al menos dos enfermedades sistémicas, entre las que se incluyen el lupus eritematoso sistémico, la esclerosis sistémica, la polimiositis/dermatomiositis y la artritis reumatoide [17]. La presencia de anticuerpos contra U1RNP se considera un marcador serológico de enfermedad mixta de tejido conectivo (EMTC). En modelos animales, la inmunización con U1RNP dio lugar a unas características similares a las de la EMTC, lo que sugiere que la exposición a U1RNP en un contexto de susceptibilidad es el factor clave para inducir autoinmunidad y afectación de órgano diana compatible con EMTC [8].

En 1977, los anticuerpos anti-PM/Scl fueron descritos por Wolfe et al. en el suero de pacientes con síndrome de solapamiento. El complejo PM/Scl está formado por más de 16 proteínas y se localiza principalmente en el nucléolo de la célula. El conocimiento del complejo PM/Scl ha crecido con el descubrimiento de que su estructura es homóloga al exoma de la levadura, con funciones en la degradación y procesamiento del ARN, incluyendo el ensamblaje de ribosomas. Se ha establecido la detección del anticuerpo anti-PM/Scl con un nuevo ELISA utilizando el péptido sintético PM-1 α [8].

Los anticuerpos anti-Ku fueron descubiertos por Mimori et al. en 1986. Ku presenta un complejo heterodímero de dos subunidades que se une al ADN libre terminal. El complejo Ku desempeña un papel clave en la reparación del ADN, y está implicado en la regulación de muchos procesos celulares como la recombinación de los genes de las inmunoglobulinas, la protección de los telómeros y la regulación de la transcripción de genes [8].

La visión general es que la patogénesis de la MCI tiene un componente degenerativo y un componente inmunitario. Con respecto a los antecedentes de infecciones, en una cohorte japonesa se vio que había un número elevado de pacientes con MCI y anticuerpos anti-VHC comparado con pacientes con polimiositis (28% frente a 4,5%) y con la población general. En el año 2013, dos grupos identificaron independientemente autoanticuerpos contra la 5'-nucleotidasa citosólica 1A (cN1A) en pacientes con MCI. La cN1A cataliza la hidrólisis de nucleótido a nucleósido, y está involucrada en muchas funciones, entre las que se encuentra la regulación de los desoxinucleótidos formados durante la degradación de los ácidos nucleicos. Además, parece que la cN1A participa en la reparación y metabolismo del ADN. Se esperaba que el anticuerpo anti-cN1A fuera un nuevo biomarcador serológico para el diagnóstico temprano de la MCI [8]. Sin embargo, Herbert et al. llevaron a cabo un estudio en el que se vio que los anticuerpos dirigidos contra el epítipo mayor del cN1A son frecuentes en pacientes con MCI (37%), pero también se observan en otras enfermedades autoinmunes, concretamente en el síndrome de Sjögren (36%) y en el lupus eritematoso sistémico (20%) [18].

Los anticuerpos anti-mitocondriales (AMA), los marcadores característicos de la cirrosis biliar primaria (CBP), han sido detectados en la mayoría de los pacientes con esta enfermedad. Sin embargo, la prevalencia de estos anticuerpos en las MII, así como su significado clínico e histopatológico no han sido aclarados. En un estudio se recogieron sueros de 212 pacientes con MII, y se analizó para determinar la presencia de anticuerpos anti-mitocondriales en ellos. Además, se analizaron las características clínicas e histopatológicas de los pacientes con anticuerpos anti-mitocondriales, y se compararon estadísticamente con pacientes que no presentaban este anticuerpo. Se detectó el autoanticuerpo en 24 pacientes (11,3%), de los cuales 7 presentaban cirrosis biliar primaria. 13 pacientes presentaron una enfermedad de curso crónico, de una duración de más de 12 meses antes de que fuesen diagnosticados. De estos 13 pacientes, 6 no presentaban debilidad muscular, pero en todos ellos se observó atrofia muscular como presentación inicial. El análisis estadístico mostró un curso crónico de la enfermedad, afectación cardíaca y atrofia muscular, y las características histopatológicas de cambios miopáticos crónicos e inflamación granulomatosa. Estas características fueron significativamente más frecuentes en pacientes que presentaban

anticuerpos anti-mitocondriales que en aquellos que no los presentaban. No se encontraron diferencias en cuanto a la presencia o ausencia de cirrosis biliar primaria, a excepción de la afectación cardíaca, que fue más frecuente en pacientes que presentaban CBP. Este estudio observó que las MII asociadas a anticuerpos anti-mitocondriales se encontraban con más frecuencia en pacientes con características clínicas de una enfermedad de curso crónico, atrofia muscular y afectación cardiopulmonar, y con características histopatológicas de inflamación granulomatosa. Además sugiere que las MII asociadas a anticuerpos anti-mitocondriales forman un subgrupo dentro de la enfermedad [19].

5.6 Expectativas futuras

Los mecanismos patológicos de los autoanticuerpos en las miopatías inflamatorias no han sido aclarados completamente. Esto está en claro contraste con la evidencia de autoinmunidad de la miastenia gravis. Desde el punto de vista de los perfiles de autoanticuerpos, la patogénesis de las MII parece ser más complicada que la de la miastenia gravis. Para establecer el mecanismo patogénico del espectro de las MII, es muy importante investigar más la estructura y la función de las moléculas diana y determinar cuáles de los autoanticuerpos pueden tener por ellos mismos un papel importante en la patogénesis [8].

El concepto de los autoanticuerpos en las MII se ha ido extendiendo. Primero, las MII fueron consideradas como un componente del espectro de la neuromielitis óptica, definido por anticuerpos anti-acuaporina 4. La entidad de la miositis anti-acuaporina 4 positiva extiende el espectro de las neuromielitis ópticas más allá del sistema nervioso central [8]. En segundo lugar, mutaciones en el gen que codifica el dominio 1 del “four-and-a-half LIM” (FHL1) son un factor causal de varias miopatías hereditarias ligadas al cromosoma X [8, 20]. En un estudio se demostró que hay pacientes con MII que desarrollan autoinmunidad contra FHL1. Los anticuerpos anti-FHL1 se detectaron en el 25% de los pacientes, mientras que la gran mayoría de los pacientes que padecían otras enfermedades autoinmunes o distrofias musculares fueron negativos para este autoanticuerpo. Además, la presencia de anti-FHL1 predice atrofia muscular, disfagia, importante daño de fibras musculares y vasculitis. Por otro lado, la inmunización de ratones con FHL1 agravó su debilidad muscular e incrementó su mortalidad. Por esto, el estudio concluyó que el FHL1 parece estar involucrado en la patogénesis de las MII, y que la determinación del autoanticuerpo anti-FHL1 en sangre periférica podría tener una prometedora utilidad como biomarcador a la hora de identificar un nuevo subtipo de MII severa [20]. En tercer lugar, los autoanticuerpos contra cortactina, una proteína que se une a la actina y que promueve el ensamblado de esta, fueron positivos en pacientes con miopatías inflamatorias [8]. En un estudio llevado a cabo por Labrador-Horrillo et al. se detectaron anticuerpos anti-cortactina en el 20% de los pacientes con polimiositis, en el 7,6% de los pacientes con dermatomiositis, en el 26% de los pacientes con MNI, y en ninguno de los pacientes MCI [21]. Resulta interesante el hecho de que los anticuerpos anti-cortactina también se detectan en pacientes con miastenia gravis [8].

Suzuki et al. sugirieron que los niveles en plasma de IP-10 (CXCL10) pueden predecir la etiología inflamatoria en enfermedades musculares con una gran sensibilidad y especificidad (91% y 90% respectivamente). Se deben desarrollar técnicas diagnósticas menos invasivas que la biopsia muscular, tales como la medición de autoanticuerpos y de los niveles de IP-10, y pruebas de imagen de músculo esquelético [8].

6. Conclusión

Las miositis autoinmunes constituyen un grupo heterogéneo de enfermedades para las que aún no se han aclarado los mecanismos patogénicos. Cuanto más se investiga más se conoce sobre estas enfermedades, y se está observando que dentro de cada uno de los grupos existe lo que podrían ser diferentes subtipos, con unas características clínicas propias.

Hemos visto que las características histopatológicas de una biopsia muscular son esenciales a la hora de realizar el diagnóstico de las MII. Existen unos hallazgos que son compartidos por diferentes tipos de miositis autoinmunes, como la necrosis de fibras musculares o la presencia de infiltrados de células mononucleares. Sin embargo, cada uno de los diferentes grupos de MII presenta unas características propias, que son las que las diferencian de las demás y, por lo tanto, las que nos ayudan a realizar el diagnóstico.

Cada vez se conocen más autoanticuerpos relacionados con las MII. Estos autoanticuerpos pueden resultar útiles a la hora de definir los diferentes síndromes clínicos de los pacientes y, en algunos casos, pueden predecir el curso de la enfermedad o la respuesta al tratamiento, lo que permite realizar un diagnóstico correcto y administrar una terapia adecuada. Sin embargo, es necesario poner a disposición de la práctica clínica rutinaria de hospitales no especializados las técnicas de detección de autoanticuerpos con el fin de caracterizar más casos, clasificarlos y sacar conclusiones sobre su patogenia. Además se precisa continuar investigando con el fin de descubrir nuevos autoanticuerpos que nos permitan afinar cada vez más el diagnóstico.

7. Agradecimientos

Me gustaría aprovechar este apartado para expresar mi más sincero agradecimiento a mi familia, a mis compañeros y amigos de clase, y sobre todo a mi directora, Nuria Terán, por el apoyo y la ayuda que me han prestado a lo largo de la realización de este trabajo.

8. Bibliografía

1. Grau Junyent J.M^a, et al. Enfermedades Musculares. En: Rozman C, director. Farreras-Rozman: Medicina Interna (Volumen II). 18^a edición. Barcelona; 2016. Páginas 1483-1495.
2. Vattermi G, et al. Muscle biopsy features of idiopathic inflammatory myopathies and differential diagnosis. *Autoimmun Highlights*. 2014; 5 (3):77-85.
3. Greenberg S. Pathogenesis of inflammatory myopathies. Post TW, ed. UpToDate. Waltham, MA: UpToDate Inc. <http://www.uptodate.com> (Accessed on February 09, 2018).
4. Miller M, et al. Clinical manifestations of dermatomyositis and polymyositis in adults. Post TW, ed. UpToDate. Waltham, MA: UpToDate Inc. <http://www.uptodate.com> (Accessed on January 30, 2018).
5. Miller M, et al. Clinical manifestations and diagnosis of inclusion body myositis. Post TW, ed. UpToDate. Waltham, MA: UpToDate Inc. <http://www.uptodate.com> (Accessed on February 09, 2018.)
6. González Crespo M R. Miopatías inflamatorias idiopáticas. *Rev Clin Esp*. 2002; 202 (9): 500-508.
7. Nichols L, et al. An Unusual Case of Statin-Induced Myopathy: Anti HMGCoA Necrotizing Autoimmune Myopathy. *J Gen Intern Med*. 2015; 30 (12): 1879-1883.
8. Suzuki S, et al. Integrated Diagnosis Project for Inflammatory Myopathies: An association between autoantibodies and muscle pathology. *Autoimmun Rev*. 2017; 16 (7): 693-700.
9. Hamann P et al. Statin-induced necrotizing myositis – A discrete autoimmune entity within the “statin-induced myopathy spectrum”. *Autoimmun Rev*. 2013; 12 (12): 1177-1181.
10. Ohnuki Y et al. HLA-DRB1 alleles in immune-mediated necrotizing myopathy. *Neurology*. 2016; 87: 1954-1955.
11. Alvarado-Cárdenas M et al. Statin-associated autoimmune myopathy: A distinct new IFL pattern can increase the rate of HMGCR antibody detection by clinical laboratories. *Autoimmun Rev*. 2016; 15: 1161-1166.
12. Mahler M et al. Idiopathic Inflammatory Myopathies and the Anti-Synthetase Syndrome: A Comprehensive Review. *Autoimmun Rev*. 2014; 13: 367-371.
13. Aggarwal R et al. Patients with non-Jo-1 anti tRNA-synthetase autoantibodies have worse survival than Jo-1 positive patients. *Ann Rheum Dis*. 2014; 73 (1): 227-232.
14. Chen Z et al. Utility of Anti-Melanoma Differentiation-Associated Gene 5 Antibody Measurement in Identifying Patients With Dermatomyositis and a High Risk for Developing Rapidly Progressive Interstitial Lung Disease: A review of the Literature and a Meta-Analysis. *Arthritis Care Res*. 2013; 65 (8): 1316-1324.
15. Labrador-Horrillo M et al. Anti-TIF1γ antibodies (anti-p155) in adult patients with dermatomyositis: comparison of different diagnosis assays. *Ann Rheum Dis*. 2012; 71: 993-996.
16. Ichimura Y et al. Anti-NXP2 autoantibodies in adult patients with idiopathic inflammatory myopathies: possible association with malignancy. *Ann Rheum Dis*. 2012; 71: 710-713.

17. Tani C et al. The diagnosis and classification of mixed connective tissue disease. *J Autoimmun.* 2014; 48-49: 46-49.
18. Herbert MK et al. Disease specificity of autoantibodies to cytosolic 5'-nucleotidase 1A in sporadic inclusion body myositis versus known autoimmune diseases. *Ann Rheum Dis.* 2015; 75: 696-701.
19. Maeda MH et al. Inflammatory myopathies associated with anti-mitochondrial antibodies. *Brain.* 2012; 135: 1767-1777.
20. Albrecht I et al. Development of autoantibodies against muscle-specific FHL1 in severe inflammatory myopathies. *J Clin Invest.* 2015; 125 (12): 4612-4624.
21. Labrador-Horrillo et al. Identification of a novel myositis-associated antibody directed against cortactin. *Autoimmun Rev.* 2014; 13: 1008-1012.