

Utilidad de la inmunoglobulina endovenosa en la miopatía inflamatoria idiopática

Reporte de cinco casos

Use of intravenous immunoglobulin in idiopathic inflammatory myopathy

Five cases report

FRANCO JAVIER VALLEJO GARCÍA, LUIS FERNANDO MEDINA, LUCY GARCÍA • CALI (VALLE)

Resumen

Se reportan cinco casos de miopatías inflamatorias idiopáticas con presentaciones clínicas heterogéneas en el contexto de patologías autoinmunes distintas. Estos casos ilustran la complejidad en la presentación y la historia natural de la enfermedad muscular inflamatoria, mostrando el beneficio de la terapia inmunosupresora con esteroides e inmunoglobulina como inductora de remisión en esta entidad.

Objetivos: ilustrar la complejidad en la presentación y la historia natural de la enfermedad muscular inflamatoria, mostrando el beneficio de la terapia inmunosupresora con esteroides e inmunoglobulina como inductora de remisión en esta entidad.

Métodos: cinco casos de miopatías inflamatorias idiopáticas sin respuesta al manejo conservador con esteroides, que requirieron de inmunoglobulina como terapia inductora de remisión.

Resultados: todos los pacientes que recibieron inmunoglobulina mostraron mejoría funcional y disminución de los niveles séricos de CPK total a corto plazo.

Conclusiones: la inmunoglobulina IV debería recibir una consideración mayor en el tratamiento de la miopatía inflamatoria. (*Acta Med Colomb 2007; 32: 80-84*)

Palabras clave: *polimiositis, dermatomiositis, síndrome antisintetasa, síndrome de superposición.*

Abstract

Five cases were reported of idiopathic inflammatory myopathies with heterogeneous presentations in the context of different auto-immune pathologies. These cases show the complexity in the presentation and in the natural history of the inflammatory muscular disease showing the benefit of the immune suppression therapy with steroids and immunoglobulin as inductor of remission.

Results: all patients receiving immunoglobulin showed functional improvement and decrease in serum levels of total CPK at short term.

Conclusions: immunoglobulin IV should be considered in the treatment of inflammatory myopathies. (*Acta Med Colomb 2007; 32: 80-84*)

Key words: *polymyositis, dermatomyositis, antisynthetase syndrome, overlap syndrome*

Dr. Franco Javier Vallejo García: Residente Tercer Año Medicina Interna; Dr. Luis Fernando Medina: Reumatólogo, Docente; Dra. Lucy García: Dermatóloga, Docente. Universidad del Valle. Cali (Valle)
E-mail: homefra78@gmail.com
homefra78@yahoo.com
Recibido: 29/XI/06 Aceptado: 21/II/07

Introducción

Las miopatías inflamatorias son un grupo heterogéneo de enfermedades adquiridas del músculo esquelético. Ellas tienen en común la presencia de moderada a severa debilidad e inflamación muscular. Su clasificación se elaboró con base en su presentación

clínica, características histológicas e inmunopatológicas formando tres grandes grupos: polimiositis, dermatomiositis y miositis por cuerpos de inclusión, que se pueden presentar en forma aislada o en asociación con otras enfermedades autoinmunes o del tejido conectivo, malignidad, exposición ambiental o infección. La

inmuglobulina IV se ha administrado a pacientes con enfermedad refractaria al tratamiento convencional con esteroides y/o otros inmunosupresores (azatioprina, metotrexate) mostrando mejoría en la fuerza muscular y síntomas neuromusculares.

Caso 1

Paciente de sexo masculino, 46 años de edad, con cuadro de tres meses de evolución de disminución progresiva de la fuerza muscular, con imposibilidad para “peinarse” y “subir escaleras” que había progresado en el tiempo.

Además aparición desde ocho meses atrás de pápulas y placas pruriginosas en cara, tronco y extremidades. Ingresa en aceptables condiciones generales, con eritema facial, edema periorbitario, rash en heliotropo (Figura 1) y lesiones compatibles con pápulas de Gottron en manos (Figura 2); compromiso severo de la fuerza muscular en músculos del cuello, hombro y cadera.

Los exámenes de laboratorio (Tabla 1) mostraron anemia normocítica normocrómica, reactantes de fase aguda (VES) elevados, enzimas musculares notablemente alteradas (CK, AST, ALT), negatividad para ANAS y anti-Jo1.

Se tomó electromiografía y biopsia muscular ambas compatibles con miopatía inflamatoria. Se hace diagnóstico de dermatomiositis y se induce remisión con metilprednisolona, azatioprina y metotrexate logrando resolución parcial de la sintomatología.

Se decide entonces instaurar como terapia de rescate inmunoglobulina 2gr/kg dosis total con recuperación total de la fuerza muscular.

Caso 2

Paciente masculino, 39 años de edad, que consultó por un año de disminución progresiva de la fuerza muscular con predominio de la cintura escapular hasta impedirle “levantarse de la cama”. Refería además presencia de odinofagia de tres meses de evolución.

Ingresa en regulares condiciones, sin ninguna lesión en piel, con severo compromiso de musculatura de la cintura pélvica, tronco y flexores del cuello.

De los exámenes de laboratorio resaltaba un valor de CK de 15.000, con estudios de extensión negativos (Tabla 1). electromiografía y biopsia de músculo (Figura 3) compatibles con miopatía inflamatoria.

Se elabora diagnóstico de polimiositis y se induce remisión con metilprednisolona, azatioprina y metotrexate sin respuesta clínica favorable al décimo día de tratamiento.

Se decide entonces iniciar inmunoglobulina IV 2gr/kg dosis total con recuperación significativa de la fuerza muscular.

Caso 3

Paciente femenino, 16 años de edad, con cuadro de seis meses de dolor y disminución de la fuerza de los músculos de la cintura pélvica y escapular. Tres meses atrás aparición de fenómeno de Raynaud, sinovitis, poliartralgias y seque-

Tabla 1. Paraclínicos relevantes tomados durante la hospitalización de cada uno de los pacientes.

	Caso 1	Caso 2	Caso 3	Caso 4	Caso 5
Hg	9,4g/dl	12g/dl	10 g/dl	11,3g/dl	11g/dl
CPK	3450	15000	2500	8000	18600
AST	236	540	215	250	630
ALT	225	460	206	156	540
PCR	2,0	15	52	25	10
ANAS	Negativo	Negativo	1/160 anticentromero	Negativos	1/2560
Anti-Jo1	Negativo	Negativo	-	Positivos	Negativo
AntiUI-RNP	Negativo	-	Positivo	-	Negativo

dad de la mucosa oral; consulta por empeoramiento de la sintomatología muscular.

Ingresa en malas condiciones generales, con imposibilidad total para los movimientos, con predominio de musculatura proximal, edema en manos y pies, microinfartos en dedos y Raynaud evidente.

Los paraclínicos (Tabla 1) mostraron anemia de volúmenes normales, trombocitosis, reactantes de fase aguda elevados, enzimas musculares alteradas, consumo marcado de complemento, ANAS 1/160 patrón anticentromero y anti-U1-RNP positivo. Electromiografía y biopsia de músculo con miopatía inflamatoria.



Figura 1. Obsérvese el edema y la descoloración violácea en párpados, características del heliotropo.



Figura 2. Hiperqueratosis cuticular con hemorragias, sobre las articulaciones interfalángicas, edema, eritema y engrosamiento.

Se hace diagnóstico de enfermedad mixta de tejido conectivo (síndrome de superposición enfermedad mixta/polimiositis) iniciando tratamiento con pulsos de esteroides más ciclofosfamida sin lograr mejoría; deterioro progresivo de la condición general requiriendo manejo en UCI, se añade terapia con inmunoglobulina y ciclosporina con mejoría parcial de los síntomas, posteriormente la paciente presenta sepsis nosocomial y fallece.

Caso 4

Paciente femenina, 43 años, consulta por tres meses de disminución progresiva de la fuerza muscular predominando en cintura escapular, dos semanas antes aparece dificultad respiratoria progresiva. Ingresa paciente en malas condiciones generales, taquipneica, con necesidad de oxígeno suplementario, a la auscultación pulmonar estertores crepitantes en bases pulmonares, fisuras en región distal de manos interpretadas como “manos de mecánico” (Figura 4), fenómeno de Raynaud y edema periorbitario.

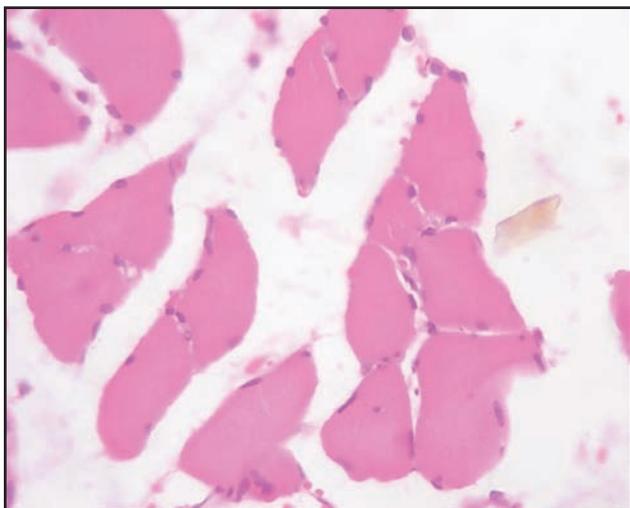
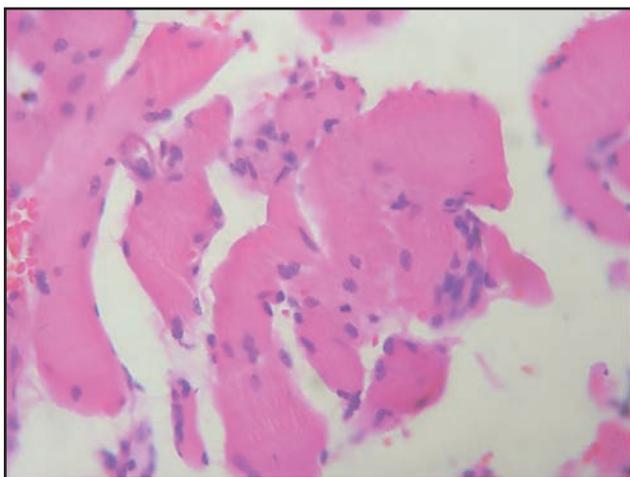


Figura 3. Infiltración intersticial y perivascular de linfocitos, degeneración de fibras musculares, fibrosis intersticial.

La radiografía de tórax mostró infiltrados intersticiales reticulonodulares generalizados, CK 8000, ANAS negativos, anti-Jo1 positivos y electromiografía compatible con miopatía inflamatoria.

Se elaboró diagnóstico de síndrome antisintetasa instaurando manejo con esteroides e inmunoglobulina IV con remisión de la sintomatología respiratoria, y moderada recuperación de la fuerza muscular.

Caso 5

Paciente femenina de 45 años con siete meses de fotosensibilidad y eritema facial en mariposa, un mes previo al ingreso aparece Raynaud, rash discoide con márgenes hiperpigmentadas en miembros superiores, hipertrofia del lecho ungueal, lesiones hiperpigmentadas en superficies extensoras de articulaciones metacarpofalángicas de ambas manos con atrofia y debilidad muscular proximal progresiva hasta la postración. La capilaroscopia mostró vasos trombosados, dilatados, hemorragia vascular y áreas avasculares (Figura 5). Los paraclínicos evidenciaron ANAS 1/2560 patrón granular, sin consumo de complemento y CPK total de 18600; se dio una impresión diagnóstica de síndrome de superposición enfermedad mixta del tejido conectivo con miopatía instaurando manejo con pulsos de esteroides sin respuesta clínica al quinto día de tratamiento, por lo que se inicia inmunoglobulina 2gr/kg dosis única con mejoría notoria de la fuerza muscular, dando salida posteriormente con esteroides, metrotexate y azatriopina. Un mes después del egreso consulta por trombosis venosa profunda de la pierna izquierda, además trae anti-U1RNP, anti-scl70, anti-



Figura 4. Observe las fisuras en región distal de dedos de las manos.



Figura 5. a) Macroscópicamente hemorragias en el lecho ungueal. b) Capilaroscopia mostró vasos trombosados, dilatados, hemorragia vascular y áreas avasculares.

Jo1, anti-DNAs y anti-Sm negativos; se inicia búsqueda de enfermedad neoplásica encontrando enfermedad maligna de ovario.

Discusión

En adultos los síndromes de polimiositis y dermatomiositis son las causas más comunes de debilidad muscular simétrica en la cintura pélvica y escapular.

Afectan primariamente el músculo estriado, la piel y otros tejidos conectivos del cuerpo. La terminología varía de acuerdo con la distribución del proceso patológico.

Si la enfermedad se limita a los músculos estriados se le denomina polimiositis, si la piel es afectada se le llama dermatomiositis (1).

La primera descripción de miopatías inflamatorias fue realizada por Wagner y Unverricht en 1887 sobre tres pacientes con enfermedad muscular fulminante y lesiones en piel (2), pero no fue sino hasta 1975 cuando Bohan y Peter elaboraron criterios diagnósticos y dividieron los términos polimiositis y dermatomiositis; en la década de los ochenta un grupo de investigadores encabezados por Carpenter describió la miositis por cuerpos de inclusión resolviendo la duda de pacientes con diagnóstico previo de polimiositis poco respondedores a los esteroides.

La incidencia de enfermedad muscular inflamatoria es de 0,5 a 8 casos por millón de habitantes, predominio en la raza negra y el sexo femenino, con dos picos de aparición entre los 10-15 años y 45-60 años; poco se conoce acerca de la epidemiología de la miositis por cuerpos de inclusión, se estima una prevalencia en mayores de 50 años, con predominio en el sexo masculino (3).

Los estudios para diagnosticar la miositis son: medición de las enzimas séricas, electromiografía y estudio histopatológico de músculo estriado en un área que no esté totalmente afectada.

La CPK, aldolasa, transaminasas y LDH son las más importantes y su aumento significa patología.

Estas enzimas serían liberadas como resultado de la miopatía destructiva pero también su presencia podría deberse a un incremento de la permeabilidad de la fibra muscular (4).

En el curso de las enfermedades subagudas es posible que no haya aumento de las enzimas musculares; lo mismo sucede en los casos inactivos y en los que están en remisión.

Se ha estimado que a pesar de que los otros criterios de diagnóstico de miositis existan en cualquier período todas las enzimas musculares serán negativas en 10%.

La CPK es el marcador más sensible de la actividad de la miopatía.

Otros autores informan que la biopsia muscular puede ser normal hasta en 15% de los casos (5), y en algunos solamente una de dos a tres biopsias tomadas simultáneamente puede mostrar alguna anormalidad. El mejor sitio para la toma de la biopsia es el músculo proximal debilitado en forma parcial pero no completa. Deberá practicarse en estos pacientes

la capilaroscopia, siendo positiva si se presenta dilatación anormal de los capilares, tortuosidad, zonas avasculares o pérdida del patrón normal en al menos dos dedos.

Los criterios diagnósticos de miopatías inflamatorias que fueron originalmente elaborados por Bohan y Peter, son modificados dando importancia a los hallazgos encontrados en la biopsia muscular.

La asociación de malignidad y enfermedad muscular inflamatoria es mayor en el subgrupo de dermatomiositis, con una incidencia de 20%, riesgo relativo de 3,4 en mujeres y 2,3 en hombres, el pico de aparición se encuentra entre dos años antes y después del diagnóstico de la enfermedad; los factores de riesgo para neoplasia y dermatomiositis son: edad mayor de 50 años al momento del diagnóstico, reactantes de fase aguda (VES, PCR) elevados, anemia, daño capilar en biopsia y vasculitis leucocitoclástica (6).

Los autoanticuerpos contra antígenos nucleares o citoplasmáticos son encontrados en 20% de pacientes; usualmente definen pronóstico como el anti-SRP o asociación con enfermedad pulmonar intersticial como anti-Jo1, que además es positivo en 80% de los pacientes con síndrome antisintetasa (7).

Debido a las dificultades para estudiar un número adecuado de pacientes y la falta de estudios controlados, el tratamiento de las miopatías inflamatorias es, en gran medida, empírico. Los corticoides han sido la piedra angular del tratamiento farmacológico para cada una de estas enfermedades desde su introducción en la medicina clínica. Los estudios en adultos muestran tasas de supervivencia a cinco años de 60% en la era precorticoesteroides, 68% entre 1947 y 1968 y un 80% a 90% en estudios más recientes.

Para el tratamiento de cualquier miopatía, la información disponible de ensayos clínicos controlados es extremadamente limitada; además cada uno de estos estudios involucraban pocos pacientes y los tratamientos previos habían fracasado en todos los incluidos (8).

El primer ensayo evaluó prednisona y azatriopina vs. prednisona sola, aunque no se encontraron grandes diferencias en tres meses; los que recibieron azatriopina mostraron una mejoría significativa con respecto a sus capacidades funcionales en uno a tres años y lograron reducir significativamente la dosis de esteroides (9).

La plasmaféresis y la leucoféresis fueron estudiadas en un estudio doble ciego y comparadas con un grupo de aféresis simulada, el tratamiento con esteroides había fallado en los 39 participantes del estudio y la mayoría de ellos no había respondido a otros agentes; solamente tres pacientes en cada grupo mostraron mejoría en la fuerza y capacidad funcional; este estudio sugiere que la leucoféresis y plasmaféresis no son efectivas en los pacientes con miopatía inflamatoria. Sin embargo, de los 39 pacientes, 26 (8 con plasmaféresis, 11 con leucoféresis, y siete con aféresis simulada) tenían anticuerpos antisintetasa o anti-SRP en sus sueros. Se reconoce ahora que los pacientes con estos marcadores serológicos habitualmente responden pobremente al tratamiento (10).

Un estudio doble ciego placebo-control con dosis elevadas de inmunoglobulinas IV se realizó en 15 pacientes con dermatomiositis resistentes al tratamiento. Ningún paciente había respondido a dosis altas de esteroides o terapéuticas de otros agentes inmunosupresores (azatriopina, metrotexate, ciclofosfamida) durante al menos, cuatro meses. Las dosis de prednisona y otros agentes inmunosupresores eran mantenidas constantes, y los pacientes fueron asignados al azar para recibir una infusión de inmunoglobulina (2gr/kg) o placebo cada mes durante tres meses, con la opción de cruzar los tratamientos a los tres meses. Los ocho pacientes asignados para recibir inmunoglobulinas mostraron una mejoría significativa en la fuerza muscular y en los síntomas neuromusculares, mientras que los siete que recibieron placebo no mejoraron (11). Por eso dosis altas de inmunoglobulina son efectivas para algunos pacientes con dermatomiositis refractaria en un periodo de tres meses.

Sin embargo, los efectos positivos de la inmunoglobulina permanecen durante seis semanas únicamente. Parece ser que se necesitaría un tratamiento repetido para obtener beneficios a largo plazo.

Antes de decidir instaurar inmunoglobulina IV como terapia en miositis refractaria, se deberán haber utilizado previamente dos agentes inmunosupresores solos o en combinación (azatioprina, metrotexate).

La inmunoglobulina IV debería recibir quizás una consideración mayor en el tratamiento de la dermatomiositis refractaria.

Hay razón para creer que el tratamiento con inmunoglobulinas IV sería efectivo en la dermatomiositis (12). Los cambios patológicos en esta forma de miopatía inflamatoria parecen ser iniciados por la unión de los anticuerpos a los componentes microvasculares. Por la vía de activación clásica del complemento, los complejos de ataque de membrana se depositan en los capilares unidos a estos anticuerpos. El daño de las fibras está mediado por los complejos de ataque membranolíticos. Estos procesos provocan una necrosis y regeneración de las fibras, infiltrado celular inflamatorio, atrofia perifascicular, pérdida de capilares e isquemia. Se ha implicado en la dermatomiositis un proceso citotóxico restringido mediado por las células T y el complejo de histocompatibilidad tipo I (CMH-I). Los mecanismos por los cuales las inmunoglobulinas modulan el sistema inmune son difíciles de entender. De los mecanismos postulados, las inmunoglobulinas pueden bloquear el fragmento cristalizante (Fc) de los receptores en las paredes vasculares. También pueden inhibir las funciones efectivas de las células T activadas o disminuir la expresión de las moléculas CMH-I. Niveles elevados de inmunoglobulinas neutralizan

los neoantígenos del complemento e inhiben la formación de los complejos de ataque de membrana. Si estas acciones contribuyen a la eficacia de las inmunoglobulinas en la dermatomiositis, este tratamiento puede ser efectivo también en otras formas de miositis en las que están implicados en su patogénesis complejos de ataque de membrana o citotoxicidad de las células T mediadas por CMH-I.

No hay datos de mantenimiento de la remisión de la miopatía ante el uso de inmunoglobulinas por lo que este tratamiento se reservaría para el paciente con enfermedad refractaria como un intervalo de tratamiento, esperando que otros agentes produzcan su efecto.

Conclusión

Es difícil valorar la eficacia de la inmunoglobulina, debido a la falta de medidas consistentes de la actividad de enfermedad, la variación en los regímenes y la heterogeneidad de los pacientes estudiados. También, dado que la inmunoglobulina se prepara en bancos de plasma, lotes diferentes pueden tener diferente fuerza y actividad. La eficacia a largo plazo de este tratamiento no se conoce, y se ha visto taquifilaxia. Este medicamento debe reservarse para pacientes con enfermedad refractaria que no han respondido favorablemente a un régimen combinado de esteroides, metrotexate y azatioprina.

Referencias

1. Dalakas MC, Hohlfeld R. Polymyositis and dermatomyositis. *Lancet* 2003; **362**: 971-82.
2. Bronner IM, Linssen WH, Van Der Meulen MF, Hoogendijk JE, de Visser M. Polymyositis: an ongoing discussion about a disease entity. *Arch Neurol* 2004; **61**: 132-5.
3. Mastaglia FL, Phillips BA. Idiopathic inflammatory myopathies: epidemiology, classification, and diagnostic criteria. *Rheum Dis Clin North Am* 2002; **28**: 723-41.
4. Oddis CV. Idiopathic inflammatory myopathy: management and prognosis. *Rheum Dis Clin North Am* 2002; **28**: 979-1001.
5. Dalakas MC. Polymyositis, dermatomyositis and inclusion-body myositis. *N Engl J Med* 1991; **325**: 1487-98.
6. Sontheimer RD. Dermatomyositis: an overview of recent progress with emphasis on dermatologic aspects. *Dermatol Clin* 2002; **20**: 387-408.
7. Reed AM, Ytterberg SR. Genetic and environmental risk factors for idiopathic inflammatory myopathies. *Rheum Dis Clin North Am* 2002; **28**: 891-916.
8. Weisman MH, Weinblatt ME, Lovie J. Tratamientos en Reumatología. Complemento de Kelley's Reumatología. 1a. ed. Madrid: Editorial Marbán; 2001.
9. Bunch TW. Prednisona and azathioprine for polymyositis; Long-term followup. *Arthritis Rheum* 1981; **24**: 45-8.
10. Miller FW, Leitman SF, Cronin ME, Hicks JE, Leff RL, Wesley R, et al. Controlled trial of plasma exchange and leukapheresis in polymyositis and dermatomyositis. *N Engl J Med* 1992; **326**: 1380-4.
11. Dalakas MC, Illa I, Dambrosia JM, Soueidan SA, Stein DP, Otero C, et al. A controlled trial of high-dose intravenous immune globulin infusions as treatment for dermatomyositis. *N Engl J Med* 1993; **329**: 1993-2000.
12. Di Martino SJ, Kagen LJ. Newer Therapeutic Approaches: Inflammatory muscle disorders. *Rheum Dis Clin North Am* 2006; **32**: 121-8.