

Miopatías inflamatorias idiopáticas asociadas a anticuerpos PM-Scl: a propósito de un caso clínico

Idiopathic inflammatory myopathies associated with PM-Scl antibodies: about a clinical case

Pablo Navarro G.¹, Verónica Wolff C.¹,

¹Sección de Reumatología, Hospital del Salvador, Universidad de Chile.

RESUMEN

Las miopatías inflamatorias idiopáticas (MII) son un grupo de enfermedades inmunomediadas que afectan principalmente la musculatura esquelética y con mucha frecuencia otros órganos y sistemas. Ocasionalmente se sobreponen a otras enfermedades autoinmunes (EAI), principalmente Esclerosis sistémica (ES). El fenotipo clínico en las MII está asociado al perfil de autoanticuerpos. Los anticuerpos anti PM-Scl han sido clasificados como ac asociados a MII, ya que pueden encontrarse en otras EAI, principalmente ES. Las manifestaciones clínicas o fenotipo asociado a anticuerpos PM-Scl son un “espectro” que incluye manifestaciones propias de ES y de MII. A este fenotipo de sobreposición entre ambas entidades se le ha llamado “Escleromiositis”. Se presenta un caso que representa este fenotipo clínico.

Palabras clave:

Miositis,
Miopatía inflamatoria,
Anticuerpos PM-Scl,
Esclerosis sistémica,
Escleromiositis.

ABSTRACT

Idiopathic inflammatory myopathies (IIM) are a group of immune-mediated diseases that mainly affect skeletal muscles and very often other organs and systems. Occasionally they overlap with other autoimmune diseases (AID), mainly systemic sclerosis (SS). The clinical phenotype in IIM is associated with the autoantibody profile. Anti-PM-Scl antibodies have been classified as IIM-associated abs, since they can be found in other AID, mainly SS. The clinical manifestations or phenotype associated with PM-Scl abs are a "spectrum" that includes manifestations of SS and IIM. This overlapping phenotype between both entities has been called "Scleromyositis". A case representing this clinical phenotype is presented here.

Key words:

Myositis,
Inflammatory myopathy,
PM-Scl antibodies,
Systemic sclerosis,
cleromyositis.

Introducción

Las miopatías inflamatorias idiopáticas (MII) son un grupo de enfermedades inmunomediadas que afectan a la musculatura esquelética produciendo debilidad muscular proximal e inflamación muscular esquelética, pero además con mucha frecuencia presentan compromiso de piel y otros órganos¹. En algunas ocasiones, las MII se sobreponen con otras enfermedades autoinmunes (EAI), siendo la Esclerosis sistémica (ES) la más habitual en los casos de sobreposición².

En los últimos años ha habido un considerable avance en el conocimiento de los autoanticuerpos que caracterizan las MII, y el consenso actual clasifica los anticuerpos que se encuentran en MII en dos grupos principales: anticuerpos específicos de MII (se encuentran en forma predominante solo en MII) y anticuerpos asociados a MII (pueden encontrarse también en otras EAI)³. Por otra parte, existe consenso que el fenotipo clínico en MII está fuertemente asociado al perfil de autoanticuerpos³.

Entre los anticuerpos asociados en MII encontramos aquellos contra contra las subunidades del complejo exosoma humano

Correspondencia:

xxx
xxx

75-kDa y 100-kDa (conocidos también como PM-Scl 100 y PM-Scl 75), cuyo fenotipo clínico se presenta como un espectro que va desde la Poli/dermatomiositis “clásica” hasta la ES pasando por pacientes que presentan una clara sobreposición de las características de ambas entidades (MII/ES)⁵.

A continuación presentamos el caso clínico de una paciente de nuestro hospital que ejemplifica lo antes expuesto.

Descripción del caso clínico

Se trata de una mujer de 37 años, con antecedentes de cirugía bariátrica el año 2017 (*bypass* gástrico). Sin otros antecedentes relevantes.

En mayo de 2022 consulta en el servicio de urgencias del Hospital Luis Tisné (Santiago, Región Metropolitana) por un cuadro de 3 meses de evolución de debilidad muscular de predominio proximal asociado disnea progresiva hasta mínimos esfuerzos durante las últimas dos semanas. En la evaluación en el servicio de urgencias se constató entre los signos vitales taquicardia sinusal de 76 min, presión arterial 146/86 mm/Hg, saturación de oxígeno 88% con oxígeno por naricera 2 lt/min. Temperatura corporal 36°. Además, se constató el uso de musculatura respiratoria accesoria.

Entre los exámenes de laboratorio, destacó niveles plasmáticos de creatinina y cinasa total (CK total) mayores a 3.200 (U/L) (cabe destacar que en el centro hospitalario mencionado, no se informan aquellos valores mayores al punto de corte de 3.200 U/L, por lo que no es posible determinar el valor inicial real de la CK total al inicio del cuadro).

Durante la evaluación inicial por Reumatología se encontró cefaloparesia y debilidad muscular de predominio proximal de las cuatro extremidades, con valores de M1 en extremidades superiores y M2 en extremidades inferiores. Además, severo trastorno de deglución que impedía la alimentación adecuada por vía oral. No se observaron lesiones de piel.

Ante este cuadro se realizan las siguientes intervenciones:

- Conexión a Ventilación Mecánica no invasiva (VMNI) y traslado a UCI de ese centro hospitalario.
- Instalación de sonda nasogástrica.
- Se indican bolos de metilprednisolona (MTP) en dosis de 500 mg intravenoso al día por 3 días, asociado a inmunoglobulina intravenosa (IVIG) en dosis de 2 g/kg/día dividido en 3 días.
- Se trasladó a UTI del Hospital del Salvador (Región Metropolitana, Santiago) para completar estudio y continuar tratamiento específico.

Entre los estudios realizados destaca:

- ANA 1/160 nucleolar homogéneo.
- Panel miositis: PM-Scl 100 (PM 100): +++ // PM-Scl 75 (PM 75) : +++.
- Panel ANA 23: PM-Scl 100 (PM 100): +++ // PM-Scl 75 (PM

75): +++ // Ro52 (i).

- Perfil ENA (-).
- Anti DNA (-).
- ANCA por IFI y ELISA (-).
- CK total: 06/05 1247 U/L - 09/05 1045 U/L - 11/05 1.207 U/L - 13/05 1.554 U/L - 19/05 1460 U/L.
- EMG: hallazgos compatibles con miopatía que afecta musculatura proximal y distal, con signos de irritabilidad (fibrilaciones y ondas agudas positivas) de fibras musculares, de carácter severo.
- Ecocardiograma transtorácico: FEVI 68%, función sistólica global y segmentaria conservada.
- TAC de tórax sin contraste: imágenes reticulares muy discretas de ubicación basal y periférica, compatibles con cambios fibróticos tipo neumonía intersticial no específica (NINE), asociados a atelectasias bibasales.

Se realizó capilaroscopia del lecho ungueal (Figura 1) en la cual se observó la presencia de megacapilares y ramificaciones capilares, con numerosidad capilar levemente disminuida (6-9 cap/mm). Presencia de áreas avasculares y flujo hemático enlentecido. Estos hallazgos fueron interpretados como compatible con alteraciones tipo “patrón esclerodermiforme”.

Se realizó también una biopsia de músculo del vasto interno del cuádriceps derecho (Figura 2) en la que se observó infiltrado inflamatorio periendomisial de predominio polimorfonuclear, con atrofia muscular, algunas fibras necróticas e infiltrado inflamatorio perivascular, sin cuerpos de inclusión. Estos hallazgos fueron interpretados como compatibles con el diagnóstico de miopatía inflamatoria.

Ante los hallazgos descritos se añade al tratamiento inicial rituximab (2 g separados por 15 días) y micofenolato mofetil 2 g al día, asociado a descenso progresivo de la dosis de prednisona. Paralelamente, se inicia fisioterapia respiratoria y muscular con lo cual logra ser desconectada de VMNI y dada de alta al cabo de casi 3 meses de hospitalización, aunque sin recuperación completa de la fuerza muscular.

Discusión del caso

Como se mencionó en la introducción de este artículo, las características fenotípicas en las MII están determinadas por el perfil de autoanticuerpos que presenta el paciente. Los anticuerpos anti PM-Scl han sido clasificados como ac asociados a MII, ya que pueden encontrarse en otras ETC, principalmente ES, donde tampoco parecen ser “específicos” para esa condición (como sí lo son otros anticuerpos como anti topoisomerasa I o SCL-70, anticentrómero y anti RNA polimerasa III). Así, las manifestaciones clínicas o fenotipo asociado a PM-Scl representarían un “espectro” que incluye manifestaciones propias de ES y de MII. A este fenotipo “combinado” o sobreposición entre

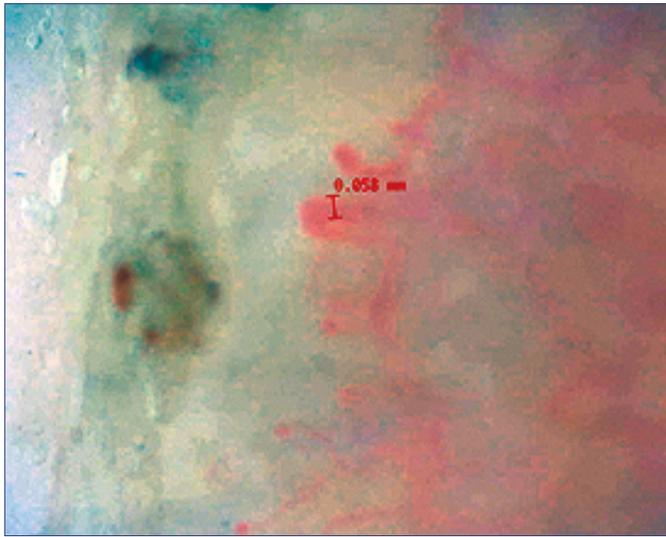


Figura 1. Capillaroscopia.

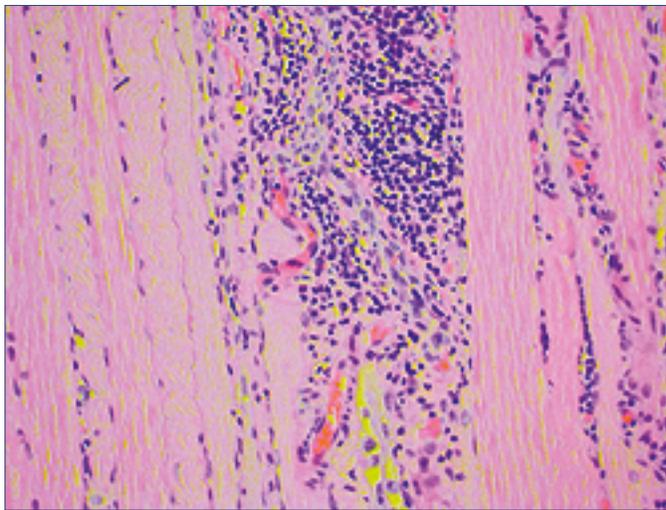


Figura 2. Biopsia de músculo liso.

ambas entidades se le ha llamado “Escleromiositis”⁴, aunque hay que destacar que hasta ahora esta entidad no cuenta con criterios de clasificación validados en forma universal.

El autoantígeno PM-Scl es un complejo macromolecular de proteínas implicado en la degradación y el procesamiento del RNA⁵. Los autoanticuerpos específicos contra las subunidades del complejo exosoma humano 75-kDa y 100-kDa (conocidos también como PM-Scl 100 y PM-Scl 75)⁶ son comunes y generalmente se encuentran en pacientes con MII, ES o fenotipos sobrepuestos.

En una revisión de 417 pacientes provenientes de 11 países Europeos⁶ se encontró que la presencia de este autoanticuerpo es mucho más prevalente en pacientes con elementos de sobreposición MII/ES en comparación con otros diagnósticos

reumatológicos. En casos esporádicos se han reportado casos de pacientes con Sjögren o Lupus con disfagia asociada.

En un estudio que analizó pacientes que cumplían con los criterios de clasificación ACR/EULAR 2013 para ES provenientes de la cohorte EUSTAR (144 pacientes) y del grupo AENEAS (35 pacientes)⁷, se encontró que aquellos pacientes que eran exclusivamente positivos para PM-Scl, sin positividad para otros anticuerpos específicos de ES, tenían mayor frecuencia de CK sérica elevada y evidencia de miositis; mayor frecuencia de artritis, rash típico de dermatomiositis, calcinosis y enfermedad pulmonar intersticial difusa (EPID), aunque ésta era de mejor pronóstico que en el resto de los pacientes con ES y EPID. Por otra parte, se encontró que tenían menor frecuencia de síntomas esofágicos, menor sobrecrecimiento bacteriano, menos úlceras digitales y menos hipertensión pulmonar. En el subgrupo de pacientes positivos para PM-Scl y CK elevada, se encontró mayor frecuencia de arritmias cardíacas, síntomas intestinales y roce de tendones (“tendon friction rubs”) comparado con pacientes PM-Scl (-). La frecuencia crisis renal esclerodérmica y de malignidad en pacientes con PM-Scl (+) no fue significativamente mayor en comparación a los pacientes con PM-Scl (-), y el riesgo de muerte a 10 años fue menor que en los pacientes PM-Scl (-). Por último, aquellos pacientes que eran simultáneamente positivos para algún anticuerpo específico de ES (anti Topo-I, anticentrómero o anti RNA pol III), presentaban mayor frecuencia de síntomas propios de ES, perdiendo las características típicas de los pacientes exclusivamente positivos para PM-Scl. Es decir, en caso de concomitancia de anticuerpos PM-Scl con anticuerpos específicos de ES, el fenotipo queda dominado por el anticuerpo específico de ES, (que entre sí son en general mutuamente excluyentes)⁷.

En otro estudio proveniente de la cohorte del Centro de Mioopatías de Johns Hopkins² se encontró que entre 949 pacientes con miositis, 41 (4%) eran positivos para anticuerpos PM-Scl. Y entre este grupo, 30% cumplía también con criterios de clasificación ACR/EULAR 2013 para ES. En los pacientes PM-Scl (+) no encontraron positividad para anticuerpos específicos de MII, pero 32% tenía asociado Ro-52 (+). En cuanto al compromiso muscular, los pacientes PM-Scl (+) tuvieron un patrón particular de distribución, con debilidad de deltoides y abductores de los brazos predominante sobre los flexores de cadera, comparado con otros grupos de pacientes con miositis y otros anticuerpos (+) en que predominaba la debilidad de los flexores de cadera por sobre la musculatura de cintura escapular, y sorprendentemente, 23% de los pacientes tenían además debilidad muscular de grupos distales (lo que coincide con el hallazgo electromiográfico de nuestra paciente). En la biopsia muscular, el hallazgo histopatológico más común fue una intensa inflamación perivascular, con menor frecuencia de atrofia perifascicular y necrosis en comparación con los pacientes con otros tipos de MII. Por otra parte, los pacientes PM-Scl (+) tuvieron mayor frecuencia de fenómeno de Raynaud y rash tipo “manos de mecánico” que los propios pacientes con

anticuerpos antisintetasas, resaltando que el síndrome asociado a PM-Scl puede ser en ocasiones indistinguible de un Síndrome antisintetasas propiamente tal. Por último, como es de suponer, los pacientes con PM-Scl (+) exhibieron más características propias de ES como esclerodactilia, calcinosis, telangectasias y manos edematosas (“puffy hands”), en comparación con el resto de la cohorte. En cuanto al tratamiento, estos pacientes tendieron a recuperar completamente la fuerza muscular al cabo de aproximadamente 1 año de terapia inmunosupresora, con escasas recaídas.

Todo lo anterior refuerza que ES y las MII son patologías “emparentadas”, y en algunos casos las manifestaciones clínicas de ambas entidades se sobreponen, especialmente en pacientes con anticuerpos PM-Scl (+) aislados, que no tienen otros anticuerpos que sean específicos para ES o MII.

Es probable que en un futuro cercano clasifiquemos a estos pacientes como un “síndrome anti PM-Scl”, de manera similar como lo es el Síndrome Antisintetasas, poniendo de manifiesto su fenotipo particular, que se encuentra tanto en el mundo que viene desde las MII como de la ES^{6,8}.

Referencias

1. Firestein, Gary S.; Budd, Ralph C.; Gabriel, Sherine E; Koretzky, Gary; McInnes, Iain B; O'Dell, James R. Firestein y Kelley. Tratado de reumatología (Spanish Edition) (p. 6899). Elsevier Health Sciences. Edición de Kindle.
2. De Lorenzo R, Pinal-Fernández I, Huang W, Albayda J, Tiniakou E, Johnson C, Milisenda JC, Casal-Dominguez M, Corse AM, Danoff SK, Christopher-Stine L, Paik JJ, Mammen AL. Muscular and extramuscular clinical features of patients with anti-PM/Scl autoantibodies. *Neurology*. 2018 Jun 5;90(23):e2068-e2076. doi: 10.1212/WNL.0000000000005638. Epub 2018 May 4. PMID: 29728522; PMCID: PMC5993182.
3. Z. Betteridgea, S. Tansleya, G. Shaddickb, H. Chinoyc,d,e, R.G. Cooperf, R.P. Newf, J.B. Lillekerce,J. Vencovskyg, L. Chazaraing, K. Dankoh, M. Nagy-Vinczeh, L. Bodokih, M. Dastmalchii, L. Ekholmii, I.E. Lundbergi, N. McHugha, UKMyonet contributors. Frequency, mutual exclusivity and clinical associations of myositis autoantibodies in a combined European cohort of idiopathic inflammatory myopathy patients. *Journal of Autoimmunity* 101 (2019) 48-55.
4. Albert Selva-O'Callaghan, Carmen Pilar Simeon-Aznar, The scleromyositis phenotype. Lessons from a multicentre international cohort of anti-PM/Scl-positive patients, *Rheumatology*, Volume 60, Issue 11, November 2021, Pages 4956-4957, <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keab433>
5. Mahler M, Raijmakers R. Novel aspects of autoantibodies to the PM/Scl complex: clinical, genetic and diagnostic insights. *Autoimmun Rev*. 2007 Aug;6(7):432-7. doi: 10.1016/j.autrev.2007.01.013. Epub 2007 Feb 20. PMID: 17643929.
6. Brouwer R, Hengstman GJD, Egberts WV, et al. Autoantibody profiles in the sera of European patients with myositis. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2001;60:116-123.
7. The clinical phenotype of systemic sclerosis patients with anti-PM/Scl antibodies: results from the EUSTAR cohort. *Rheumatology*, Volume 60, Issue 11, November 2021, Pages 5028-5041, <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keab152>
8. Nakajima A, Yoshino K, Soejima M, et al. High frequencies and co-existing of myositis-specific autoantibodies in patients with idiopathic inflammatory myopathies overlapped to rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int* 2012;32:2057-2061.