

## NOUS CONEIXEMENTS EN LES MIOPATIES INFLAMATÒRIES IDIOPÀTIQUES (MII).

*Josep M. Grau i Junyent*

Les miopaties inflamatòries idiopàtiques (MII) són malalties adquirides del múscul on es produeix inflamació i necrosi de les cèl·lules musculars conduint a debilitat muscular més o menys greu. La seva causa no és coneguda però si que no hi ha dubte de la seva naturalesa immunològica. La troballa de fenòmens inflamatoris amb limfòcits i macròfags, l'activació del complement, l'associació a d'altres malalties autoimmunitàries i la seva resposta més o menys bona a tractament amb glucocorticoides i immunodepressors són fets que fan que les MII es considerin dins de les malalties immunològiques. No tan sols s'afecta el múscul, sinó que sovint hi participa la pell (dermatomiositis), però també el pulmó i l'aparell digestiu.

Són malalties poc freqüents de tal forma que la seva incidència anual es de 2 a 7 casos per milió d'habitants i bàsicament es classifiquen en dermatomiositis (DM), polimiositis (PM) i miositis amb cossos d'inclusió (MCI). Del diagnòstic de miositis, i en particular del de PM se n'ha abusat a bastament. Qualsevol pacient amb més o menys dolor muscular i/o debilitat amb augment de les xifres de creatinina (CK) sèriques rebia de forma gratuïta el diagnòstic de PM, era tractada en conseqüència i això era i continua essent un greu error.

L'any 1975 els Drs. A. Bohan i J. Peter en dos treballs publicats al *N Engl J Med* posen ordre a aquest problema i proposen 4 ó 5 criteris diagnòstics respectivament (el cinquè criteri si s'afectava la pell), per admetre les formes definides (4 ó 5 criteris), probables (3 ó 4 criteris) i possibles (2 ó 3 criteris). Aquests criteris eren el clínic en forma de debilitat proximal, l'electrofisiològic (electromiograma amb trets mitjens), l'augment dels enzims musculars i finalment la biòpsia muscular amb necrosi i inflamació. El cinquè criteri era el dermatològic en el cas de la DM. Aquesta proposta és vàlida o parcialment vàlida encara fins avui, del tal manera que si hom intenta publicar un treball sobre aquest temàtica, cal esmentar els criteris de Bohan i Peter o bé l'editor de

la revista et torna l'original. Dèiem abans que aquests criteris segueixen tenint cert valor, però la crítica més ferma és que avui es coneix que PM i DM són dues entitats ben diferents i que no és tan sols l'afectació o no de la pell el que fa que siguin diferenciables. La seva freqüència, la seva patogènia, les seves associacions i la resposta al tractament són ben diferents. La segona gran crítica que es pot fer als esmentats autors és el no reconeixement de l'entitat anomenada MCI. Han passat gairebé 40 anys i hem après forces coses. Explicaré els nous coneixements de cadascun d'aquests tipus de MII que ja de bell antuvi hem dit que classifiquem en DM, PM i MCI. Val a dir tanmateix que el criteri definitori més important d'aquestes tres malalties serà la biòpsia muscular, per tant és correcte parlar de patrons histològics de cadascuna de les tres. El patró DM pot correspondre a una DM pura, però si el pacient ja té o desenvolupa en el temps criteris d'esclerosi sistèmica, patirà el que s'anomena una forma de superposició. Amb el patró PM passarà el mateix però de forma més extensa. Caldrà buscar malalties infeccioses, càncer o antecedents de presa de medicaments abans d'admetre una forma pura de PM. Respecte a la MCI, les vacuoles envoltades típiques de l'entitat no són exclusives de la mateixa, i per tant novament caldrà parlar de patrons més que d'entitats concretes.

### DERMATOMIOSITIS:

Si calgués definir-la, hom diria que és una malaltia potencialment greu, però força clàssica en el sentit de que no hi ha massa problemes per fer un diagnòstic curós. La malaltia afecta a qualsevol edat, de fet hi ha qui considera apart l'anomenada forma juvenil, i sovint l'afectació de la pell es produeix abans que els símptomes musculars, La lesió primària curiosament és l'endoteli i uns dels primers fets que es produeixen és l'activació del complement, concretament del complex d'atac de membrana, el C5b9. A partir d'aquí s'inicien els fenòmens de microisquèmia, l'infiltrat inflamatori i la necrosi de cèl·lules musculars resultant en debilitat i en

algunes ocasions dolor muscular. En un 20% dels casos de les formes de l'adult la DM serà paraneoplàstica, el quin fet voldrà dir que caldrà cercar una neoplàsia oculta en aquests casos. Amb tractament, un 25% del casos morirà abans de 5 anys, la meitat a conseqüència del càncer que pateixen i l'altra meitat per progressió de la malaltia o per complicacions infeccioses. Els nous coneixements en aquesta entitat són:

- les formes anomenades poc o gens miopàtiques (a ó hipomiopàtiques), tot i que personalment crec que no siguin formes diferents sinó que com s'ha dit la pell sovint s'afecta abans que el múscul.
- les formes *sine dermatitis* (no admeses per tothom)
- el valor de la ressonància magnètica muscular en el diagnòstic i per ajudar a escollir el múscul a biopsiar ja que la DM es una malaltia focal, i en una mateixa biòpsia es poden trobar canvis totalment diagnòstics, essent la resta de la biòpsia normal.
- la troballa d'un autoanticòs (anti p-155) com a marcador potencial de les formes associades a càncer. De fet la determinació d'aquest autoanticòs té un elevat valor predictiu negatiu, de tal manera que qui no el tingui és molt probable que no desenvolupi una neoplàsia, però no a l'inrevés, ja que en les formes juvenils de DM es detecta aquest autoanticòs, i gairebé mai s'associen a càncer.
- l'actitud a seguir davant un cas de DM de l'adult en el sentit de buscar més o menys agressivament una neoplàsia oculta i durant quan de temps cal seguir amb la recerca. Sembla que la pràctica d'una PET-TC com a prova única després d'una bona historia i exploració podria ser suficient. En els casos de positivitat de l'anticòs esmentat el seguiment clínic ha de ser proper fent les proves pertinents cada 6 mesos aproximadament
- els nous tractaments bàsicament gammaglobulines i els potents inhibidors de cèl·lules B com és l'anticòs anti-CD 20, rituximab.

Malgrat aquests nous coneixements encara tenim problemes pel que fa a les DM. Un d'ells és el tractament de les terribles complicacions pulmonars, i en particular l'anomenat dany alveolar difús, que

pot conduir a la mort en pocs dies amb insuficiència respiratòria intractable. Un segon problema no resolt és el tractament de la calcinosis muscular, una complicació no massa freqüent però força incapacitant.

### **POLIMIOSITIS:**

Com s'ha dit abans s'ha abusat i es continua abusant d'aquest diagnòstic. El fet que no hi hagi lesions a la pell contribueix encara més a la dificultat del seu diagnòstic. La malaltia és immunomediada però no hi ha afectació vascular. La lesió muscular es produeix per citotoxicitat directa després de l'expressió anormal d'antígens de classe I del complex d'histocompatibilitat major. De curs clínic subagut, l'afectació és proximal, i pot haver-hi disfàgia però no hi ha participació de la musculatura distal ni la de la cara. Els nous coneixements són:

- que el diagnòstic és d'exclusió, i que per tant cal descartar de forma molt curosa malalties de motoneurona, distròfies musculars i miopaties tòxiques i mitocondrials, entre d'altres. Això passa, com no pot ser d'altra manera per obtenir una bona història clínic, una exploració física detallada i una bona biòpsia muscular
- Que la PM pura és molt rara. A la nostra pròpia experiència i després d'analitzar 46 casos vistos i seguits al llarg de 20 anys, hem vist que la gran majoria de casos s'associen a d'altres malalties sistèmiques autoimmunitàries con esclerosi sistèmica progressiva o lupus eritematós sistèmic, entre d'altres, i que per tant són formes miosítiques de presentació d'aquestes malalties. Altres casos s'associen a infeccions víriques, bacterianes i fins i tot parasitàries. El virus de la hepatitis C, el virus de la immunodeficiència humana, *Borrelia burgdorferi* i el paràsit *sarcocystis* en són exemples respectius. També s'associen al consum de medicaments com les estatines. Respecte a aquests medicaments, es calcula que uns 20 milions de persones al món prenen estatines, i que la relació cost/benefici es positiva. Però no és menys cert que 1 de cada 5 persones amb aquest tractament presentarà problemes musculars que oscil·len des d'una mínima elevació de CK asimptomàtica fins a un episodi de rabdomiòlisis massiva amb resultat de mort. En aquest darrers casos se sap que l'edat avançada, la polifarmàcia, la insuficiència renal

i l'ús d'una estatina més liposoluble o de dos fàrmacs hipolipemians són factors predictius de rabdomiòlisis i fracàs renal agut. Dins del ventall d'efectes tòxics de les estatinas i com a relativa novetat s'ha encunyat el terme miopatia necrosant immunomediada. La lesió histopatològica, com diu el seu nom es molt més necrosant que inflamatòria, hi ha molts més macròfags que limfòcits i es troba l'expressió anormal d'Ag de classe I del complex major d'histocompatibilitat. La notícia dolenta es que tot i ser una lesió induïda per un fàrmac, no n'hi ha prou de retirar-lo, sinó que cal tractar el problema de forma enèrgica amb glucocorticoides, immunodepressors i tal vegada gammaglobulines com a tractament de rescat, i sovint durant molts mesos abans d'aconseguir una resposta clínica completa. En resum, sembla doncs, que el medicament inicia i perpetua una lesió immunomediada, que requereix un tractament agressiu i no innocu. Com s'ha dit abans, respecte als 46 casos propis seguits durant 20 anys, hem vist que tan sols un d'ells continua essent una PM pura, Hi ha qui compara l'existència de les PM pures als unicornis o a d'altres essers mitològics.

### **MIOSITIS AMB COSSOS D'INCLUSIÓ:**

Pel que fa a la tercera gran categoria dins les MII, hi ha la MCI en la seva forma esporàdica. Es tracta d'una malaltia "jove" en el sentit de que les seves primeres identificacions daten de 1972, però els Drs. Bohan i Peter poc imaginaven que anys després els Dr. G. Karpati i S. Carpenter de l'Institut de Neurologia de Montreal proposarien el nom de MCI com a variant de PM resistent a glucocorticoides. Per desgràcia aquesta darrera continua essent la característica més notòria de la MCI, la seva refractorietat als tractaments disponibles fins ara. El primer que cal fer es distingir-la de les formes familiars, que n'hi ha i que no tenen res a veure amb la forma esporàdica. La malaltia ha trencat esquemes clàssics dins la Reumatologia, la Neurologia i la Medicina Interna. Efectivament, aquesta és una malaltia que afecta majoritàriament gent gran (és la MII més freqüent per damunt dels 60 anys) i la seva simptomatologia és molt crònica. En una sèrie llarga de pacients, la mitjana de temps entre símptomes i diagnòstic va ser de 7 anys. També és ben conegut que sovint cal fer una segona i una tercera biòpsia per arribar a objectivar les troballes típiques que defineixen

la malaltia. Al propi Dr. Wilder Penfield, que va patir aquesta malaltia, li varen caldre 4 biòpsies per arribar al diagnòstic. La malaltia cursa amb debilitat muscular proximal, però també distal i sovint és asimètrica. La presència de disfàgia i la insuficiència ventilatòria també són complicacions evolutives, no massa conegudes de la malaltia. La seva patogènia és desconeguda fins al punt de que hi ha evidents fenòmens inflamatoris (miositis, per tant), però també fenòmens degeneratius (dipòsits de material  $\beta$ -amiloide), idèntic al que es troba a la malaltia d'Alzheimer, de tal manera que algú s'ha atrevit a dir que la MCI és la malaltia d'Alzheimer del múscul. Els nous coneixements en aquesta entitat són:

- el component mitocondrial en la seva patogènia. Efectivament, a banda dels canvis inflamatoris i degeneratius, a les biòpsies musculars dels pacients amb MCI es troben canvis morfològics molt suggestius de disfunció mitocondrial, més dels esperats per la pròpia edat del pacient. Aquest és un tema novedós i que estem investigant en el Grup de Recerca Muscular. Les dades preliminars de que disposem semblen indicar que aquest és un fet. La repercussió clínica que això pugui tenir és una altra qüestió.
- Les formes evolutives conduint a insuficiència respiratòria, o tal vegada presentant-se d'aquesta manera. Aquest és un escenari poc conegut, però que hem tingut ocasió de viure i no tan sols una vegada.
- L'associació a d'altres malalties autoimmunitàries com ESP, LES, Sjögren, púrpura trombopènica idiopàtica i malaltia celíaca entre d'altres.
- La seva associació (poc freqüent) a infecció pel VIH. Aquesta forma clínica és particular en el sentit de que afecta musculatura distal i inclús la facial, i aquest és un fet insòlit en les MII. El fet de tenir la infecció pel VIH controlada gairebé sense càrrega viral i amb una xifra de CD4 gairebé normal, no evita la progressió de la malaltia. Es creu que el virus, que per altra banda és incapaç d'infectar les cèl·lules musculars desencadena una reacció immunològica estimulante als macròfags i perpetuant la resposta immune.

En resum diríem que les conclusions a les que podem arribar són:

**DM:** 1. Identificació de les formes molt poc miopàtiques i de les formes *sine dermatitis*

2. Conducta a seguir en el despistatge de càncer a les formes del adult (Ac p155 i TC-PET).

**PM:** 1. Diagnòstic d'exclusió amb un ampli diagnòstic diferencial. Identificació de noves formes de distròfies musculars

2. Malaltia rara i associada a d'altres malalties autoimmunitàries, càncer, infeccions i medicaments (estatinés.)

3. Necessitat de tractament enèrgic malgrat retirar la medicació suposadament causal.

**MCI.** 1. Cada vegada més freqüent en Centres de referència

2. Necessitat de sospitar-la quan una PM no respon de forma adequada al tractament, plantejant una segona o una tercera biòpsia.

3. Associació a altres malalties autoimmunitàries i a infecció per VIH, entre d'altres.

#### BIBLIOGRAFIA:

- Bohan A, Peter JB. Polymyositis and dermatomyositis (first of two parts). *N Engl J Med.* 1975;292:344-347.
- Bohan A, Peter JB. Polymyositis and dermatomyositis (second of two parts). *N Engl J Med.* 1975;292:403-407.
- Dalakas MC. Polymyositis, dermatomyositis and inclusion-body myositis. *N Engl J Med.* 1991;325:1487-1498.
- Dalakas MC, Hohlfeld R. Polymyositis and dermatomyositis. *Lancet.* 2003;362:971-982.
- Milisenda JC, Prieto-González S, Grau JM. Miositis con cuerpos de inclusión (forma esporádica). *Seminarios de la Fundación Española de Reumatología.* 2012;13:23-30.
- Benveniste O, Leger JM. Inflammatory or necrotizing myopathies, myositides and other acquired myopathies, new insight in 2011. *Presse Med.* 2011;40:97-198.
- Gherardi RK. Pathogenic aspects of dermatomyositis, polymyositis and overlap myositis. *Presse Med.* 2011;40:09-218.
- Cox S, Limaye V, Hill C, Blumbergs P, Roberts-Thomson P. Idiopathic inflammatory myopathies: diagnostic criteria, classification and epidemiological features. *Int J Rheum Dis.* 2010;13:117-124.
- Khan S, Christopher-Stine L. Polymyositis, dermatomyositis, and autoimmune necrotizing myopathy: clinical features. *Rheum Dis Clin North Am.* 2011;37:143-158,
- Selva O'Callaghan A, Trallero Araguas E. Inflammatory myopathies. *Dermatomyositis, polymyositis, and inclusion body myositis.* *Reumatol Clin.* 2008;4:197-206.
- Prieto S, Grau JM. The geoepidemiology of autoimmune muscle disease. *Autoimmun Rev.* 2010;9:A330-334.
- So MW, Koo BS, Kim YG, Lee CK, Yoo B. Idiopathic inflammatory myopathy associated with malignancy: a retrospective cohort of 151 Korean patients with dermatomyositis and polymyositis. *J Rheumatol.* 2011;38:2432-2435.
- Nagaraju K, Lundberg IE. Polymyositis and dermatomyositis: pathophysiology. *Rheum Dis Clin North Am.* 2011;37:159-171.
- Labirua A, Lundberg IE. Interstitial lung disease and idiopathic inflammatory myopathies: progress and pitfalls. *Curr Opin Rheumatol.* 2010;22:633-638.
- Dalakas MC. Pathophysiology of inflammatory and autoimmune myopathies. *Presse Med.* 2011;40:237-247.
- Toru S, Kobayashi T, Akaza M, Yokota T, Mizusawa H. Dropped head in polymyositis. *Rheumatol Int.* 2012;32:1105-1107.
- Harris BT, Mohila CA. Essential muscle pathology for the rheumatologist. *Rheum Dis Clin North Am.* 2011;37:289-308.
- Danko K, Ponyi A, Constantin T, Borgulya G, Szegedi G. Long-term survival of patients with idiopathic inflammatory myopathies according to clinical features: a longitudinal study of 162 cases. *Medicine (Baltimore).* 2004;83:35-42.
- Ingegnoli F, Lubatti C, Ingegnoli A, Boracchi P, Zeni S, Meroni PL. Interstitial lung disease outcomes by high-resolution computed tomography (HRCT) in Anti-Jo1 antibody-positive polymyositis patients: a single centre study and review of the literature. *Autoimmun Rev.* 2012;11:335-340.
- Nasr R, Reed AM, Peterson EJ. Update: biomarkers for idiopathic inflammatory myopathies. *Curr Opin Rheumatol.* 2012;24:609-615.
- Goodwin DW. Imaging of skeletal muscle. *Rheum Dis Clin North Am.* 2011;37:245-251.
- Qi J, Olsen NJ, Price RR, Winston JA, Park JH. Diffusion-weighted imaging of inflammatory myopathies: polymyositis and dermatomyositis. *J Magn Reson Imaging.* 2008;27:212-217.
- Pestronk A. Acquired immune and inflammatory myopathies: pathologic classification. *Curr Opin Rheumatol.* 2011;23:595-604.
- Chahin N, Engel AG. Correlation of muscle biopsy, clinical course, and outcome in PM and sporadic IBM. *Neurology.* 2008;70:418-424.