

MIOPATÍAS INFLAMATORIAS CON EVOLUCIÓN RECIDIVANTE

BLAS J. LARRAURI, DIEGO S. FERNÁNDEZ ROMERO, MARIA CECILIA JURI, ALEJANDRO MALBRÁN

Unidad de Alergia, Asma e Inmunología Clínica, Buenos Aires, Argentina

Resumen La mayoría de los estudios de tratamiento de las miopatías inflamatorias son de corte y no permiten establecer su eficacia en largo plazo. En este trabajo, describimos el seguimiento de siete pacientes con miopatías inflamatorias, 5 polimiositis y 2 dermatomiositis. Determinamos su presentación, su seguimiento clínico mediante el examen físico, las enzimas musculares y la respuesta al tratamiento. Esta última la definimos como cursos de tratamiento, donde cada curso termina al aumentar los corticoides o al colocar una nueva medicación inmunosupresora debido al empeoramiento clínico o aumento sostenido de las enzimas musculares. El tratamiento instaurado puede remitir, controlar parcialmente, o fracasar en controlar la enfermedad en cuanto se normalicen, estabilicen, o no modifiquen respectivamente tanto la clínica como las enzimas musculares. Se analizaron 20 ciclos, en 14 se logró la remisión, en cinco se controló parcialmente y en uno fracasó el tratamiento. La remisión se logró en un tiempo promedio de 139 ± 98 días y el control en un promedio de 160 ± 100 días. Excepto en una ocasión, todos los ciclos de tratamiento, independientemente del que fuera, remitieron o controlaron los síntomas, pero en el tiempo todos los pacientes recidivaron en su enfermedad.

Palabras clave: miopatías inflamatorias, polimiositis, dermatomiositis, recaídas

Abstract *Relapses in inflammatory myopathies.* Most studies about treatment of inflammatory myopathies consist of cross-sectional analyses that do not assess long-term efficacy. In the present study we describe the follow-up of seven patients with inflammatory myopathies, 5 polymyositis and 2 dermatomyositis. We describe their clinical features, follow-up, muscle enzyme levels, and treatment responses. We define the latter as treatment cycles, every one of which end when steroid doses need to be increased or a new immunosuppressive drug has to be added because of clinical worsening or sustained increases in muscle enzyme levels. Treatment can cause remission, partially control, or fail in achieving myositis improvement when it normalizes, stabilizes, or does not affect muscle enzymes or clinical features, respectively. We analyzed 20 cycles, in which remission was achieved in 14 cases, partial control in 5 instances, and treatment failure in one case. Remission occurred after an average of 139 ± 98 days, whereas partial control took place in 160 ± 100 days. Except in one case, all treatment cycles controlled or remitted the symptoms. However, in all patients the illness recurred with time.

Key words: inflammatory myopathy, polymyositis, dermatomyositis, recurrence

Las miopatías inflamatorias idiopáticas: dermatomiositis, polimiositis, miositis por cuerpos de inclusión y miositis inflamatorias inducidas por estatina¹, constituyen un grupo de enfermedades poco frecuentes, con una incidencia de 2 a 10 nuevos casos por millón de habitantes. Se caracterizan por la inflamación del músculo esquelético². La polimiositis produce debilidad proximal con aumento de enzimas musculares y la dermatomiositis asocia a estos síntomas un conjunto de manifestaciones cutáneas. Ambas enfermedades pueden presentarse como primarias o secundarias a neoplasias u otras enfermedades del tejido conectivo². La miositis por cuerpos de inclusión tiene afección muscular distal, comienzo tardío, mala

respuesta al tratamiento inmunosupresor y características anatomopatológicas diferentes, por lo que es considerada una entidad distinta³.

Las miopatías inflamatorias se tratan con altas dosis de corticoides al inicio de la enfermedad^{4,5}. Los inmunosupresores se indican ante una mala respuesta o ante la activación, o recaída durante la disminución de la dosis de los corticoides^{5,6}. Son pocos los estudios aleatorizados y controlados que comparen la respuesta a diferentes tipos de inmunosupresores (azatioprina, metotrexate, inmunoglobulina endovenosa)⁶, por lo cual el manejo terapéutico de estos pacientes se basa en la experiencia de los diferentes centros donde se asisten⁵.

La mayoría de las comunicaciones sobre el tratamiento de las miositis hacen foco en la respuesta inicial⁶⁻⁹, siendo pocas las que describen su evolución después de lograda la remisión¹⁰. Decidimos estudiar en nuestro grupo de pacientes con distintas formas de miositis la respuesta a los tratamientos instaurados y la evolución en el tiempo

Recibido: 8-IV-2016

Aceptado: 16/VIII/2016

Dirección postal: Dr. Blas Larrauri, Av. Pte. Roque Sáenz Peña 1160 1 B, 1035 Buenos Aires, Argentina

e-mail: blas_larrauri@yahoo.com

de las mismas, con el fin de poder establecer su eficacia y poder comparar nuestros resultados con los ya descriptos.

Casos clínicos

El estudio incluyó a todos los pacientes que nos consultaron con diagnóstico de miositis, polimiositis o dermatomiositis desde enero de 1995 hasta agosto de 2014. Se revisaron las historias clínicas de forma retrospectiva, constatando la edad al inicio de los síntomas, la duración y gravedad de los mismos, compromiso cutáneo, enfermedades tumorales, autoinmunes y otras enfermedades concomitantes, el laboratorio inicial, autoanticuerpos, electromiograma, resonancia magnética nuclear muscular y biopsias.

El diagnóstico de polimiositis o dermatomiositis se realizó según la clasificación de Bohan, valorando la intensidad de la debilidad muscular simétrica proximal, las enzimas musculares, el electromiograma, la biopsia muscular y, en el caso de dermatomiositis, la extensión de la afección característica de la piel, clasificándolas como definitivas, probables o posibles en cuanto tuvieran 4, 3, o 2 criterios respectivamente².

Los pacientes fueron seguidos regularmente con controles clínicos y de laboratorio, incluyendo enzimas musculares: CPK, GOT, GPT, aldolasa y LDH. A todos se les determinó la presencia del auto-anticuerpo anti Jo1.

Analizamos la respuesta al tratamiento de cada uno en forma de cursos. Cada curso comienza cuando se instaura una nueva medicación inmunosupresora o se aumenta la dosis de corticoides al triple de la dosis previa del paciente, y termina cuando necesita nuevamente otro inmunosupresor o se aumenta por tres la dosis de corticoides.

El momento del cambio en la medicación define el comienzo del curso, basándonos en empeoramientos funcionales clínicamente significativos o aumento de las enzimas musculares mayor a tres veces el valor de referencia, no así a las oscilaciones menores en el laboratorio o la clínica, porque pequeñas variaciones en las mismas pueden ocurrir y revertir espontáneamente durante el curso de la enfermedad.

La duración de los cursos de tratamiento al igual que la de los periodos de remisión o control de la enfermedad se cuantificó en días. Se consideró remisión a la desaparición de las manifestaciones clínicas junto a la normalización de

los valores séricos de las enzimas musculares y control a la estabilización con defecto de las manifestaciones clínicas y de los valores séricos de las enzimas musculares en niveles mayores a los normales. Finalmente, fracaso representa la ausencia de respuesta.

Evaluamos ocho pacientes con diagnóstico de miositis. Uno presentó miositis eosinofílica que mejoró con un solo ciclo de corticoides. Esta entidad se produce por una infiltración eosinofílica del músculo, generalmente con eosinofilia periférica; responde bien con corticoides, habitualmente sin recaer y no requiere inmunosupresión¹¹. Por su particular evolución, fue excluido del análisis. De los siete enfermos restantes, cuatro mujeres y un varón tenían polimiositis y dos mujeres dermatomiositis, la mediana de la edad al momento del diagnóstico fue de 40 ± 11 años, rango 31 a 62.

De los cinco pacientes con polimiositis, tres fueron primarias y dos secundarias, asociadas a una enfermedad mixta de tejido conectivo y a un síndrome de Sjögren. Uno con polimiositis primaria presentó conjuntamente una hepatitis autoinmune tipo I y de las dos dermatomiositis una fue primaria y la otra asociada a cáncer de ovario (Tabla 1).

Todos presentaron al inicio debilidad de cinturas escapular y pelviana, que pudo ser objetivada mediante pruebas de resistencia muscular, excepto en dos individuos deportistas con diagnóstico muy precoz que, aunque referían pérdida de fuerza, la misma no era claramente objetivable en el examen físico. Fuera de las manifestaciones musculares, los pacientes 3 y 6 presentaron fenómeno de Raynaud, el paciente 7 presentó artralgias y los pacientes 7 y 4 presentaron disfagia; este último perdió 10 kg en 6 meses a causa de su trastorno deglutorio que había sido estudiado con presunción de enfermedad neoplásica de esófago, pero recuperó peso con el tratamiento. Ninguno presentó anticuerpo anti-Jo1 positivo, como tampoco ninguno tuvo clínica compatible con síndrome anti-sintetasa. La paciente 2, con dermatomiositis, a pesar de haberse estudiado exhaustivamente desde el inicio de la miopatía por un quiste de ovario con biopsia inicial que mostró un quiste folicular, desarrolló cáncer de ovario dos años después del diagnóstico. Se realizó una anexo-histerectomía total con posterior quimioterapia. Diez meses después de la cirugía consultó por recaída de la miositis con enfermedad tumoral avanzada, se trató con gammaglobulina endovenosa logrando la remisión de la miositis. Fue perdida del seguimiento en estado avanzado de su enfermedad tumoral, resistente al tratamiento.

TABLA 1.— Datos clínicos, estudios y diagnóstico de 7 pacientes con diagnóstico de miositis

Paciente	Edad	CPK Dx	RMN	EMG	Biopsia	Autoinmunidad	Bohan	Diagnóstico
1	40	198	No	No	Dermatomiositis	No	Definitiva	Dermatomiositis
2	36	5038	No	Miopatía	Miositis	No	Definitiva	Dermatomiositis asociada a neoplasia
3	37	76	Inflamación	No	Miositis	Hepatitis tipo 1	Probable	Polimiositis y hepatitis autoinmune 1
4	62	1856	Normal	Normal	Miositis	Sjögren	Probable	Polimiositis y Sjögren
5	44	1057	No	No	No	EMTC	Posible	Polimiositis asociada a EMTC
6	52	4015	Inflamación	Miopatía	Miositis	No	Definitiva	Polimiositis
7	31	6241	Inflamación	No	Miositis	No	Definitiva	Polimiositis

CPK Dx: creatinfosfoquinasa al momento del diagnóstico; RMN: Resonancia magnética nuclear; Bohan: Diagnóstico según criterios de Bohan; EMTC: Enfermedad mixta del tejido conectivo

La paciente 3 tenía diagnóstico de distrofia muscular; sin embargo, el carácter proximal de la debilidad, una revisión de la biopsia, las imágenes en la RNM muscular y la respuesta a corticoides establecieron el diagnóstico de polimiositis. Simultáneamente tenía transaminasas elevadas y tiempo de protrombina prolongado, con anticuerpos anti-nucleares y anti-músculo liso positivos y cirrosis autoinmune establecida con una biopsia hepática (hepatitis autoinmune tipo 1). Fue tratada con azatioprina y vitamina K con normalización de la CPK, aldolasa, LDH, GOT, GPT y el tiempo de protrombina, presentando múltiples recaídas que requirieron corticoides. Un curso de gammaglobulina endovenosa no fue útil, y la paciente mejoró con corticoides en altas dosis. Perdimos su seguimiento luego de 10 años con la paciente estable.

Terminado el tiempo del estudio, el paciente 6 presentó una nueva recaída; debido a los corticoides tuvo necrosis ósea avascular de la cabeza de húmero, por lo que se trató inicialmente con bajas dosis de corticoides, con azatioprina, metotrexate, gammaglobulina, rituximab y micofenolato, todos sin respuesta; actualmente, con dosis altas de corticoides, rituximab y 25 mg de metotrexato intramuscular semanales ha normalizado las enzimas musculares y recuperado parcialmente su fuerza muscular.

Surge del análisis de la respuesta al tratamiento el hecho de que todos los pacientes recayeron al menos una vez. El paciente 4 recayó, pero como fue perdido del seguimiento no pudimos cuantificar el segundo ciclo. En total hubo 20 ciclos, de los cuales en uno fracasó el tratamiento. En los 19 restantes el tiempo promedio de duración de la remisión o control de la enfermedad fue de 632 ± 445 días, rango 119 a 1543.

De los 20 ciclos analizados en 14 se logró la remisión de la enfermedad, en cinco se controló y en uno fracasó el tratamiento. La remisión se logró en un tiempo promedio de

139 ± 98 días, rango 18 a 348 con una mediana de 117, y el control en un promedio de 160 ± 100 días, rango 82 a 331 con una mediana de 115; el tiempo promedio en que se mantuvo la remisión fue de 632 días, mientras que el control se mantuvo por un promedio de 635 días. El concepto utilizado para definir control o remisión es la normalización o estabilización de ambos: la clínica y el laboratorio; sin embargo, en todos los ciclos los pacientes presentan mejoría clínica antes de alcanzar la remisión o el control bioquímico, la mayoría de las veces utilizando dosis menores de 20 mg de meprednisona.

Al momento de recaer en cada ciclo, cinco pacientes se encontraban en tratamiento solo con corticoides, cinco solo con inmunosupresores, nueve con inmunosupresores más corticoides y uno sin medicación. En cuatro recaídas los pacientes recibían entre 10 y 20 mg de meprednisona al momento de recaer, que fueron siempre en el primer ciclo, en dos: 8 mg, en dos: 6 mg, en seis: 4 mg o menos y seis se encontraban sin corticoides, independientemente de la medicación inmunosupresora.

Discusión

Las enfermedades musculares inflamatorias idiopáticas son procesos inflamatorios que producen debilidad crónica y simétrica de la musculatura proximal. La mayoría de los artículos disponibles sobre tratamiento documentan la favorable respuesta inicial al tratamiento con corticoides o corticoides asociados a inmunosupresores, siendo pocos los datos publicados sobre la evolución y respuesta al tratamiento a largo plazo.

TABLA 2.— Ciclos de tratamiento, duración e inmunosupresor instaurado

Paciente	Ciclo	Resolución	T. Resol.	T. Ciclo	Cort. inicio	Cort.reca	Inmunosupresor
1	1	Remisión	151	212	60	12	
	2	Control	82	385	20	6	Mtx
	3	Remisión	245	782	40	0	Mtx + Aza
	4	Remisión	226	732	16	0	Mtx
	5	Remisión	348	987	20	4	Mtx
2	1	Control	105	119	40	10	Aza
	2	Remisión	28	301	60	8	Gama
3	1	Remisión	55	340	40	12	
	2	Control	115	706	20	0	Aza
	3	No control	44	44	8	8	Gama
	4	Control	331	939	40	4	
	5	Control	169	1027	12	2	Aza
4	1	Remisión	109	305	40	4	
5	1	Remisión	18	175	40	16	
	2	Remisión	31	1593	16	0	Mtx
6	1	Remisión	99	407	60	2	Aza
	2	Remisión	115	274	8	0	Aza + Gama
7	1	Remisión	119	641	40	0	
	2	Remisión	149	1638	16	2	Aza
	3	Remisión	253	462	40	6	Mtx

Aza: azatioprina; Mtx: Metotrexate; Gama: Gamaglobulina; T. Resol.: el tiempo que lleva a control o remisión en el ciclo en días; T. ciclo: duración total del ciclo hasta recaída; Cort. inicio: dosis de corticoide que se da al inicio del ciclo; Cort. reca: dosis de corticoide en el momento de la recaída.

Los artículos referidos al seguimiento y la evolución de la enfermedad describen un rango de recaídas de 0 a 60%¹²⁻¹⁴. Agarwal y col. en su seguimiento de 53 pacientes, 33 (65%) tuvieron al menos una recaída y 17 (32%) tuvieron múltiples recaídas, en un rango de seguimiento de 9 a 145 meses¹⁰.

Presentamos nuestros resultados en 7 pacientes con miositis inflamatorias idiopáticas, que fueron seguidos en un rango de 305 a 3098 días, con un promedio de 1724 días. Todos recayeron, independientemente de la forma clínica de su enfermedad -polimiositis o dermatomiositis-, y de su asociación o no a una enfermedad tumoral o de tejido conectivo.

El tratamiento instituido fue siempre exitoso en lograr la remisión, con excepción de un ciclo realizado con gammaglobulina intravenosa en dosis inmunosupresoras, que se rotó a altas dosis de corticoides, lográndose la remisión. El resto de los pacientes controlaron o remitieron los síntomas con corticoides o con corticoides asociados a un inmunosupresor: metotrexate, azatioprina o gammaglobulina, manteniendo la estabilización por una media de casi dos años (632 días) (Tabla 2).

No encontramos características clínicas o de tratamiento que puedan predecir las recaídas.

Las miositis inflamatorias se asocian con enfermedades tumorales, un 9% de polimiositis y un 15% de dermatomiositis se presentan con neoplasias¹⁵; el rastreo aconsejado para los pacientes es el mismo que se utiliza en personas sanas para detección sistémica de cáncer y ante la presencia de una lesión sospechosa se deben ahondar los estudios¹⁵. Nuestro paciente con dermatomiositis asociada a cáncer de ovario fue estudiada exhaustivamente por un quiste de ovario incluyendo una biopsia que fue negativa, 4 meses después de la misma se diagnosticó un adenocarcinoma de ovario en una segunda toma. El alerta por tumores acompañantes debe tenerse presente en esta enfermedad.

Las miopatías inflamatorias son enfermedades raras y nuestro número de pacientes es pequeño. A diferencia de otros informes, todos recayeron, poniendo de relieve el carácter recidivante de esta enfermedad.

Los pacientes controlaron sus síntomas y remitieron su enfermedad con corticoides y/o corticoides e inmunosupresores, pero esta terapéutica por causas que no nos

son del todo claras, fracasa en el tiempo y da origen a las recidivas de la enfermedad.

Conflictos de interés: Ninguno para declarar

Bibliografía

1. Mammen AL. Statin-associated autoimmune myopathy. *N Engl J Med* 2016; 374: 664-9.
2. Bohan A, Peter JB. Polymyositis and dermatomyositis. *N Engl J Med* 1975; 292: 344-7.
3. Basquiera AL, Caeiro F, Palacio S, et al. Inclusion body myositis. Report of 4 cases. *Medicina (B Aires)* 2002; 62: 37-40.
4. Ilias N, Lazarou. Classification, diagnosis, and management of idiopathic inflammatory myopathies. *J Rheumatol* 2013; 40: 550-64.
5. Ernste FC; Reed, AM. Idiopathic Inflammatory Myopathies: Current trends in pathogenesis. *Mayo Clin Proc* 2013; 88: 83-105.
6. Villalba L, Hicks JE, Adams EM, et al. Treatment of refractory myositis: A randomized crossover study of two new cytotoxic regimens. *Arthritis Rheum* 1998; 41: 392-9.
7. Hunter M, Telias I, Collado V, Sarano J, Álvarez C, Suárez JP. Inflammatory myopathy with initial respiratory muscles involvement and rheumatoid arthritis. *Medicina (B Aires)* 2014; 74: 393-6.
8. Rose AL, Walton AL. Polymyositis: a survey of 89 cases with particular reference to treatment and prognosis. *Brain* 1966; 89: 747-68.
9. Noss EH, Hausner-Sypek DL, Weinblatt ME. Rituximab as therapy for refractory polymyositis and dermatomyositis. *J Rheumatol* 2006; 33: 1021-6.
10. Agarwal SK, Monach PA, Docken WP, Coblyn JS. Characterization of relapses in adult idiopathic inflammatory myopathies. *Clin Rheumatol* 2006; 25: 476-81.
11. Selva-O'Callaghan A, Trallero-Araguás E, Grau JM. Eosinophilic myositis a update review. *Autoimmun Rev* 2014; 13: 375-8.
12. Phillips BA, Zilko P, Garlepp MJ, Mastaglia FL. Frequency of relapses in patients with polymyositis and dermatomyositis. *Muscle Nerve* 1998; 21: 1668-2.
13. Henriksson KG, Sandstedt P. Polymyositis—treatment and prognosis. A study of 107 patients. *Acta Neurol Scand* 1982; 65: 280-300.
14. Mosca M, Neri R, Pasero G, Bombardieri S. Treatment of idiopathic inflammatory myopathies: a retrospective analysis of 63 caucasian patients longitudinally followed at a single clinical center. *Clin Exp Rheumatol* 2000; 18: 451-6.
15. Sigurgeirsson B, Allander E. Risk of cancer in patients with dermatomyositis or polymyositis. A population-based study. *N Engl J Med* 1992; 326: 363-7.