



20424 - AUSENCIA DE MUTACIONES PATOGÉNICAS Y FUERTE ASOCIACIÓN CON HLA-DRB1*11:01 EN PACIENTES JÓVENES NO EXPUESTOS A ESTATINAS CON MIOPATÍA NECROTIZANTE ANTI-HMGCR

Llansó Caldentey, L.¹; Segarra Casas, A.²; Domínguez González, C.³; Malfatti, E.⁴; Kapetanovic, S.⁵; Rodríguez Santiago, B.²; de la Calle, O.⁶; Blanco, R.⁷; Dobrescu, A.⁸; Nascimento, A.⁹; Paipa, A.¹⁰; Hernández Laín, A.¹¹; Jou, C.¹²; Mariscal, A.⁶; González Mera, L.¹⁰; Arteche, A.¹³; Lleixà, C.⁷; Caballero Ávila, M.¹⁴; Carbayo, Á.¹⁴; Vesperinas, A.¹⁴; Querol, L.¹⁴; Gallardo, E.¹⁴; Olivé, M.¹⁴

¹Unidad Neuromuscular. Servicio de Neurología. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau; ²Servicio de Neurogenética. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau; ³Servicio de Neurología. Hospital Universitario 12 de Octubre; ⁴ Service d'Histologie. FHU SENECA. Hôpital Mondor; ⁵Servicio de Neurología. Hospital Universitario Basurto-Basurtuko Unibertsitate Ospitalea; ⁶Servicio de Inmunología. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau; ⁷Servicio de Neurociencias. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau; ⁸Servicio de Neurogenética. Craiova University Hospital; ⁹Servicio de Neurología. Hospital de Sant Joan de Déu; ¹⁰Servicio de Neurología. Hospital Universitari de Bellvitge; ¹¹Servicio de Anatomía Patológica. Hospital Universitario 12 de Octubre; ¹²Servicio de Anatomía Patológica. Hospital de Sant Joan de Déu; ¹³Servicio de Neurogenética. Hospital Universitario 12 de Octubre; ¹⁴Servicio de Neurología. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau.

Resumen

Objetivos: La miopatía necrotizante inmunomediada anti-HMGCR es una miositis generalmente asociada a exposición a estatinas. Existe un fenotipo en individuos jóvenes no expuestos a estatinas con curso crónico que simula una distrofia de cinturas. Nuestro objetivo es expandir la caracterización de este e investigar una posible predisposición genética a la producción de autoanticuerpos basándose en la hipótesis de que la sobreexpresión/deslocalización de la enzima HMGCR aumenta su inmunogenicidad.

Material y métodos: Cohorte retrospectiva de 11 pacientes jóvenes sin exposición a estatinas con miopatía anti-HMGCR y panel de genes de miopatías negativo. Se incluyeron datos clínicos y de laboratorio, respuesta a tratamiento, resonancia y biopsia muscular. Se realizó exoma completo (WES) con análisis dirigido de 40 genes relacionados con la biosíntesis del colesterol y análisis de haplotipo. Se evaluó la expresión de HMGCR en las biopsias musculares disponibles ($n = 3$), comparando con músculo control.

Resultados: El 90,9% (10/11) eran mujeres, presentaban altos niveles de CK (> 1000 U/L) y debilidad proximal progresiva. Edad de debut 3-25 años; frecuente retraso diagnóstico y seguimiento prolongado (10-35 años). El análisis de WES no identificó variantes patogénicas. El HLA reveló una alta proporción del alelo DRB1*11:01 comparado con la población general (60 vs. 13,7%; $p = 0,0009$). No observamos sobreexpresión ni deslocalización de HMGCR en músculo de pacientes.

Conclusión: No identificamos mutaciones en genes involucrados en la biosíntesis del colesterol que puedan desencadenar la respuesta humoral anti-HMGCR, ni aumento de expresión del antígeno en músculo. Hay una fuerte asociación con el HLA-DRB1*11:01 al igual que en pacientes adultos expuestos a estatinas, lo que sugiere una predisposición inmunogénica independiente de la exposición a estatinas.