



COMUNICACIÓN CLÍNICA

Presencia de anticuerpos anti-SRP y anti-M2 en paciente con polimiositis severa

Presence of anti-SRP and anti-M2 antibodies in patients with severe polymyositis

E. Ocaña Pérez^{a,*}, M. Romero Jurado^b, A.M. Peña Casas^a y A. Martínez Cañamero^a

^a Unidad de Gestión Clínica, Laboratorio y Alergia, Complejo Hospitalario de Jaén, Jaén, España

^b Unidad de Gestión Clínica, Aparato Locomotor, Complejo Hospitalario de Jaén, Jaén, España

Disponible en Internet el 14 de septiembre de 2013

Las miopatías inflamatorias idiopáticas (MII) constituyen un grupo de enfermedades que se caracterizan por afectar a la musculatura estriada, aunque otros órganos internos, en especial el pulmón, forman parte del espectro clínico de estas enfermedades. Actualmente, la clasificación de las MII está basada en manifestaciones clínicas, alteraciones inmunológicas, criterios histopatológicos, mecanismos patogénicos y la respuesta al tratamiento. Bajo este concepto se agrupan fundamentalmente 3 entidades: la dermatomiositis, enfermedad bien definida; la polimiositis, que agrupa diversos trastornos que cursan con inflamación muscular y, finalmente, la miositis con cuerpos de inclusión (MCI)^{1,2}. Los criterios diagnósticos establecidos por Bohan y Peter siguen siendo de utilidad en la práctica clínica diaria por su simplicidad^{3,4}. La presencia de autoanticuerpos específicos asociados a estas enfermedades sustenta la etiología autoinmune del proceso, y ayuda a definir subgrupos clínicos homogéneos⁵. Los anticuerpos antinucleares (ANA) están presentes hasta en la mitad de los pacientes con MII y hasta un 20-40% presentan anticuerpos específicos, anti-tRNA sintetasa, anti-Mi2 y anti-SRP, u otros anticuerpos asociados a miositis como anti-Ku, anti-Pm-Scl y anti-U1-RNP. Aunque la

presencia de autoanticuerpos no está incluida en los criterios diagnósticos, la existencia de un determinado tipo de anticuerpo está relacionado con el fenotipo clínico, el pronóstico y la evolución de las MII. Los anticuerpos anti-tRNA sintetasa incluyen los anti-Jo1, anti-PL7, anti-PL12, anti-EJ, anti-OJ entre otros, siendo los 3 primeros los más frecuentes en pacientes con MII y se asocian clínicamente con el síndrome anti-sintetasa (neumopatía intersticial, miositis, poliartritis, manos de mecánico, fenómeno de Raynaud y fiebre). Los anticuerpos anti-Mi2 se encuentran en el 30-40% de los pacientes con dermatomiositis, su presencia se asocia con una buena respuesta al tratamiento y un pronóstico favorable. La presencia de anticuerpos anti-SRP se ha asociado clínicamente con el síndrome anti-SRP, caracterizado por miositis grave incapacitante, de presentación aguda, usualmente resistente al tratamiento con esteroides y presencia de miopatía necrosante y manifestaciones cardíacas, frecuentes en estos pacientes^{6,7}.

Presentamos el caso de un varón de 49 años, con miopatía grave, diagnosticado en nuestro hospital de síndrome anti-SRP con coexistencia inusual de anticuerpos anti-Mi2.

Caso clínico

Varón de 49 años que comenzó en el año 2006, en aproximadamente 2 semanas, con gran debilidad muscular de

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: eocanap@gmail.com (E. Ocaña Pérez).

predominio proximal y simétrica de la cintura pelviana, a la que se añadió en 2 días la escapular. El enfermo refirió imposibilidad para la realización de sus actividades cotidianas y actividades como subir escaleras, levantarse de una silla, peinarse o elevar objetos por encima de los hombros. No presentó por el contrario debilidad en la musculatura distal de los miembros, ni dificultad para la realización de movimientos finos con las manos. Al mes de comenzar con la debilidad muscular, el enfermo refirió haber notado dificultad para la deglución, sobre todo de alimentos sólidos y un cambio en la tonalidad de su voz, semejante a una persona constipada. No presentó artralgias ni clínica inflamatoria articular, tos, disnea, pérdida de peso, fiebre ni otra sintomatología añadida. En la exploración física presentaba un buen estado general, presión arterial normal, bien hidratado, buen color cutáneo y voz nasal. Se apreciaba debilidad de la musculatura proximal de cintura escapular con dificultad para la abducción de ambos hombros (3-4) ³⁻⁵ a la movilidad activa y (4-4) ⁵ contra resistencia (3-4), según la escala MRC, la fuerza de la musculatura del antebrazo y manos fue normal. Del mismo modo, destacaba debilidad de cintura pelviana y de la musculatura proximal de ambos miembros inferiores ²⁻⁵, sin resistencia y (2-4) ³⁻⁵ contra resistencia (3-4), no presentando pérdida de fuerza de musculatura distal. No se observó alteración de la musculatura ocular ni facial. La exploración neurológica de la sensibilidad y los reflejos osteotendinosos fueron normales, así como la auscultación cardiorrespiratoria, no existía dolor muscular espontáneo a la palpación de ambas cinturas. En el estudio analítico destacaba creatinofosfocinasa (CPK): 1.500 U/l (0-170); ligero aumento de la velocidad de sedimentación glomerular, 14 mm/h; bioquímica hepática y resto de parámetros bioquímicos normales (incluidos marcadores tumorales). Niveles de GGT y fosfatasa alcalina en ligero ascenso, 97 U/l (0-55) y 108 U/l (34-104) respectivamente. El estudio inmunológico mostró presencia de ANA con patrón citoplasmático y título 1/1.280 (**fig. 1**). Ante el patrón de fluorescencia observado y los niveles elevados de CPK, se amplió el estudio inmunológico para el estudio de Ac. específicos o asociados a miositis. Se detectó la presencia de anticuerpos anti-SRP y anticuerpos anti-mitochondriales (anti-M2) (**fig. 2**); otros anticuerpos asociados a miositis (Jo-1, PL7, PL12, EJ, OJ, Ku, Pm-Scl) fueron

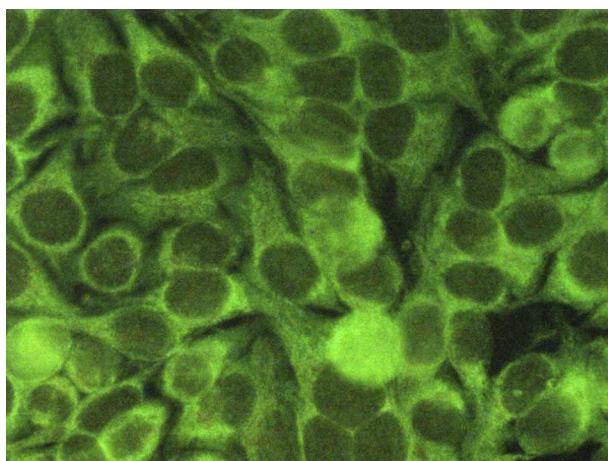


Figura 1 Inmunofluorescencia indirecta sobre células Hep-2. Patrón de fluorescencia citoplasmático. Título dilución 1/640.

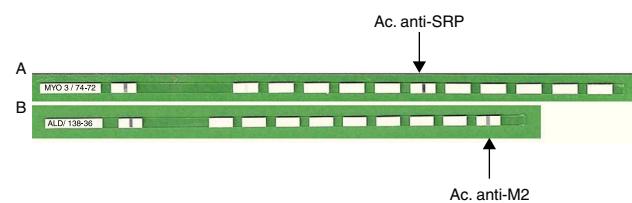


Figura 2 A) *Inmunoblotting* antígenos asociados a miositis. Reacción positiva para anticuerpos anti-SRP. B) *Inmunoblotting* antígenos asociados a enfermedades hepáticas autoinmunes. Reacción positiva anticuerpos anti-M2.

negativos; A-SSa, A-SSb, A-Sm, A-RNP: negativos. La TAC pulmonar de alta resolución sin signos de neumopatía intersticial. Ecocardiografía sin signos de hipertensión pulmonar. El electromiograma de cintura escapular y pelviana mostró disminución de la amplitud y duración de los potenciales de la unidad motora con aumento de potenciales polifásicos y patrón interferencial precoz, detectándose también actividad espontánea normal descrita por la presencia de fibrilaciones y ondas agudas positivas. Con los datos clínicos y analíticos del paciente, se descartó la presencia de miopatía asociada a trastornos del tiroides y secundarias a fármacos como estatinas, así como otras miopatías no inflamatorias, siendo finalmente diagnosticado de probable síndrome anti-SRP con anticuerpos anti-M2. Desde el momento del diagnóstico, el paciente comenzó con tratamiento con prednisona oral, la primera semana se administró 1,5 mg/kg en dosis fraccionadas y se continuó con una sola dosis diaria durante al menos un mes. Tras este primer periodo de tratamiento experimentó una notable mejoría en cuanto a la recuperación de la fuerza de la musculatura proximal sin llegar a ser completa. En cambio, los valores enzimáticos se normalizaron ya desde el primer mes. A raíz de la mejoría, se redujo la dosis de corticoides con un descenso paulatino. Durante el curso de la enfermedad, al llegar a la dosis de prednisona de 20 mg al día, el paciente volvió a presentar debilidad muscular y aumento de las enzimas musculares, motivo por el cual se añadió como terapia adicional fármacos inmunodepresores como metotrexato 15 mg/semanas y azatioprina 2 mg/kg. Actualmente, después de 7 años desde su diagnóstico y a pesar de continuar con tratamiento inmunodepresor, continúa con franca debilidad en ambas cinturas y en musculatura proximal de miembros superiores e inferiores. Respecto a la presencia de Ac. antimitochondriales (anti-M2), anticuerpos altamente específicos en el diagnóstico de cirrosis biliar primaria, el enfermo no presentaba signos clínicos de colestasis, aunque en las últimas revisiones ha presentado valores crecientes de GGT y fosfatasa alcalina.

Discusión

Presentamos el caso de un paciente diagnosticado de síndrome anti-SRP con coexistencia de Ac. anti-M2. Los anticuerpos anti-SRP aparecen en menos del 5% de los pacientes con MII, suelen presentar miopatía necrosante, gran elevación de enzimas musculares, así como un menor número de linfocitos infiltrantes. Además, con frecuencia presentan debilidad intensa, progresión rápida de la enfermedad, resistencia al tratamiento y peor pronóstico, con una menor supervivencia que otros pacientes con MII⁸. En

este caso, presentó manifestaciones clínicas parecidas a las descritas en otras series^{8,9} y, aunque tuvo una buena respuesta inicial a corticoides, posteriormente tuvo que recibir terapia adicional con fármacos inmunosupresores como metotrexato y azatioprina, y a pesar del tratamiento inmunosupresor, continúa con debilidad en ambas cinturas y en musculatura proximal de miembros superiores e inferiores.

Las cardiomiotías con insuficiencia cardiaca congestiva son frecuentes en el síndrome anti-SRP y representa hasta el 10-20% de las causas de muerte en estos pacientes, constituyendo uno de los factores de mal pronóstico. El estudio cardiológico de nuestro caso no mostró ninguna alteración, aunque el paciente refiere disnea moderada a grandes esfuerzos. Aunque la afectación cardiológica está descrita como manifestación habitual en el síndrome anti-SRP, esta asociación no es constante en otras series descritas en la literatura^{7,8}. El estudio de los pacientes con sospecha de MII, incluye la determinación de diferentes parámetros bioquímicos, especialmente la CPK y aldolasa, enzimas musculares generalmente elevadas en los pacientes con MII, y que están incluidas dentro de los criterios diagnósticos de miopatía inflamatoria², aunque no es específica de MII. Los niveles de CPK en el síndrome anti-SRP están más elevados que en otras MII. En este caso presentó niveles muy elevados al diagnóstico, que fueron disminuyendo con el tratamiento, aunque persistía la sintomatología de debilidad muscular. La determinación de autoanticuerpos fue fundamental en el diagnóstico de este paciente y aunque su existencia no forma parte de los criterios de clasificación de las MII, permiten definir subgrupos con unas características clínicas y pronósticas diferentes. Por lo tanto es fundamental incluir la determinación de autoanticuerpos en pacientes con sospecha de MII. La determinación de ANA, mediante inmunofluorescencia indirecta sobre células Hep-2 mostró un patrón citoplasmático, con título elevado de anticuerpos, que correlacionó con la presencia de Ac. anti-SRP en el análisis por *inmunoblotting* de las diferentes especificidades antigenicas específicas o asociadas a MII. Aunque es infrecuente la coexistencia de anticuerpos anti-SRP con otros autoanticuerpos, se ha descrito algún caso asociado a anti-Ro52 y anti-Jo1⁸. El síndrome anti-SRP suele aparecer como una entidad clínica independiente, habiéndose descrito algunos casos asociados a dermatomiositis¹⁰. En este caso, el estudio inmunológico demostró la coexistencia de anticuerpos anti-M2 y anti-SRP, una coexistencia especialmente rara en pacientes con MII. Recientemente, se ha descrito la presencia de anticuerpos anti-M2 en un paciente con signos clínicos atípicos de miositis¹¹. Los anticuerpos anti-M2, son marcadores serológicos de cirrosis biliar primaria y están incluidos en los criterios diagnósticos, y pueden aparecer con bastante antelación al inicio del cuadro clínico y en los pacientes asintomáticos, no habiéndose descrito en los pacientes con polimiositis. Aunque actualmente nuestro enfermo no presenta ningún signo clínico de colestasis biliar

(ictericia, prurito, dolor abdominal), en las últimas revisiones se ha observado ligero aumento progresivo de fosfatasa alcalina y GGT, que podría estar indicando ligeros signos de colestasis biliar. Será necesario futuras evaluaciones para ver la evolución clínica del paciente y la aparición de nuevos síntomas asociados a la cirrosis biliar primaria.

En conclusión, el estudio de autoanticuerpos y el hallazgo de la presencia de anticuerpos anti-SRP y anti-M2, junto con el resto de parámetros bioquímicos y electromiográficos, aún en ausencia de biopsia muscular, ha sido fundamental para establecer el diagnóstico probable de síndrome anti-SRP, según los criterios de Bohan y Peter, coexistiendo de forma excepcional anticuerpos anti-M2. Este caso resalta de manera llamativa la importancia del estudio inmunológico en el diagnóstico final de estos enfermos, y la importancia que tiene la identificación de los autoanticuerpos en el pronóstico y tratamiento clínico de los pacientes con MII.

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no tienen ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Van Dooren SH, van Venrooij WJ, Pruijn GJ. Myositis-specific autoantibodies: Detection and clinical associations. Autoimmun Highlights. 2011;2:5-20.
2. González Crespo MR. Miopatías inflamatorias idiopática. Rev Clin Esp. 2001;202:500-8.
3. Bohan A, Peter JB. Polymyositis and dermatomyositis (first of two parts). N Engl J Med. 1975;292:344-7.
4. Bohan A, Peter JB. Polymyositis and dermatomyositis (second of two parts). N Engl J Med. 1975;292:403-7.
5. González Crespo MR. Diagnóstico de las miopatías. Rev Clin Esp. 2002;202:91-3.
6. López FJ. Miopatías inflamatorias. Nuevos conceptos. Reumatol Clin. 2008;4 Supl. 1:S40-4.
7. Satoh T, Okano T, Matsui T, Watabe H, Ogasawara T, Kubo K, et al. Novel autoantibodies against 7SL RNA in patients with polymyositis/dermatomyositis. J Rheumatol. 2005;32: 1727-33.
8. Miller T, Al-Lozi MT, Lopate G, Pestronk A. Myopathy with antibodies to the signal recognition particle: Clinical and pathological features. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2002;73:420-8.
9. Hengstman GJ, ter Laak HJ, Vree Egberts WT, Lundberg IE, Moutsopoulos HM, Vencovsky J, et al. Anti-signal recognition particle autoantibodies: Marker of a necrotising myopathy. Ann Rheum Dis. 2006;65:1635-8.
10. Sugie K, Tonomura Y, Ueno S. Characterization of dermatomyositis with coexistence of anti-Jo-1 and anti-SRP antibodies. Intern Med. 2012;51:799-802.
11. Uenaka T, Kowa H, Sekiguchi K, Nagata K, Ohtsuka Y, Kanda F, et al. Myositis with antimitochondrial antibodies diagnosed by rectus abdominis muscle biopsy. Muscle Nerve. 2013;47: 766-8.