

ORIGINAL

Miopatía necrosante inmunomediada: experiencia en una unidad neuromuscular



S. Portela-Sánchez^{a,*}, I. Catalina^a, S. López Muñoz^b, A. Lozano Ros^a,
A. Sánchez-Soblechero^a, E. Sola Vendrel^c, P. Sánchez-Mateos^d y J.L. Muñoz-Blanco^{a,e}

^a Unidad de ELA-Neuromuscular, Servicio de Neurología, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, España

^b Servicio de Anatomía Patológica, Hospital Universitario La Paz, Madrid, España

^c Servicio de Anatomía Patológica, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, España

^d Servicio de Inmunología Clínica, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, España

^e IISGM, Instituto de Investigación Sanitaria Gregorio Marañón, Madrid, España

Recibido el 29 de octubre de 2022; aceptado el 6 de marzo de 2023

Accesible en línea el 14 de noviembre de 2024

PALABRAS CLAVE

Miopatía necrosante
inmunomediada;
Miopatías
inflamatorias;
Anticuerpos
anti-HMGCR;
Estatinas

Resumen

Objetivos: Describir las características principales y el manejo clínico de una cohorte de pacientes con miopatía necrosante inmunomediada (MNIM).

Métodos: Estudio observacional, unicéntrico y retrospectivo en el que se incluyeron los casos de MNIM diagnosticados en la Unidad de Neuromuscular de un hospital terciario en Madrid (España) entre los años 2013 y 2021.

Resultados: Dieciséis pacientes con MNIM se incluyeron en el estudio, con una mediana de edad de 71,5 años (rango, 36-80), de los cuales 9 (56,3%) eran mujeres y 13 (81,3%) habían sido tratados previamente con estatinas. El tiempo transcurrido desde el inicio de los síntomas hasta el diagnóstico fue menor de 6 meses en 11 casos (68,8%) y, en todos, la forma de inicio fue la aparición de debilidad proximal en miembros inferiores, seguido de mialgias como segundo síntoma más frecuente. En 13 pacientes los anticuerpos anti-3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A reductasa (HMGCR) fueron positivos, que fueron los únicos autoanticuerpos asociados a miopatías detectados en la muestra. El abordaje terapéutico inicial se basó en el uso de corticoides, aunque la combinación con otros inmunosupresores fue necesaria desde el inicio en 8 (50%) casos.

Conclusiones: El diagnóstico de MNIM dentro de las miopatías inflamatorias ha aumentado en los últimos años. En nuestra muestra los únicos anticuerpos detectados fueron los anti-HMGCR, una pieza clave en el diagnóstico diferencial con otras miopatías inflamatorias. El tratamiento de la enfermedad debe ser individualizado y tener en cuenta la respuesta inicial a corticoides, ya que puede requerir la combinación de varios fármacos.

© 2024 Sociedad Española de Neurología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la CC BY-NC-ND licencia (<http://creativecommons.org/licencias/by-nc-nd/4.0/>).

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: sofiaportelasanchez@gmail.com (S. Portela-Sánchez).

KEYWORDS

Immuno-mediated
necrotizing
myopathies;
Inflammatory
myopathies;
Anti-HMGCR
antibodies;
Statins

Immune-mediated necrotizing myopathy: experience in a neuromuscular unit**Abstract**

Objectives: To describe the main features and the clinical management of a cohort of patients with immune-mediated necrotizing myopathy (IMNM).

Methods: We conducted an observational, monocentric, retrospective study of IMNM patients diagnosed in the Neuromuscular Unit of a tertiary hospital in Madrid (Spain) between 2013 and 2021.

Results: Sixteen IMNM cases were diagnosed, with a median age of 71.5 years (range 36-80), 9 of whom (56.3%) were female. Thirteen (81.3%) patients had previously been treated with statins. The time from symptoms onset to diagnosis was less than 6 months in 11 patients (68.8%) and the most common clinical symptoms were proximal weakness and myalgia. The only myositis specific autoantibodies detected were anti-3-hydroxy-3-methyl-coenzyme A reductase in 13 patients. The treatment strategy was based on prednisone, although a combination with other immunosuppressive drugs was required in 8 (50%) patients.

Conclusions: There has been an increase in the diagnosis of immune-mediated necrotizing myopathies in the last few years. The anti-HMGCR antibodies were the only ones detected in this sample, showing their key role in the diagnosis. Early recognition of the disease facilitates to start treatment as soon as possible, which should be based on the initial response to corticosteroids and usually requires a combination of several drugs.

© 2024 Sociedad Española de Neurología. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

Las miopatías inflamatorias idiopáticas (MII) constituyen un grupo heterogéneo de enfermedades cuya característica definitoria es la presencia de inflamación muscular que se acompaña de manifestaciones extramusculares que pueden afectar a la piel, los pulmones, el corazón y las articulaciones, y que se presentan con una frecuencia variable en los distintos tipos de MII¹. Entre las pruebas de laboratorio, cabe destacar la asociación con autoanticuerpos específicos, que aparecen, aproximadamente, en el 60-70% de los pacientes con MII y resultan de gran utilidad para guiar el diagnóstico y para identificar diferentes grupos con características propias^{2,3}.

Otra prueba fundamental en el diagnóstico de las MII es la biopsia muscular, ya que las distintas características histológicas sumadas a los datos clínicos y a la presencia de anticuerpos han permitido desarrollar un sistema para clasificar las diferentes MII en 4 subgrupos principales: dermatomiositis, miositis asociada a síndrome antisintetasa, miositis por cuerpos de inclusión y miopatía necrosante inmunomediada (MNIM)⁴.

Dentro de estos subgrupos, la MNIM fue la última en ser descrita y, respecto al resto, se caracteriza por la presencia de mayor debilidad muscular y niveles más altos de creatininas (CK), con manifestaciones extramusculares poco frecuentes⁵. El primer hito en la descripción de las MNIM fue la de los anticuerpos frente a la partícula de reconocimiento de señal (anti-SRP)⁶⁻⁸. Tras la publicación de varios estudios, empezó a llamarse «miositis anti-SRP» a un grupo de MII que se asociaban a estos anticuerpos. Poco después, se produjo la definición de las principales características histológicas con fibras necróticas y escasos infiltrados inflamatorios, lo que llevó a considerar las MNIM

una entidad separada entre las MII en 2003⁹. En 2010, se detectó un nuevo autoanticuerpo, que tiene como diana la enzima 3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A reductasa (anti-HMGCR) en pacientes con diagnóstico de MNIM¹⁰. Esta enzima cataliza reacciones clave en la biosíntesis del colesterol y su expresión en la membrana celular está aumentada en pacientes tratados con estatinas, lo que puede suponer un mecanismo importante en la fisiopatología de la enfermedad, aunque los mismos anticuerpos se han detectado también en pacientes que nunca han sido tratados con fármacos hipolipemiantes¹¹. Por último, existe un tercer subgrupo dentro de los pacientes con MNIM, que representa en torno al 40% de los casos, en los que no se detecta ningún autoanticuerpo¹².

El abordaje terapéutico de los pacientes con MNIM se basa en series de casos y consensos de expertos e incluye, además de los corticoides, varios fármacos inmunosupresores e inmunomoduladores, cuyo uso en combinación suele requerirse para controlar la enfermedad¹³. Además, será necesario el despistaje de un posible cáncer subyacente, que se ha relacionado con formas seronegativas, y, de forma más controvertida, con MNIM asociada a anti-HMGCR¹⁴.

Métodos

Tras una revisión retrospectiva de la base de datos de la Unidad de Neuromuscular del Hospital General Universitario Gregorio Marañón (Madrid), se identificaron los casos de MNIM diagnosticados entre los años 2013 y 2021. Los criterios de inclusión se adaptaron del último consenso de clasificación clínicoseropatólogica del European Neuromuscular Centre (ENMC)¹³. Además de una biopsia muscular compatible con fibras necróticas o regenerativas en ausen-

cia de infiltrado inflamatorio o con un infiltrado inflamatorio escaso se requirieron niveles de CK elevados en presencia de un cuadro clínico de debilidad muscular de reciente aparición¹³.

Los criterios de exclusión fueron no cumplir todos los criterios de inclusión, historia familiar de miopatía hereditaria con causa genética conocida y que la biopsia muscular o el resto de las pruebas complementarias fuesen sugestivas de otra causa alternativa.

En cada caso se revisó la historia clínica completa del paciente y se recogieron los datos demográficos, los datos clínicos y la fecha del diagnóstico. Con base en el tiempo transcurrido desde el inicio de síntomas, se clasificaron en: inicio agudo (menos de 4 semanas), inicio subagudo (entre 4 semanas y 6 meses) o crónico (si habían transcurrido más de 6 meses desde el inicio). Se valoró el patrón de la debilidad muscular (miembros inferiores vs. miembros superiores, proximal vs. distal, simétrico vs. asimétrico) y el grado de gravedad se midió mediante la escala del Medical Research Council (MRC) y fue considerada grave si había una puntuación $MRC \leq 3/5$ en alguno de los grupos musculares explorados.

A continuación se evaluaron las pruebas complementarias realizadas tras la primera valoración en la consulta de neurología y se recogieron los valores de CK y los resultados del estudio de autoinmunidad. Los anticuerpos específicos de miositis tipo inmunoglobulina G (IgG) se testaron en suero utilizando una técnica de *dot-blot* (MYO12D-24, D-tek, Mons, Bélgica), que permite la detección y la medición semicuantitativa de 12 autoanticuerpos: antihistidil-ARN-t-sintetasa (Jo1), antitreonina-ARN-t-sintetasa (PL7), antialanina-ARN-t-sintetasa (PL-12), antiglicilil-ARN-t-sintetasa (EJ), anti-SRP, antihistona-desacetilasa remodeladora de nucleosomas (Mi2), antígeno 5 asociado a la diferenciación de melanoma (MDA5), antifactor intermediario de transcripción 1- γ (TIF1- γ), anti-HMGCR, antiantígeno A relacionado con el síndrome de Sjögren, autoanticuerpos (SSA/Ro52 kD), antienzima de activación del modificador similar a la ubiquitina pequeña 1/2 (SAE 1/2) y antiproteína 2 de la matriz nuclear (NXP2).

En todos los casos se realizó un electromiograma. El estudio fue llevado a cabo por el Servicio de Neurofisiología e incluyó una evaluación tanto de la actividad de reposo para valorar la presencia de actividad espontánea como de la actividad durante la contracción leve y máxima, para el análisis de los potenciales de unidad motora (PUM). El número de músculos explorados en cada paciente se basó en el criterio clínico del médico que realizaba la prueba, incluyendo músculos proximales y distales en miembros superiores (trapecio, deltoides, flexor radial del carpo, bíceps braquial, primer interóseo dorsal, flexor largo de los dedos) y en miembros inferiores (ileopsoas, glúteo medio, tensor de la fascia lata, recto femoral, vasto lateral, bíceps femoral, tibial anterior y gastrocnemio lateral). No se realizaron estudios neurofisiológicos de control.

En los casos en los que estaba disponible, se revisaron las imágenes de resonancia magnética (RM) muscular de cuerpo entero, incluyendo secuencias *spin eco turbo* (TSE) potenciadas en T1 y secuencias de recuperación de inversión tau corta potenciadas en T2 (STIR).

Las biopsias musculares, obtenidas en el momento del diagnóstico, fueron procesadas y evaluadas por el Servicio

de Anatomía Patológica. En primer lugar, las muestras fueron orientadas y criopreservadas a -80°C , mientras que un pequeño fragmento se preservó en glutaraldehído para el análisis ultraestructural. Las tinciones rutinarias incluyeron: hematoxilina-eosina (HE), tricrómico de Gomori, PAS, OIL-RED O, ATPase 42, ATPase 46, ATPase 94, DPNH 30, succinato y succinato-COX. Posteriormente se llevaron a cabo procedimientos de inmunohistoquímica para completar el estudio de miopatía inflamatoria, que incluyeron el marcaje de CD3, CD20, CD68, p62 y HLA-I. Los anticuerpos utilizados, de acuerdo con los protocolos de tinción del fabricante, fueron: anticuerpos anti-CD3 (Agilent, *polyclonal rabbit anti-human*), anti-CD20 (Agilent, *monoclonal mouse anti-human clone L26*), anti-CD68 (Agilent, *monoclonal mouse anti-human clone PG-M1*), anti-p62 (BD Transduction Laboratories, *purified mouse anti-human clone 45/p62[dok]*) y anti-HLA-I (Agilent, *monoclonal mouse anti-human clone W6/32*).

En cuanto al manejo clínico de los pacientes con MNIM, se recogieron todos los datos sobre la administración de distintos fármacos inmunosupresores, con los detalles de las diferentes pautas y si se habían empleado o no de forma combinada. Las estrategias terapéuticas se clasificaron en función del número de tratamientos administrados en: monoterapia (un único fármaco), biterapia (2 fármacos) o politerapia (3 o más fármacos).

La respuesta clínica al tratamiento fue reevaluada 6 meses después en el seguimiento, tanto de forma subjetiva (mejoría, empeoramiento o estabilización de síntomas) como de forma objetiva mediante el balance muscular medido por la escala MRC. A los 6 meses se recogieron nuevamente los niveles de CK y se midió el grado de discapacidad utilizando la escala modificada de Rankin¹⁵. Se reportaron todas las recaídas durante el tiempo de seguimiento del estudio y el diagnóstico de cáncer asociado a miositis se consideró en pacientes en los que el cáncer había sido diagnosticado en los 3 años siguientes al diagnóstico de MNIM, siguiendo los criterios previos utilizados para el diagnóstico de cáncer asociado a miositis¹⁶.

Este estudio recibió la aprobación del Comité de Ética para la Investigación con Medicamentos del Instituto de Investigación Sanitaria del Hospital General Universitario Gregorio Marañón.

Análisis estadístico

El análisis estadístico se llevó a cabo utilizando el programa SPSS® (*Statistical Package for the Social Sciences*), versión 21. Las variables categóricas se definieron como número de casos y porcentajes y las variables continuas mediante rangos y medianas.

Resultados

Dieciséis pacientes cumplieron todos los criterios y se incluyeron en el estudio. Lo primero destacable fue la tendencia creciente en el diagnóstico de MNIM en nuestra muestra, con un número de pacientes diagnosticados por año que fue aumentando progresivamente del 2013 al 2021 (fig. 1).

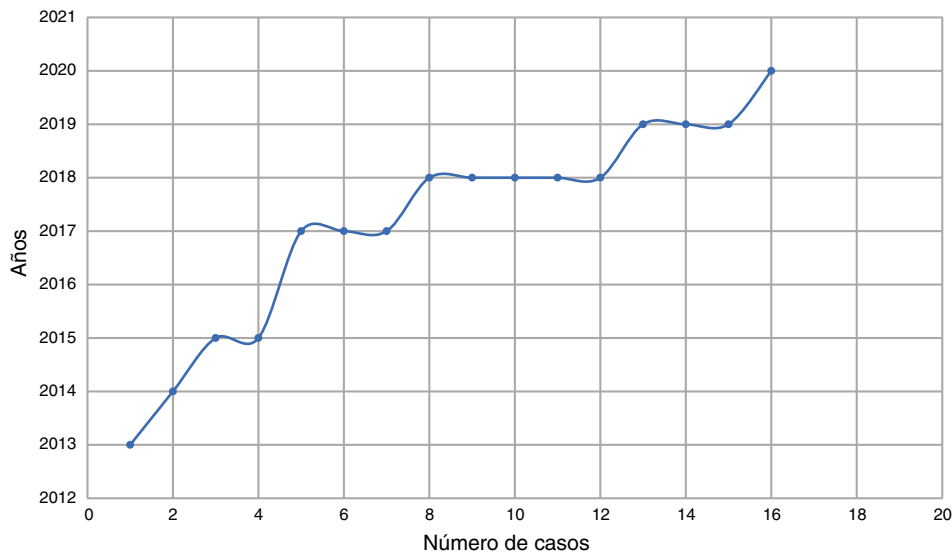


Figura 1 El gráfico de dispersión muestra el número creciente de casos acumulados de MNIM.

Características demográficas y datos clínicos

La mediana de edad para el inicio de los síntomas fueron 71,5 años (rango 36-80) y 9 pacientes (56,3%) eran mujeres. Antes del inicio de los síntomas, 13 pacientes (81,3%) habían recibido tratamiento con estatinas, de las cuales la atorvastatina fue la más frecuente (utilizada en 9 pacientes; 62,5%) seguida de simvastatina y rosuvastatina, en 2 pacientes (12,5%) cada una.

El tiempo transcurrido desde el inicio de síntomas hasta el diagnóstico fue inferior a 6 meses en 11 pacientes (68,8%); la forma de presentación subaguda, en 9 casos (56,3%), fue la más frecuente.

La debilidad muscular proximal de extremidades fue el síntoma inicial en todos los pacientes y fue considerada grave en 10 (62,5%). La distribución fue simétrica en 15 pacientes (93,8%) y más pronunciada en miembros inferiores en 11 pacientes (68,8%) mientras que en 5 (31,2%) afectó de forma similar a miembros superiores e inferiores. El segundo síntoma más frecuente fueron las mialgias (12 pacientes; 75%), seguidas de debilidad cervical y disfagia, presentes en 4 pacientes (25%) cada una.

En 2 casos (11,8%) la debilidad muscular se asoció a otras manifestaciones extramusculares relacionadas con el diagnóstico previo de otras enfermedades inmunomediadas: una nefropatía membranosa con un síndrome antifosfolípido secundario a una enfermedad autoinmune no filiada en un caso y una vasculitis sistémica en el otro.

Pruebas de laboratorio complementarias

El valor de la CK alcanzó una mediana de 4.746 unidades internacionales por litro (UI/L) con un rango entre 1.001 y 9.856 UI/L.

Tras los estudios de autoinmunidad para investigar la presencia de autoanticuerpos específicos de miositis, se detectaron los anticuerpos anti-HMGCR en 13 pacientes

(81,3%), de los cuales 11 (84,6%) estaban recibiendo tratamiento con estatinas antes de los síntomas, mientras que, en el grupo de los 3 pacientes seronegativos, 2 (66,7%) tomaban estatinas. En ningún paciente se encontraron los anticuerpos anti-SRP también asociados a MNIM. Los pacientes seronegativos incluyeron los 2 casos con manifestaciones extramusculares asociadas a enfermedad autoinmune sistémica y el de una paciente que se presentó con el cuadro clínico típico de la enfermedad.

En cuanto al resto de los estudios analíticos, cabe destacar que los anticuerpos antinucleares fueron positivos en 2 casos (12,5%), asociados a vasculitis sistémica en una paciente y de forma concomitante a anti-HMGCR en el otro.

Los resultados de las principales pruebas de laboratorio se resumen en la [tabla 1](#) junto a las principales características demográficas y clínicas.

Neurofisiología

El electromiograma demostró PUM miopáticos (duración corta, con baja amplitud y polifasia) en músculos proximales en 15 pacientes (93,8%). Este patrón miopático se acompañó de la presencia de actividad espontánea en reposo en 12 casos (75%) y se registró en forma de fibrilaciones, ondas positivas y descargas repetitivas complejas.

En 3 pacientes (18,8%) se detectaron descargas miotónicas en ausencia de miotonía clínica, en 2 de ellos solo en el vasto lateral, mientras que el otro se detectó de forma difusa en el bíceps *braquialis*, glúteo medio, recto femoral e ileopsoas.

Resonancia magnética muscular

La RM muscular de cuerpo entero se realizó únicamente en un paciente, ante dudas diagnósticas, debido a una forma de presentación atípica con síntomas leves. En las secuencias STIR, se demostró la presencia de aumento de señal compa-

Tabla 1 Principales características demográficas, clínicas y pruebas de laboratorio p en 16 pacientes con MNIM

	Total N = 16
Edad (años), mediana (rango)	71,5 (36-80)
Mujeres, n (%)	9 (56,3)
Tratamiento previo con estatinas, n (%)	13 (81,3)
Atorvastatina	9
Simvastatina	2
Rosuvastatina	2
Curso clínico n (%)	
Agudo (<4 semanas)	2 (12,5)
Subagudo (4 semanas-6 meses)	9 (56,3)
Crónico (>6 meses)	5 (31,3)
Presentación clínica n (%)	
Debilidad muscular proximal	16 (100)
Mialgias	12 (75)
Disfagia	4 (25)
Debilidad cervical	4 (25)
Manifestaciones extramusculares	2 (12,5)
Patrón de debilidad muscular proximal	
Debilidad simétrica, n (%)	15 (93,8)
Predominio en miembros inferiores, n (%)	16 (100)
Debilidad grave ($MRC \leq 3/5$), n (%)	10 (62,5)
Niveles de CK (U/L*), mediana (rango)	4.746 (1.001-9.856)
Anticuerpos anti-HMGCR positivos n (%)	13 (81,3)
Tratamiento previo con estatinas n (%)	11 (84,6)
Formas seronegativas n (%)	3 (18,7)
Tratamiento previo con estatinas n (%)	2 (66,7)

* U/L: unidades internacionales por litro.

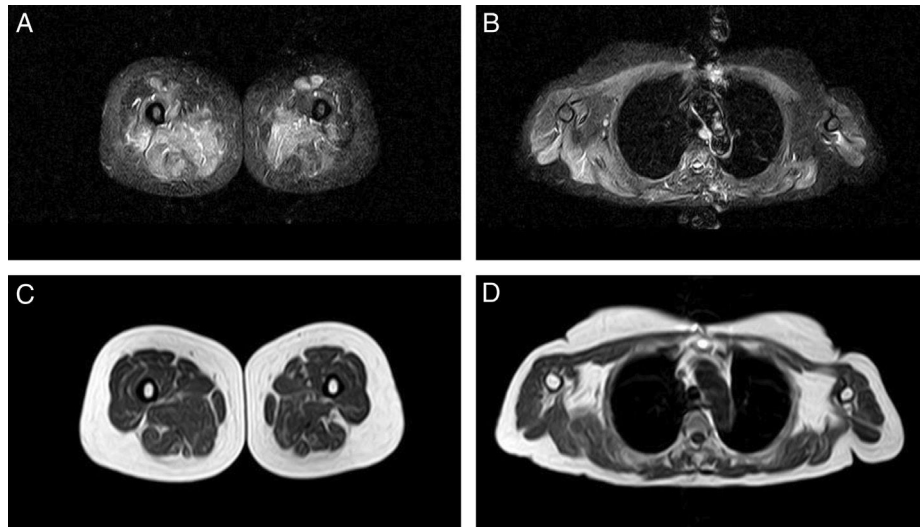


Figura 2 En una RM muscular de cuerpo entero, en los muslos se apreció aumento de señal en secuencias de recuperación de inversión tau corta potenciadas en T2 (STIR) (A), que afecta a los músculos aductores en compartimento medial del muslo, vasto lateral y recto femoral en el compartimento anterior y bíceps femoral en el compartimento posterior, más prominentes en el lado derecho. B) En la cintura escapular se objetivó un aumento de señal en músculos periescapulares, deltoides y, de forma menos llamativa, en músculos pectorales, de predominio en el lado derecho. Estos cambios no se acompañaron de sustitución grasa en secuencias *spin eco turbo* (TSE) potenciadas en T1 (C y D).

tible con edema muscular, sin observarse sustitución grasa en secuencias T1 (fig. 2). Los músculos más afectados fueron los glúteos en la cintura pélvica, los músculos aductores en el compartimento medial del muslo, el bíceps femoral en el

compartimento posterior y los vastos lateral e intermedio, así como el recto femoral, en el compartimento anterior. De forma menos llamativa se objetivó también edema muscular en los músculos periescapulares y en el deltoides.

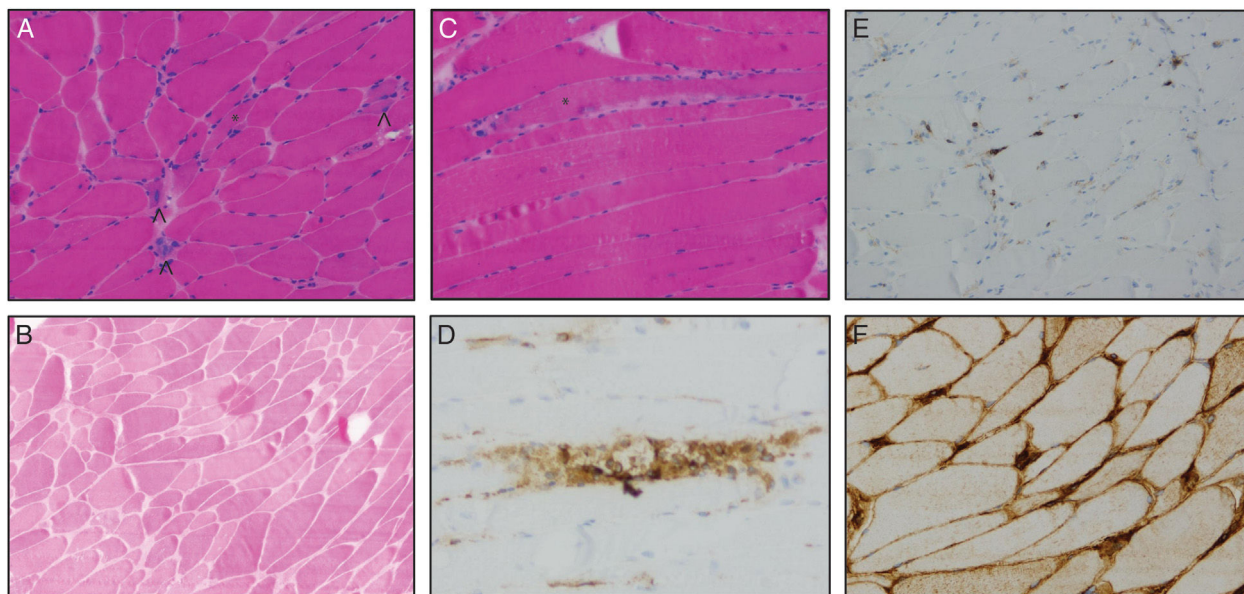


Figura 3 Biopsia muscular. Las imágenes muestran varios cortes de músculo esquelético estriado en las que se objetiva moderada variabilidad en el tamaño de fibras (a) con grupos de fibras anguladas atroficas (asterisco), fibras regenerativas (puntas de flecha) y ocasional miofagocitosis (b; asterisco) en tinciones de hematoxilina-eosina (H-E). La tinción mediante ATPasa 4,2 demostró la presencia de fibras de diferentes tipos (b). En tinciones de inmunomarcaje se observan macrófagos CD-68 positivos en endomisio y en el interior de las fibras musculares (d), linfocitos CD-3 positivos dispersos (e) y tinción positiva para HLA de tipo 1 con tinción intensa de la membrana y pequeña extensión al sarcoplasma (f).

Biopsia muscular

Los 16 pacientes (100%) de la muestra presentaron las fibras necróticas y regenerativas definitorias de la enfermedad en los estudios de anatomía patológica.

Se acompañaron de un infiltrado inflamatorio en 8 casos (50%), 6 pacientes (37,5%) presentaban infiltrados inflamatorios linfocitarios poco prominentes, mientras que en 3 casos (18,7%) las fibras necróticas se asociaron a infiltrados macrofágicos. El inmunomarcaje del HLA de tipo 1 se llevó a cabo en 14 pacientes y fue positivo en 9 pacientes (64,3%), en los que se distribuyó en el sarcolema y el citoplasma de las fibras no necróticas.

En la [figura 3](#) se muestra un ejemplo de las principales características histológicas de los pacientes de nuestra muestra.

Manejo terapéutico y pronóstico

Tras el diagnóstico de MNIM, se inicio tratamiento farmacológico en todos los pacientes. El abordaje inicial se basó en el uso de prednisona a dosis de 1 mg/kg. En esta primera fase, de tratamiento de inducción, la prednisona a dosis de 1 mg/kg fue el primer fármaco utilizado en todos los casos, menos en una paciente con múltiples comorbilidades, incluidas diabetes mellitus de mal control y mala situación funcional previa, en la que se inició tratamiento con azatioprina.

Con base en la respuesta inicial a prednisona y la gravedad de la afectación clínica, se requirió el uso de otros fármacos durante las primeras 6 semanas tras el diagnóstico, 6 pacientes precisaron el uso de biterapia

(31,3%) y 3 pacientes (18,8%) politerapia con 3 fármacos. Los tratamientos empleados en combinación con mayor frecuencia fueron las inmunoglobulinas intravenosas (IGIV) en 5 pacientes y otros fármacos inmunosupresores, como metotrexato (en 5 pacientes), azatioprina (en 2 pacientes) y micofenolato de mofetilo (en un paciente). En un caso se procedió al recambio plasmático mediante 8 sesiones de plasmaféresis en días alternos, ante la clínica grave y la ausencia de mejoría tras el inicio de prednisona de 1 mg/kg y tras asociar metotrexato. El paciente, un varón de 71 años con anticuerpos anti-HMGCR positivos y una biopsia muscular en la que presentaba un pequeño infiltrado inflamatorio linfocitario y macrofágico asociado a las fibras necróticas en ausencia de HLA-1, no presentó tampoco ninguna mejoría durante el recambio plasmático ni en los 10 días siguientes, por lo que finalmente se le añadió IGIV al tratamiento, con una lenta mejoría en las semanas siguientes.

Los distintos esquemas terapéuticos empleados como tratamiento de inducción se detallan en la [figura 4](#).

Tras el tratamiento de inducción, 6 meses después del diagnóstico, 13 pacientes referían mejoría clínica subjetiva (81,3%) y la mediana de CK disminuyó a 420 UI/L (rango, 27-1.719 UI/L); 7 pacientes (43,8%) alcanzaron una resolución completa de la debilidad, 4 (25%) experimentaron una mejoría clínica significativa de la fuerza muscular y en 2 casos (12,5%) los síntomas permanecieron sin cambios. En 3 pacientes (18,7%) el grado de debilidad continuaba siendo grave.

Entre los posibles factores relacionados con la respuesta clínica inicial al tratamiento, se consideró como una buena respuesta clínica alcanzar una resolución completa o una mejoría clínica significativa. Los estudios neurofisiológicos mostraron una proporción algo mayor de pacientes (9 casos;

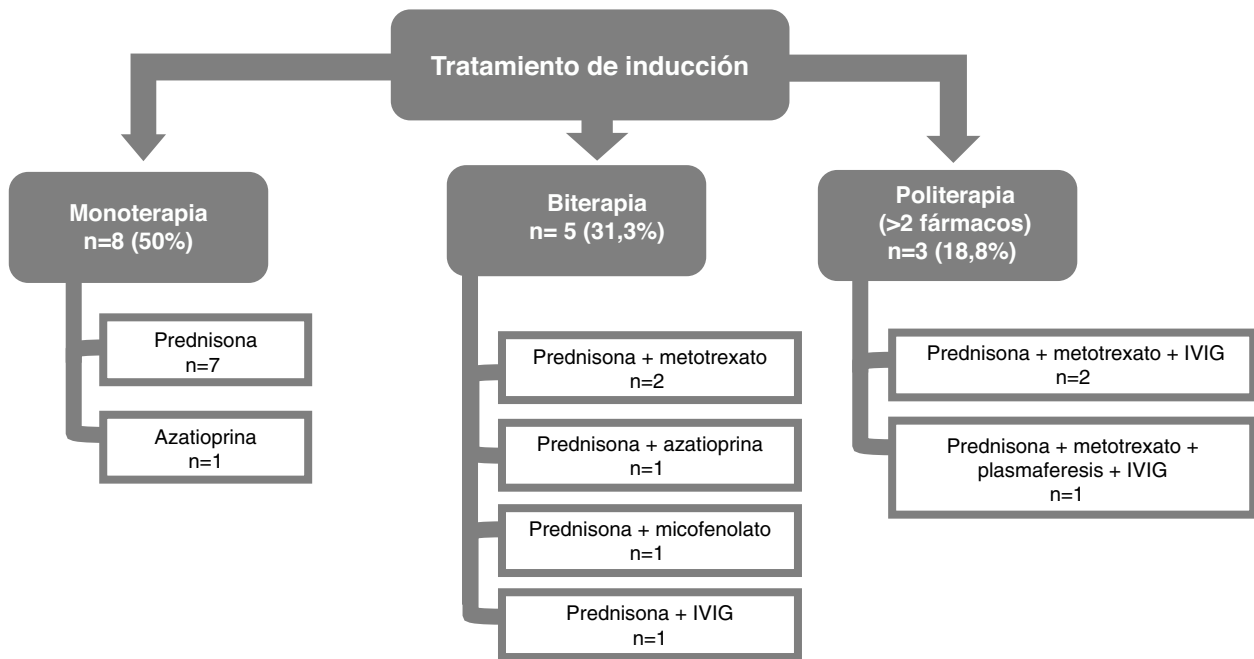


Figura 4 Tratamiento de inducción en 16 pacientes con MNIM, resumido de forma esquemática.

75%) con resolución de síntomas o mejoría significativa, en el grupo de pacientes con actividad espontánea frente a los que no la presentaban (2 casos; 50%). En cuanto a la anatomía patológica, una buena respuesta clínica se alcanzó con mayor frecuencia en el grupo con HLA de tipo positivo (8 pacientes; 88,9%) frente al negativo (3; 60%); mientras que para la presencia o no de infiltrado inflamatorio fue similar, con 5 casos (62,5%) en el grupo con infiltrado inflamatorio y 6 casos (75%) en el grupo que no asociaba infiltrado inflamatorio.

De los 3 pacientes seronegativos, que fueron los que asociaron manifestaciones extramusculares, ninguno presentó un grado de debilidad grave al diagnóstico, y tuvieron una buena respuesta inicial al tratamiento de monoterapia, mientras que en el caso restante, aunque el grado de debilidad no fue grave al diagnóstico, sí requirió asociar metotrexato durante el tratamiento de inducción, con lo que se consiguió una buena respuesta clínica a los 6 meses.

El tratamiento de mantenimiento fue diferente en función de la evolución clínica. En los casos en los que no hubo mejoría o no se alcanzó un grado de mejoría suficiente, fue necesario un esquema más agresivo de tratamiento, por lo que en ese momento 4 pacientes (25%) se encontraban recibiendo politerapia con 3 fármacos. En el caso de una mujer de 36 años, con anticuerpos anti-HMGCR sin previo tratamiento con estatinas que presentaba un curso lento, pero sin mejoría a pesar de tratamiento con prednisona y metotrexato, se inició tratamiento con rituximab.

El grado de discapacidad medido mediante la escala modificada de Rankin a los 6 meses alcanzó una mediana de 1 con un rango entre 0 y 4 (fig. 5).

Durante todo el tiempo de seguimiento del estudio, 2 pacientes (12,5%) tuvieron una recaída y, en el caso de la paciente tratada con rituximab, los síntomas no mejoraron: tuvo una evolución muy lenta a pesar de haber utilizado varias líneas de tratamiento.

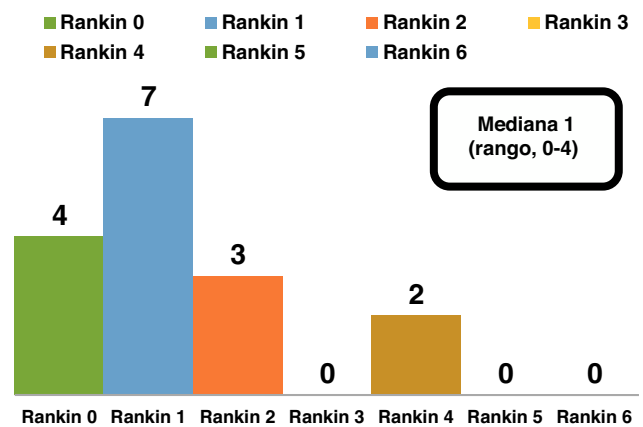


Figura 5 Gráfico de barras de la distribución de la escala modificada de Rankin 6 meses tras el diagnóstico.

Por último, se detectó un caso de cáncer asociado a MNIM en un varón de 73 años con anticuerpos anti-HMGCR positivos al que se le diagnosticaron un liposarcoma y un cáncer escamoso lingual de forma concomitante a la miositis. El paciente fue intervenido quirúrgicamente de ambos tumores y recibió tratamiento con 3 fármacos (prednisona, metotrexato e IGIV), a pesar de lo cual no hubo mejoría de síntomas musculares y falleció 9 meses tras el inicio de los síntomas.

Discusión

Este estudio retrospectivo describe las principales características de una cohorte de pacientes con diagnóstico de MNIM, incluyendo datos clínicos, autoanticuerpos, el patrón histológico, la estrategia de tratamiento y la evolución centrada, sobre todo, en los primeros 6 meses tras el diagnóstico.

El primer dato importante obtenido de la muestra es que, a lo largo de los años del estudio, el diagnóstico de MNIM es cada vez más frecuente (fig. 1), lo que convierte a este subtipo de MII en una enfermedad emergente.

En línea con reportes previos^{5,12,13,17-19}, la prevalencia de la enfermedad fue ligeramente superior en mujeres (56,3%), aunque la edad de inicio en nuestra muestra (mediana: 71,5 años) fue algo superior a otras series. Una posible razón es la alta prevalencia en esta cohorte de casos con anti-HMGCR positivos y la ausencia de casos con anticuerpos anti-SRP, habitualmente más jóvenes, y la alta prevalencia de casos con exposición previa a estatinas, habitualmente empleadas en adultos de mayor edad^{5,20}.

En relación con los datos clínicos, la forma de presentación más frecuente fue aguda-subaguda, con debilidad muscular de extremidades proximal y simétrica, y niveles muy elevados de CK^{5,18}. Sin embargo, merece la pena señalar un caso con anticuerpos anti-HMGCR positivos que cursó de forma lenta imitando a una distrofia muscular de cinturas, de forma similar a otros casos reportados, y que pone de manifiesto la importancia de solicitar una determinación de anticuerpos anti-HMGCR en casos con un diagnóstico de probable distrofia muscular de cinturas en los que no se ha determinado una causa genética o no existe historia familiar^{21,22}. Otro dato clínico que tener en cuenta es que, de forma similar a estudios previos, las manifestaciones extramusculares fueron poco frecuentes, incluyendo una vasculitis sistémica y un síndrome antifosfolípido secundario a otra enfermedad autoinmune, lo que apoya la asociación entre algunas formas de MNIM y otras enfermedades sistémicas inmunomediadas que podrían suponer un factor de riesgo para el desarrollo de MNIM²³. La evolución de estos pacientes fue favorable.

Continuando con los autoanticuerpos asociados a miositis, es relevante la ausencia de casos con anticuerpos anti-SRP y la alta prevalencia de formas asociadas a anticuerpos anti-HMGCR (81,3%). Una posible explicación podría ser el elevado número de pacientes que reciben tratamiento con estatinas en nuestro medio^{11,24-27}. No obstante, el antecedente de tratamiento previo con estatinas en pacientes con MNIM asociada a anticuerpos anti-HMGCR varía en las diferentes series y en nuestra muestra el antecedente de tratamiento con estatinas también se reportó en 2 pacientes (66,7%) de los casos seronegativos, lo que apoya que otros factores inmunogenéticos y medioambientales estén implicados en la fisiopatología de la enfermedad²⁸⁻³⁰.

Los estudios neurofisiológicos mostraron el patrón habitual con PUM miopáticos y actividad espontánea³¹ y el número de pacientes que asoció miotonía eléctrica (3; 18,8%) fue menor que en otras series. Una posible explicación podría ser que no se examinaron los músculos paraespinales, en los que con frecuencia se detecta la miotonía eléctrica en pacientes con MNIM, y que llegan a ser los únicos afectos en algunos casos. Los 3 pacientes tenían anticuerpos anti-HMGCR y antecedente de exposición a estatinas, en consonancia con otros estudios que indican que, aunque la causa de la miotonía es desconocida, podría verse favorecida por el tratamiento previo con estatinas³².

Solo en un caso se completó el estudio mediante una RM muscular, debido a un cuadro clínico poco florido, que demostró la presencia de edema en ausencia de sustitución

grasa. A diferencia de otros casos reportados en la literatura en los que es frecuente la presencia de infiltración grasa, en este caso puede no haberse detectado, al tratarse de un cuadro leve dentro del espectro de gravedad de las MNIM y haberse realizado la RM muscular de forma precoz en el curso de la enfermedad³³.

Aunque se ha indicado la posibilidad de llegar al diagnóstico de MNIM sin una biopsia muscular en pacientes anti-HMGCR positivos^{34,35}, dado que es necesaria en pacientes seronegativos y con el objetivo de no retrasar el inicio del tratamiento en espera de los resultados de los anticuerpos, se tomó dicha biopsia de forma rutinaria en todos los pacientes ante la sospecha clínica de MNIM.

El tratamiento, dada la ausencia de ensayos clínicos controlados y de guías clínicas, se basó en la experiencia clínica y en series retrospectivas de casos según las recomendaciones del último consenso de la ENMC¹³. Siguiendo estas pautas, el tratamiento inicial fueron los corticoides en todos los pacientes, a excepción de un caso en el que no se administraron por comorbilidad. Con base en la respuesta inicial, si no se conseguía una mejoría clínica se añadía un segundo o tercer fármaco (IGIV o metotrexato)^{5,12,18,20,36}, que fueron las opciones que se emplearon con mayor frecuencia en nuestra muestra, pautados en 5 pacientes cada uno y en 3 casos utilizados en combinación. Las IGIV se recomiendan como parte de la terapia de inducción en enfermedad refractaria, incluso en monoterapia si existe contraindicación para el uso de corticoides. En esta serie no fueron utilizadas en ningún caso en monoterapia, pero sí se emplearon como segundo fármaco si no había una mejoría suficiente con corticoides y fueron consideradas en primer lugar tras corticoides si no había ninguna mejoría en pacientes con debilidad grave, en busca de una respuesta más precoz que con otros inmunosupresores.

Otros fármacos ahorradores de corticoides, como azatioprina, micofenolato y ciclosporina, se han propuesto como posibles alternativas, mientras que el rituximab se contempla como una opción terapéutica para pacientes refractarios con mala respuesta a tratamientos previos^{5,12,13,18,20,28,36,37}. En nuestra muestra, se utilizó la azatioprina en 2 casos: en una paciente anciana en monoterapia por tener un mejor perfil de efectos adversos y en otro caso como segundo fármaco añadido a corticoides, en el que fue necesario asociar IGIV en la evolución por respuesta clínica insuficiente. En el caso del micofenolato, se empleó en un caso, aunque fue cambiado poco después a metotrexato por mala tolerancia. La paciente con una evolución lentamente progresiva fue tratada con rituximab ante la falta de respuesta a otros fármacos, sin lograr una mejoría clínica significativa. Por último, se ha propuesto el uso de plasmaféresis en casos graves con base en un potencial papel patogénico de los anticuerpos, sin haber llegado a un claro consenso para recomendar su uso^{17,28,38-40}. En esta serie, el paciente con anticuerpos anti-HMGCR positivos tratado no mostró ningún beneficio tras 8 sesiones.

El número de pacientes que alcanzaron una buena respuesta clínica fue algo mayor en el subgrupo con actividad espontánea en el estudio neurofisiológico frente al que no (75% versus 50%) y en el subgrupo con HLA tipo 1 positivo en la biopsia muscular (88,9% versus 60%).

En el seguimiento a los 6 meses, a pesar de que más de la mitad de los pacientes llegaron a una resolución completa o lograron una mejoría significativa de los síntomas, 8 pacientes seguían requiriendo la combinación de varios fármacos en el tratamiento. Un hito importante es la baja tasa de recaídas (12,5%), posiblemente relacionado con un mejor pronóstico de las formas asociadas a anticuerpos anti-HMGCR, altamente prevalentes en esta cohorte, frente a los anti-SRP²⁰.

En cuanto al diagnóstico de cáncer, el cáncer asociado a miositis en MNIM es controvertido y se relaciona sobre todo con formas seronegativas de la enfermedad⁴¹. En nuestra muestra, por el contrario, el único caso de cáncer se dio en un caso de MNIM asociada a anti-HMGCR, lo que apoyaría el posible riesgo aumentado de cáncer en pacientes con formas de la enfermedad asociadas a estos anticuerpos^{14,30,42,43}.

Este estudio tiene limitaciones, al tratarse de una serie de casos con una muestra de pequeño tamaño, tener un diseño retrospectivo y debido a la ausencia de escalas funcionales aplicadas de forma sistemática durante la evaluación y el seguimiento de los pacientes.

Más estudios son necesarios para determinar diferentes patrones de evolución en los distintos subgrupos de pacientes, lo que permitiría intentar predecir la respuesta clínica de forma precoz.

Conclusiones

La MNIM es la última entidad dentro de las MII en ser reconocida como un subgrupo diferente, cuyo diagnóstico ha aumentado en los últimos años. En nuestra muestra los únicos autoanticuerpos asociados a miositis que se detectaron fueron los anti-HMGCR, la mayoría de las veces en el contexto de tratamiento previo con estatinas. La determinación de estos autoanticuerpos y la biopsia muscular siguen siendo piezas clave para el adecuado diagnóstico precoz y para iniciar lo antes posible el tratamiento, que debe individualizarse en función de la respuesta a corticoides. Es necesario combinar varios fármacos para alcanzar una respuesta clínica. El uso de otras terapias, como plasmáferesis, es controvertido.

Aunque la mayoría de los pacientes presentaron un pronóstico favorable a los 6 meses y la tasa de recaídas fue baja, es importante tener en cuenta que hay diferentes subgrupos de pacientes y que algunos presentan un curso clínico atípico con peor respuesta a inmunosupresores, además de que la posibilidad de un cáncer oculto debe tenerse en cuenta no solo en pacientes con formas seronegativas de la enfermedad.

Financiación

Esta investigación no recibió ninguna subvención específica de agencias de financiación en los sectores público, comercial ni sin fines de lucro.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Callaghan AS, Pinal-Fernández I, Trallero-Araguás E, Milisenda JC, Grau-Junyent JM, Mammen AL. Classification and management of adult inflammatory myopathies. *Lancet Neurol*. 2018;17:816–28.
2. Mchugh NJ, Tansley SL. Autoantibodies in myositis, 14. Nature Publishing Group.; 2018. p. 290–302.
3. Lundberg IE, Miller FW, Tjärnlund A, Bottai M. Diagnosis and classification of idiopathic inflammatory myopathies. *J Intern Med*. 2016;280:39–51.
4. Mariampillai K, Granger B, Amelin D, Guiguet M, Hachulla E, Maurier F, et al. Development of a new classification system for idiopathic inflammatory myopathies based on clinical manifestations and myositis-specific autoantibodies. *JAMA Neurol*. 2018;75:1528.
5. Pinal-Fernández I, Casal-Domínguez M, Mammen AL. Immune-mediated necrotizing myopathy. *Curr Rheumatol Rep*. 2018;20:21.
6. Miller T. Myopathy with antibodies to the signal recognition particle: Clinical and pathological features. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2002;73:420–8.
7. Nakao Y, Mukai R, Kabashima T, Ohshima Y, Hamaguchi H, Kashiwagi H, et al. A novel antibody which precipitates 7.5S RNA is isolated from a patient with autoimmune disease. *Biochem Biophys Res Commun*. 1982;109:1332–8.
8. Reeves WH, Nigam SK, Blobel G. Human autoantibodies reactive with the signal-recognition particle. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1986;83:9507–11.
9. Hoogendijk JE, Amato AA, Lecky BR, Choy EH, Lundberg IE, Rose MR, et al. 119th ENMC international workshop: Trial design in adult idiopathic inflammatory myopathies, with the exception of inclusion body myositis, 10-12 October 2003, Naarden, The Netherlands. *Neuromusc Dis*. 2004;14:337–45.
10. Christopher-Stine L, Casciola-Rosen LA, Hong G, Chung T, Corse AM, Mammen AL. A novel autoantibody recognizing 200-kd and 100-kd proteins is associated with an immune-mediated necrotizing myopathy. *Arthritis Rheum*. 2010;62:2757–66.
11. Mammen AL, Chung T, Christopher-Stine L, Rosen P, Rosen A, Doering KR, et al. Autoantibodies against 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A reductase in patients with statin-associated autoimmune myopathy. *Arthritis Rheum*. 2011;63:713–21.
12. Bergua C, Chiavelli H, Simon JP, Boyer O, Jouen F, Stenzel W, et al. Immune-mediated necrotizing myopathy. *Z Rheumatol*. 2016;75:151–6.
13. Allenbach Y, Mammen AL, Benveniste O, Stenzel W, Allenbach Y, Amato A, et al. 224th ENMC International Workshop: Clinico-sero-pathological classification of immune-mediated necrotizing myopathies Zandvoort, The Netherlands, 14-16 October 2016. *Neuromusc Dis*. 2018;28: 87–99.
14. Allenbach Y, Keraen J, Bouvier AM, Jooste V, Champiaux N, Hervier B, et al. High risk of cancer in autoimmune necrotizing myopathies: Usefulness of myositis specific antibody. *Brain*. 2016;139:2131–5.
15. Banks JL, Marotta CA. Outcomes validity and reliability of the modified rankin scale: Implications for stroke clinical trials - A literature review and synthesis. *Stroke*. 2007;38: 1091–6.

16. Chinoy H, Fertig N, Oddis CV, Ollier WER, Cooper RG. The diagnostic utility of myositis autoantibody testing for predicting the risk of cancer-associated myositis. *Ann Rheum Dis*. 2007;66:1345–9.
17. Allenbach Y, Drouot L, Rigolet A, Charuel JL, Jouen F, Romero NB, et al. Anti-HMGCR autoantibodies in european patients with autoimmune necrotizing myopathies: Inconstant exposure to statin. *Medicine (Baltimore)*. 2014;93:150–7.
18. Allenbach Y, Benveniste O, Stenzel W, Boyer O. Immune-mediated necrotizing myopathy: clinical features and pathogenesis. *Nat Rev Rheumatol*. 2020;16:689–701.
19. Mohassel P, Mammen AL. Anti-HMGCR myopathy. *J Neuromusc Dis*. 2018;5:11–20.
20. Kassardjian CD, Lennon VA, Alfugham NB, Mahler M, Milone M. Clinical features and treatment outcomes of necrotizing autoimmune myopathy. *JAMA Neurol*. 2015;72:996–1003.
21. Nicolau S, Milone M, Tracy JA, Mills JR, Triplett JD, Liewluck T. Immune-mediated necrotizing myopathy: Unusual presentations of a treatable disease. *Muscle Nerve*. 2021;64:734–9.
22. Mohassel P, Landon-Cardinal O, Foley AR, Donkervoort S, Pak KS, Wahl C, et al. Anti-HMGCR myopathy may resemble limb-girdle muscular dystrophy. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2019;6.
23. Liang C, Needham M. Necrotizing autoimmune myopathy. *Curr Opin Rheumatol*. 2011;23:612–9.
24. Hilton-Jones D. Statin-related myopathies. *Pract Neurol*. 2018;18:97–105.
25. Tiniakou E, Mammen AL, Lundberg IE, Tjärnlund A, Bottai M, Werth VP, et al. Statin-induced autoimmune necrotizing myositis. A single-center case series highlighting this potentially life-threatening but treatable condition. *Acta Myologica*. 2020;10:223–30.
26. Abusharar SP, Moku P, Banks S, Khalid FM, Specht CS, Polimera HV. Immune mediated necrotizing myopathy: A rare complication of statin therapy. *Clin Pract*. 2020;10:49–52.
27. Villa L, Lerario A, Calloni S, Peverelli L, Matinato C, De Liso F, et al. Immune-mediated necrotizing myopathy due to statins exposure. *Acta Myologica*. 2018;37:257–62.
28. Anquetil C, Boyer O, Wesner N, Benveniste O, Allenbach Y. Myositis-specific autoantibodies, a cornerstone in immune-mediated necrotizing myopathy. *Autoimmun Rev*. 2019;18:223–30.
29. Grable-Espósito P, Katzberg HD, Greenberg SA, Srinivasan J, Katz J, Amato AA. Immune-mediated necrotizing myopathy associated with statins. *Muscle Nerve*. 2010;41:185–90.
30. Limaye V, Bundell C, Hollingsworth P, Rojana-Udomsart A, Mastaglia F, Blumbergs P, et al. Clinical and genetic associations of autoantibodies to 3-hydroxy-3-methyl-glutaryl-coenzyme a reductase in patients with immune-mediated myositis and necrotizing myopathy. *Muscle Nerve*. 2015;52:196–203.
31. Longo DL, editor. Dalakas MC inflammatory muscle diseases. *N Engl J Med*. 2015;372:1734–47.
32. Triplett JD, Shelly S, Livne G, Milone M, Kassardjian CD, Liewluck T, et al. Diagnostic modelling and therapeutic monitoring of immune-mediated necrotizing myopathy: Role of electrical myotonia. *Brain Commun*. 2020;2.
33. Pinal-Fernández I, Casal-Domínguez M, Carrino JA, Lahouti AH, Basharat P, Albayda J, et al. Thigh muscle MRI in immune-mediated necrotising myopathy: Extensive oedema, early muscle damage and role of anti-SRP autoantibodies as a marker of severity. *Ann Rheum Dis*. 2017;76:681–7.
34. Pinal-Fernández I, Casal-Domínguez M, Mammen AL, Current Medicine Group LLC 1. Immune-mediated necrotizing myopathy. *Curr Rheumatol Rep*. 2018;20.
35. Allenbach Y, Mammen AL, Benveniste O, Stenzel W, Allenbach Y, Amato A, et al. 224th ENMC International Workshop: Clinico-sero-pathological classification of immune-mediated necrotizing myopathies Zandvoort, The Netherlands, 14-16 October 2016. *Neuromusc Dis*. 2018;87–99.
36. Pinal-Fernández I, Mammen AL. Spectrum of immune-mediated necrotizing myopathies and their treatments. 2016:619–24.
37. Mammen AL, Tiniakou E. Intravenous immune globulin for statin-triggered autoimmune myopathy. *N Engl J Med*. 2015;373:1680–2.
38. Lötscher F, Ruffer N, Horn M, Villiger P. Plasmapheresis in recalcitrant anti-3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A reductase antibody-positive immune-mediated necrotizing myopathy: A case report. *Rheumatology*. 2020;59:e82–4.
39. Parikh P, Tavee J, Soltanzadeh P, Mammen AL, McKeever P, Li Y. Anti-3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme a reductase autoantibody-positive necrotizing autoimmune myopathy with dermatomyositis-like eruption. *Muscle Nerve*. 2018;57:E135–6.
40. Ramanathan S, Langguth D, Hardy TA, Garg N, Bundell C, Rojana-Udomsart A, et al. Clinical course and treatment of anti-HMGCR antibody-associated necrotizing autoimmune myopathy. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2015;2:e96.
41. Tiniakou E, Mammen AL. Idiopathic inflammatory myopathies and malignancy: A comprehensive review. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2017;52:20–33.
42. Kadoya M, Hida A, Maeda MH, Taira K, Ikenaga C, Uchio N, et al. Cancer association as a risk factor for anti-HMGCR antibody-positive myopathy. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2016;3.
43. Tsujikawa K, Hara K, Muro Y, Nakanishi H, Niwa Y, Koike M, et al. HMGCR antibody-associated myopathy as a paraneoplastic manifestation of esophageal carcinoma. *Neurology*. 2016;87:841–3.