



## Abordaje en el diagnóstico diferencial de las miopatías inflamatorias

Arnulfo Nava<sup>a,b,d,\*</sup> y Gerardo Orozco-Barocio<sup>a,c</sup>

<sup>a</sup> Departamento de Inmunología y Reumatología, Hospital General de Occidente, Secretaría de Salud, Guadalajara, Jalisco, México

<sup>b</sup> Unidad de Investigación en Epidemiología Clínica, UMAE HE CMNO, Instituto Mexicano del Seguro Social, Guadalajara, Jalisco, México

<sup>c</sup> CUCS, Universidad de Guadalajara, Guadalajara, Jalisco, México

<sup>d</sup> Dirección de Investigación Decanato Ciencias de la Salud, Universidad Autónoma de Guadalajara, Guadalajara, Jalisco, México

### INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

#### Historia del artículo:

Recibido el 11 de junio de 2009

Aceptado el 5 de julio de 2009

On-line el 24 de septiembre de 2009

#### Palabras clave:

Polimiositis

Dermatomiositis

Miopatías Inflamatorias

Cáncer

Diagnóstico

### RESUMEN

Las miopatías inflamatorias son un grupo de enfermedades idiopáticas que se caracterizan por un infiltrado inflamatorio en el músculo esquelético e incluyen a la polimiositis, la dermatomiositis y la miositis por cuerpos de inclusión; tienen diferentes características histopatológicas, inmunológicas y patogénicas. La sospecha diagnóstica de las miopatías inflamatorias se basa en las características clínicas, y el diagnóstico es confirmado por las pruebas de laboratorio, la concentración sérica de enzimas musculares, la presencia de autoanticuerpos, la electromiografía y recientemente se han incluido los estudios de resonancia magnética y ultrasonido musculares. El procedimiento diagnóstico definitivo es la biopsia muscular realizada antes del inicio del tratamiento y debe obtenerse de músculo que no muestre atrofia severa. En la evaluación de estos pacientes es trascendental lograr un diagnóstico preciso del tipo de miopatía inflamatoria, ya que ello proporcionará información sobre la respuesta probable al tratamiento, influyendo en el pronóstico.

© 2009 Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

### Approach to the differential diagnosis of inflammatory myopathies

#### ABSTRACT

Inflammatory myopathies are a group of idiopathic diseases characterized by an inflammatory infiltrate of the skeletal muscles that includes Polymyositis, Dermatomyositis, and Inclusion Body Myositis, each one displaying distinctive histopathological, immunological, and pathogenic features. The diagnosis of Inflammatory Myopathies is suspected on the basis of clinical features and supported by evidence obtained from laboratory tests, plasma levels of muscle enzymes, detection of autoantibodies, electromyography and, recently, magnetic resonance and ultrasonographic image studies have been included into the diagnostic arsenal. A definitive diagnosis relies on the findings in the muscle biopsy, performed before treatment and preferably before severe muscle atrophy has developed. Precision in diagnosis plays a fundamental role in the evaluation of these patients, allowing conclusions to be drawn regarding the response to treatment and prognosis.

© 2009 Elsevier España, S.L. All rights reserved.

#### Keywords:

Polymyositis

Dermatomyositis

Inflammatory Myopathies

Cancer

Diagnosis

### Introducción

Las miopatías inflamatorias son un grupo de enfermedades adquiridas que se caracterizan por un infiltrado inflamatorio en el músculo esquelético. Las tres categorías principales de estas miopatías inflamatorias idiopáticas son la polimiositis (PM), la dermatomiositis (DM) y la miositis por cuerpos de inclusión (IBM).

Aunque exhiben ciertas similitudes, tienen diferentes características histopatológicas, inmunológicas y patogénicas. Tanto la

PM como la IBM son enfermedades mediadas por células T, en tanto que la DM es caracterizada por una microangiopatía mediada por complemento. En la evaluación de estos pacientes es trascendental diferenciar entre estos tres desórdenes y lograr un diagnóstico preciso del tipo de miopatía inflamatoria, ya que ello proporcionará información sobre la respuesta probable al tratamiento, influyendo en el pronóstico<sup>1,2</sup>.

### Clasificación

En 1975 Bohan y Peter<sup>3,4</sup> clasificaron la miositis en 5 grupos: PM idiopática, DM idiopática, PM-DM asociada a cáncer,

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: navazava@yahoo.com.mx (A. Nava).

PM-DM-PM juvenil y DM-PM asociada a otras enfermedades difusas del tejido conjuntivo.

Sin embargo, estos criterios no han sido validados, aunque han sido recientemente revisados<sup>5</sup>, agregando la IBM<sup>6</sup>.

Los nuevos criterios incluyen hallazgos inmunopatológicos, enfatizando el papel del complejo MHC/CD8 como un marcador específico que permite diferenciar las células inflamatorias en respuesta a antígeno características de la PM y la miopatía por cuerpos de inclusión de la respuesta inflamatoria secundaria no específica presente en otras enfermedades musculares como las distrofias.

El análisis de la expresión génica con microarreglos puede auxiliar en el diagnóstico una vez que los tres tipos principales de miopatías inflamatorias tienen diferentes patrones de expresión génica<sup>7</sup>.

Una cifra elevada de creatinfosfoquinasa apoya el diagnóstico de una miopatía inflamatoria pero no es específica, en algunos casos de DM y más frecuentemente en IBM puede elevarse ligeramente o incluso ser normal.

La electromiografía es de auxilio en la evaluación diagnóstica e incluso proporciona información que orienta sobre la severidad y la extensión de la miositis.

El hallazgo de anticuerpos específicos de miositis, como el anti-Jo-1 o los anticuerpos contra el péptido-sígnal (anti-SRP), auxilian para identificar pacientes con riesgo de probable resistencia al tratamiento y en consecuencia mal pronóstico, aunque su sensibilidad diagnóstica es baja<sup>8</sup>; otros, como los anticuerpos contra ribonucleoproteína o antitopoisomerasa 1, se asocian a enfermedad mixta del tejido conjuntivo o al síndrome de sobreposición esclerodermatomiositis.

### Criterios diagnósticos y diagnóstico diferencial

El diagnóstico de las miopatías inflamatorias se sospecha sobre la base de las características clínicas y es confirmado por las pruebas de laboratorio, la concentración sérica de enzimas musculares, la presencia de autoanticuerpos, la electromiografía y la biopsia muscular. Recientemente se han introducido como herramientas auxiliares en el proceso de diagnóstico diferencial de miopatías los estudios de resonancia magnética y ultrasonido musculares.

El procedimiento diagnóstico definitivo es la biopsia muscular, la cual idealmente debe ser realizada antes del inicio del tratamiento y usualmente se toma de los músculos vasto lateral, deltoides o bíceps braquial, verificando que el músculo no muestre atrofia severa. Para obtener el máximo valor diagnóstico de la biopsia, el espécimen debe procesarse en un laboratorio en el que puedan efectuarse las técnicas histológicas e histoquímicas pertinentes, incluyendo la tinción inmunohistoquímica para complemento (C5b-C9) y antígenos del complejo principal de histocompatibilidad<sup>9,10</sup>.

Se han propuesto diversos criterios diagnósticos para miopatías inflamatorias, sin embargo la mayor parte no han sido probados o validados para su especificidad.

Los criterios generalmente empleados de Bohan y Peter<sup>3,4</sup> no son capaces de distinguir la PM de la IBM e incluso de otras formas de distrofias.

Debido a que el avance en el estudio de la inmunopatología de músculo permite ahora discriminar entre los diferentes tipos de miopatías inflamatorias, Dalakas y Hohlfeld propusieron recientemente unos criterios basados en la biopsia muscular<sup>5</sup>.

El diagnóstico temprano es crucial para el inicio oportuno del tratamiento, lo cual es esencial debido a que ambas formas, tanto DM como PM, responden al tratamiento.

Algunas enfermedades neuromusculares pueden semejar la PM-DM y deben incluirse en el diagnóstico diferencial (tabla 1).

**Tabla 1**

Diagnóstico diferencial de miopatías inflamatorias

<b>Enfermedades neurológicas</b>
<i>Distrofias musculares</i>
<i>Enfermedades desmielinizantes</i>
<i>Enfermedades de la unión neuromuscular</i>
<i>Neuropatías</i>
<b>Neoplasias y síndrome paraneoplásico</b>
<b>Miopatías por drogas o tóxicos</b>
<i>Alcohol, colchicina, estatinas, etc.</i>
<b>Miositis infecciosa</b>
<b>Miopatías metabólicas</b>
<i>Enfermedades por depósito de</i>
<i>Glucógeno</i>
<i>Lípidos</i>
<i>Miopatías mitocondriales</i>
<b>Miopatías endocrinas</b>
<i>Hiper o hipotiroidismo</i>
<b>Misceláneos</b>
<i>Amiloidosis, sarcoidosis, fibromialgia</i>

Modificado de referencias 9 y 10.

En el caso de las distrofias musculares en las que puede estar presente tanto la elevación de la CK como las anomalías electrodiagnósticas y anatomopatológicas, la diferenciación diagnóstica de la PM-DM se basa en la historia familiar positiva, el inicio relativamente insidioso y la lenta progresión de la enfermedad<sup>9</sup>.

En las enfermedades desmielinizantes destacan a) la atrofia muscular espinal, que es un trastorno autosómico recesivo que provoca degeneración de las células del asta anterior de la médula espinal, inicia a cualquier edad y habitualmente la debilidad tiende a ser localizada en vez de difusa, y b) la esclerosis lateral amiotrófica, que condiciona denervación de la neurona motora inferior, signos de neurona motora superior y parálisis bulbar o pseudobulbar. La miastenia gravis es el paradigma de las alteraciones de la unión neuromuscular y puede ser diferenciada de la PM por su afección a los músculos extraoculares y bulbares coexistentes con una prominente fatiga generalizada. Además, la PM debe ser diferenciada de las alteraciones asociadas a diabetes mellitus, como la amiotrofia y la plexopatía, el síndrome de Guillain-Barré y la porfiria intermitente aguda<sup>9,10</sup>.

### Miopatías inflamatorias asociadas a cáncer

Los pacientes con miopatías inflamatorias tienen un riesgo elevado de sufrir de neoplasia comparados con la población general, estimándose el riesgo de cáncer en el 20-25%, con una mayor incidencia en pacientes con DM<sup>11</sup>. En un estudio de cohorte se encontró asociación con cáncer en el 32% de los pacientes con DM y en el 15% de los de PM<sup>12</sup>, siendo más frecuente en pacientes de sexo masculino<sup>12,13</sup> y en los de edad avanzada; los tipos de cáncer más comunes fueron de ovario, pulmón, mama, gastrointestinales y linfoma no hodgkiniano.

En la mayoría de los casos, la DM precede en uno o dos años al diagnóstico del cáncer, y en otros puede detectarse simultánea o posteriormente. Todos los pacientes de edad avanzada con DM deberán ser estudiados para detección de cáncer<sup>14</sup>.

### Miopatías por drogas o tóxicos

Diferentes agentes farmacológicos pueden asociarse a la aparición de miopatía, cabe destacar a los glucocorticoides y a las estatinas. Debe excluirse la miopatía iatrogénica secundaria al uso de esteroides, en la que la CK es normal y el examen histológico muestra más cambios atróficos que inflamatorios en las fibras musculares. La

posibilidad de una miopatía inducida por esteroides siempre debe considerarse en el curso del tratamiento esteroideo, especialmente en los pacientes con patrón clínico de falta de respuesta al tratamiento. La miopatía por estatinas incluye mialgias, calambres y debilidad proximal, con hallazgos histológicos que pueden ser discretos e inespecíficos, hasta infiltrado mononuclear, miofagocitosis e incluso necrosis de fibras musculares<sup>15</sup>.

### Miositis infecciosa

Son numerosas las infecciones capaces de causar una miopatía, especialmente los tipos viral y parasitario, este último caracterizado por afección muscular difusa y un curso subagudo o crónico, mientras que la miositis bacteriana es aguda y localizada.

El síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) plantea una situación compleja en la evaluación diagnóstica de miopatía, ya que pueden coexistir factores que originan debilidad muscular, como son el estado de caquexia, la debilidad generalizada, las complicaciones del sistema nervioso central y periférico, las infecciones por citomegalovirus, micobacterias, criptococos, triquinela o toxoplasma, las piomiositis y los efectos tóxicos de la zidovudina (AZT) manifestados como miopatía mitocondrial. Las biopsias musculares de pacientes con SIDA que no han recibido AZT son anormales en el 70 al 96% de los casos; entre las lesiones descritas se incluyen fibras en sacabocado (76%), atrofia de las fibras tipo II (58%), infiltrado celular mononuclear en el endomisio, perimio y perivasculares o de los tres tipos (36%) y vasculitis con atrofia perifascicular (4%)<sup>16</sup>.

### Miopatía metabólica

Las miopatías metabólicas tienen en común anomalías en el metabolismo energético muscular para mantener niveles adecuados de ATP<sup>17</sup>. La manifestación clínica clásica es la intolerancia al ejercicio, los síntomas aparecen después de actividades de alta intensidad y duración breve o de esfuerzos menos intensos durante períodos prolongados. Los niveles séricos de CPK suelen estar elevados y la electromiografía muestra hallazgos similares a las miopatías inflamatorias, la biopsia muscular revela necrosis de las fibras y fagocitosis<sup>18</sup>.

Otras enfermedades para considerar en el diagnóstico diferencial son las miopatías inducidas por desórdenes endocrinos, en particular tiroideos.

Otras miopatías inflamatorias poco frecuentes incluyen a) miositis focal nodular, que es considerada una variante de PM-DM<sup>19</sup> y puede presentarse al inicio<sup>20</sup>; cuando la forma es localizada, el diagnóstico diferencial debe incluir cáncer muscular y/o tromboflebitis<sup>21</sup>; b) la miositis eosinofílica se caracteriza por infiltrado muscular eosinofílico<sup>22</sup>, puede ser parte de un síndrome eosinofílico (neumonía, fibrosis encocárdica y miocárdica, neuropatía periférica, etc.)<sup>23</sup> o asociarse con fascitis eosinofílica; c) miositis granulomatosa, puede presentarse aislada o en el contexto de síndromes granulomatosos, como sarcoidosis<sup>24</sup> o enfermedad de Crohn<sup>25</sup>. Los principales hallazgos histológicos son las lesiones granulomatosas que contienen células epiteloideas,

histiocitos y células gigantes de Langerhans. En el diagnóstico diferencial de la IBM, se deben considerar también la polineuropatía y la esclerosis lateral amiotrófica<sup>26</sup>.

### Bibliografía

- Mastaglia FL, Phillips BA. Idiopathic inflammatory myopathies: Epidemiology, classification, and diagnostic criteria. *Rheum Dis Clin North Am.* 2002;28:723–41.
- 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. *Neuromuscul Disord.* 2004;14:337–45.
- Bohan A, Peter JB. Polymyositis and dermatomyositis (first part). *N Engl J Med.* 1975;292:344–7.
- Bohan A, Peter JB. Polymyositis and dermatomyositis (second part). *N Engl J Med.* 1975;292:403–7.
- Dalakas MC, Hohlfeld R. Polymyositis and dermatomyositis. *Lancet.* 2003;362:971–82.
- Dalakas MC. Clinical, immunopathologic and therapeutic considerations of inflammatory myopathies. *Clin Neuropharmacol.* 1992;15:327–51.
- Greenberg SA, Sanoudou D, Haslett JN, Kohane IS, Kunkel LM, Beggs AH, et al. Molecular profiles of inflammatory myopathies. *Neurology.* 2002;59:1170–82.
- Garlepp MJ, Mastaglia FL. Autoantibodies in inflammatory myopathies. *Am J Med Sci.* 2000;319:227–33.
- Briani C, Doria A, Sarzi-Puttini P, Dalakas MC. Update on idiopathic inflammatory myopathies. *Autoimmunity.* 2006;39:161–70. Review. PubMed PMID: 16769649.
- Mastaglia FL. Inflammatory muscle diseases. *Neurol India.* 2008;56:263–70. PubMed PMID: 18974552.
- Sigurgeirsson B, Lindelof B, Edhag O, Allander E. Risk of cancer in patients with dermatomyositis and polymyositis. A population based study. *N Engl J Med.* 1992;326:363–7.
- Hill CL, Zhang Y, Sigurgeirsson B, Pukkala E, Mellekjær L, Airio A, et al. Frequency of specific cancer types in dermatomyositis and polymyositis: A population based study. *Lancet.* 2001;357:96–100.
- Pautas E, Cherin P, Piette JC, Pelletier S, Wechsler B, Cabane J, et al. Features of polymyositis and dermatomyositis in the elderly: A case control study. *Clin Exp Rheumatol.* 2000;18:241–4.
- Ponyi A, Constantin T, Garami M, Andras C, Tallai B, Vancsa A, et al. Cancer-associated myositis: Clinical features and prognostic signs. *Ann N Y Acad Sci.* 2005;1051:64–71.
- Christopher-Stine L. Statin myopathy: An update. *Curr Opin Rheumatol.* 2006;18:647–53. Review. PMID: 17053514 [PubMed-indexed for MEDLINE].
- Simpson DM, Slator P, Dafni U, Berger J, Fischl MA, Hall C. Analysis of myopathy in a placebo-controlled zidovudine trial. *Muscle Nerve.* 1997;20:382–5. PubMed PMID: 9052824.
- DiMauro S, Lamperti C. Muscle glycogenoses. *Muscle Nerve.* 2001;24:984–99. Review. PubMed PMID: 11439374.
- Wortmann RL, DiMauro S. Differentiating idiopathic inflammatory myopathies from metabolic myopathies. *Rheum Dis Clin North Am.* 2002;28:759–78. Review. PubMed PMID: 12506771.
- Cumming WJK, Weiser R, Teoh R, Hudgson P, Walton JN. Localized nodular myositis: A clinical and pathological variant of polymyositis. *Q J Med.* 1977;46:531.
- Heffner Jr RR, Barron SA. Polymyositis beginning as a focal process. *Arch Neurol.* 1981;38:439.
- Lederman RJ, Salanga VD, Wilbourn AJ, Hanson MR, Dudley AW. Focal inflammatory myopathy. *Muscle Nerve.* 1984;7:142.
- Sladek GD, Vasey FB, Sieger B, Behnke DA, Germain BF, Espinoza LR. Relapsing eosinophilic myositis. *J Rheumatol.* 1983;10:467–70.
- Watts RA. Eosinophilia and musculoskeletal disease. *Curr Opin Rheumatol.* 2001;13:57–61.
- Hewlett RH, Brownell B. Granulomatous myopathy: Its relationship to sarcoidosis and polymyositis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1975;38:1090–9.
- Menard DB, Haddad H, Blain JG, Beaudry R, Devroede G, Masi ES. Granulomatous myositis and myopathy associated with Crohn's colitis. *N Engl J Med.* 1976;295:818–19.
- Nirmalanathan N, Holton JL, Hanna MC. Is it really myositis? A consideration of the differential diagnosis. *Curr Opin Rheum.* 2004;16:684–91.