Mesa Redonda
2º Congreso de la Sociedad Española de Reumatología Pediátrica
Valladolid, 1999

Clasificación de las miopatías inflamatorias.

Dra M^oL.Gamir Gamir. S. Reumatología. Hospital Ramón y Cajal. Madrid

El principal objetivo de clasificar enfermedades es el de dotar al medico en su practica diaria de herramientas útiles para identificar grupos homogéneos de pacientes, que permitan mejorar el conocimiento de la historia natural de la enfermedad, avanzar un pronostico mediante detección precoz de factores predictivos y elegir la mejor estrategia terapéutica individualizada.

Las enfermedades inflamatorias generalizadas del tejido conjuntivo son procesos multisistémicos de etiología desconocida y patogenia autoinmune, que tienen unas características comunes: presencia de infiltrados inflamatorios en los tejidos conjuntivo y vascular, gran variabilidad en su expresión clínica, solapamiento de signos y síntomas y diverso comportamiento evolutivo. estas entidades se clasifican en función de unos criterios(clínicos, analíticos,histopatológicos, inmunológicos, pronósticos y de respuesta terapéutica) validados estadísticamente por sociedades científicas.

El concepto de Miopatías inflamatorias idiopática (MII) abarca un grupo heterogéneo de enfermedades de etiología desconocida, caracterizadas clínicamente por debilidad muscular proximal, simétrica y progresiva, elevación de los niveles séricos de los enzimas musculares, alteraciones EMG características e histológicamente por la presencia de un infiltrado inflamatorio linfocitario en el músculo En primer lugar los criterios de clasificación sirven para diferenciar pacientes con una categoría diagnóstica de otros con otra enfermedad, es decir separa las MII de otras enfermedades del tejido conectivo o de otras enfermedades neuromusculares que producen debilidad muscular. En segundo lugar, mediante los criterios de subclasificación se identifican dentro del diagnostico de las MII, subgrupos de pacientes con características mas homogéneas. por ultimo los criterios diagnósticos nos sirven para diagnosticar de MII a un paciente individual.

En el diagnostico diferencial de las MII debemos considerar un extenso numero de enfermedades neuro-musculares que cursan con debilidad muscular:

1.- Trastornos de la motoneurona periférica:

- enfermedades del asta anterior: atrofiás musculares espinales, ELA
- enfermedades de los nervios periféricos: neuropatías

2 .- Trastornos de la transmisión neuromuscular:

- Miastenia gravis
- Síndrome de Eaton-Lambert

3 .- Trastornos primarios o intrínsecos del músculo (miopatías)

- Distrofiás musculares
- Miopatías congénitas. miopatías mitocondriales
- Miopatías metabólicas y endocrinas
- Miopatías por tóxicos o fármacos
- Miopatías inflamatorias de causa infecciosa
- Miopatías asociadas a otras enfermedades: sarcoidosis

Miopatías inflamatorias idiopática

Dentro de las MII (del adulto y del niño) se distinguen nueve grupos clínicos que difieren en la gravedad, pronóstico, respuesta al tratamiento y la inmunopatogenia: Polimiositis (PM), Dermatomiositis (DM), Miopatías por cuerpos de inclusión (MCI), Miosítis asociadas a otras conectivopatías (síndromes de superposición), Miosítis asociada a Cáncer, Miosítis eosinofílica, Miosítis granulomatosa, Miosítis focal y Miosítis ocular. La PM, DM, y MCI son las formas clínicas más frecuentes. El carácter esporádico, la baja frecuencia y el gran polimorfismo de las MII, ha hecho que los intentos de clasificación hayan sido poco frecuentes y mucho más recientes.

En 1970 Medsger et al, propusieron 5 criterios (debilidad, EMG, biopsia, enzimas y respuesta a los corticoides) para establecer el diagnóstico retrospectivo de: definida, probable ó posible PM y DM. Estos criterios tienen importantes limitaciones: utilizan términos imprecisos como ‘típico’, ‘característico’, ‘consistente en..’, carecen de validación estadística y la respuesta al tratamiento no diferencia de otras miopatías no inflamatorias (por depósito de lípidos y algunas distrofias) que también pueden mejorar con los corticoides.

DeVere y Bradley también propusieron criterios que incluían: debilidad, dolor muscular, EMG y niveles de CK que aplicaron a 118 pacientes de los que el 88% cumplían una “PM bien documentada”. La limitación de esta clasificación es la falta de especificidad frente a otras miopatías no inflamatorias.

En 1975 Buhan y Peter propusieron una clasificación, vigente en la actualidad de PM y DM en 5 grupos: Grupo I: PM idiopática. Grupo II :DM primaria idiopática. Grupo III: DM (ó PM) asociada a neoplasia. Grupo IV DM (ó PM) infantil asociada a vasculitis. Grupo V: PM ó DM asociada a colagenosis.

Utilizando los siguientes criterios: 1.- Debilidad muscular proximal simétrica 2.- Evidencia en la biopsia muscular de necrosis, fagocitosis, regeneración, atrofia perifascicular e infiltrado inflamatorio. 3.- Elevación de enzimas musculares en suero, especialmente la creatinfosfoquinasa (CK). 4.- Triada EMG (patrón miopático) unidades motoras polifásicas, cortas y pequeñas; fibrilaciones, ondas positivas e irritabilidad insercional; descargas repetitivas de alta frecuencia. 5.- Lesiones cutáneas características de DM: eritema heliotropo, pápulas y signos de Gottron. Estos criterios fueron impuestos por los autores para la investigación clínica, advirtiendo que el diagnóstico individual de PM o DM podía mantenerse sin el cumplimiento total, excluyendo: enf.. neurológica central ó periférica, distrofia muscular, miosítis granulomatosa e infecciosa, miopatía metabólica o endocrina y miastenia gravis. Esta clasificación, basada en la suma de criterios de posibilidad, probabilidad y certeza, con una sensibilidad para el diagnóstico de PM/DM definida y probable entre 74% y el 100% y una especificidad frente al LES y ES del 93%, seguía manteniendo una terminología imprecisa e interpretaba el concepto PM-DM como un síndrome clínico-patológico continuo de base común pero con manifestaciones diferentes.

Desde la clasificación de Buhan y Peter (considerada el “gold standard” para el estudio de las miosítis) se han hecho importantes progresos en el desarrollo de criterios de clasificación, subclasificación y de diagnóstico de las MII en los últimos 10 años, gracias a los avances en el conocimiento de los mecanismos inmunopatológicos de estas entidades, la aplicación de técnicas no invasivas como la resonancia magnética (RM) al estudio de las miosítis y la descripción de la MCI.

Los hallazgos inmunológicos más relevantes han sido la identificación y caracterización de una serie de autoanticuerpos frente a ribonucleoproteínas citoplasmáticas involucrados en la síntesis proteica (antisintetasas JO-1, PI-12, OJ, PI-7, EJ), frente a una proteína nuclear de 220 kD (anti-Mi1 y anti-Mi2) y frente a las proteínas citoplasmáticas de reconocimiento de señal (anti-SRP). Todos ellos se denominan Ac específicos de miositis (AEM) por su alta especificidad, aunque su sensibilidad es muy baja (menos del 20%)

Otro avance importante lo constituye la tipificación inmunológica de las estirpes linfocitarias presentes en los infiltrados inflamatorios de las biopsias musculares. En la DM los infiltrados inflamatorios son de predominio perimisial y perivascular, es muy característica la atrofia perifascicular (en el 90% de la DM infantil y 50% del adulto) y en el estudio de cortes semifinos se observa una disminución del número de capilares, con hiperplasia endotelial y formación de microtrombos (sobre todo en niños). En la PM el infiltrado inflamatorio es de predominio endomisial. La MCI se caracteriza anatomopatológicamente por la presencia de los cuerpos de inclusión sarcoplásmicos característicos (vacuolas ribeteadas por un halo basófilo, eventualmente con material eosinófilo en su interior) junto a la presencia de los cuerpos mielínicos y en el estudio ultraestructural por los tubulofilamentos típicos de 15-18 nm de diámetro en el interior de las vacuolas, en cuya composición se incluyen proteínas como la precursora del betaamiloide. El marcaje de este infiltrado inflamatorio demuestra que en la PM y MCI existe un predominio de linfocitos T8 y macrófagos mientras que en la DM el infiltrado respeta el endomisio y se compone de macrófagos, linfocitos B y linfocitos T4 helper

Dalakas en 1991 propone un esquema de subclasificación de las MII en PM, DM, y MCI basado en los hallazgos inmunopatológicos de la biopsia muscular. En DM el proceso inmune que afecta el músculo es primariamente humoral contra la microvasculatura, produciendo una disminución en el número de capilares de las fibras musculares, por lo que la atrofia perifascicular típica de la DM está mediada por citocinas y por la isquemia. Por el contrario en la PM y en la MCI hay un ataque directo mediado por linfocito T citotóxicos en las miofibrillas que expresan en su superficie el antígeno HLA de clase I. La clasificación de Dalakas no mejora la diferenciación pronóstica de los pacientes, ya que no utiliza los nuevos marcadores inmunológicos

Love (NIH, 1991) compara la utilidad de la clasificación clínica y la clasificación serológica de 212 pacientes, utilizando los tres AEM (antisintetasa, Mi2, SRP) y dos asociaciones inmunogenéticas (DRw52 y DRw53). Alguno de estos autoanticuerpos como el Mi2 se relaciona casi exclusivamente con las DM y marcan buen pronóstico, además se asocian más frecuentemente con DRw53. El anti-SRP es más específico de PM y se correlaciona con un tipo de miositis grave de rápida instauración con afectación cardíaca y mala respuesta al tratamiento. El anti-Jo-1 es el antisintetasa más frecuente (20% de las PM) y se asocia con el cuadro clínico denominado "síndrome antisintetasa": miositis 95%, artritis 90%, enfermedad pulmonar intersticial 80%, fiebre 80%, mano de mecánico 70%, Raynaud 60% y mortalidad 20%. Debido a la baja sensibilidad, su ausencia no permite excluir el diagnóstico de PM o DM, pero su presencia tiene un valor predictivo. Algunos pacientes con anticuerpos antisintetasa tienen un "síndrome antisintetasa incompleto" (PM sine miositis) esto sugiere que algunos anticuerpos antisintetasa son más específicos del síndrome que de la propia miositis, incluso hay autores que

consideran a la enfermedad pulmonar intersticial como una MII. existen otros autoanticuerpos (anti PM-Scl, anti U1RNP) mas sensibles pero mucho menos especificos, ya que se encuentran en otras enfermedades del tejido conectivo.

Otro avance importante ha sido la aplicación de la RM al estudio de las MII, que ha demostrado una correlación entre la actividad clínica y el patrón de RM en las secuencias ponderadas en T1 y en recuperación-inversión (short-tau), con un valor predictivo positivo equivalente a la biopsia muscular y un valor predictivo negativo y una sensibilidad muy superiores. pero es importante señalar que el edema muscular en RM no es específico de PM ó DM. La RM puede ser útil para identificar las áreas de inflamación

En 1995 Tanimoto et al, mediante estudio multicentrico realizado en Japón entre reumatólogos, neurólogos y dermatólogos establecieron una nueva clasificación de PM y DM, utilizando 9 criterios: los 5 de Bohan y Peter , 3 criterios clínicos 1)artritis ó artralgias, 2)signos de enfermedad inflamatoria (fiebre, aumento de VSG ó PCR) y3) dolor muscular y la presencia de un anticuerpo antisintetasa, anti Jo-1 como criterio específico. El estudio de validación demuestra una especificidad de DM o PM de 95´2% y una sensibilidad de 94´1% en DM y de 98´9% en PM, frente a LES, ES, y enfermedades neuromusculares no inflamatorias. Esta clasificación también tiene limitaciones: las conclusiones no pueden generalizarse al excluir del estudio la DM infantil, la MCI y la PM-DM asociadas a neoplasias. Algunos terminos son demasiado imprecisos. Solo utilizan un AEM y no aplican las asociaciones con el sistema HLA.

Otra clasificación posterior es la propuesta por Targoff et al en 1997 que intenta mejorar la sensibilidad y utilidad de los criterios de Bohan y Peter sin disminuir la especificidad, añadiendo la presencia de cualquier AEM (Jo-1, Mi2, ó SRP) y asumiendo la exclusion de otras miopatías conocidas de causa infecciosa, tóxica, metabolica, endocrina o distrófica

Recientemente la Academia Americana de Dermatología ha establecido una guía para el diagnóstico de DM sin miositis, basada en los hallazgos histológicos de la biopsia de las lesiones cutáneas características.

los recientes intentos clasificatorios de las MII permiten definir subgrupos de paciente más homogéneos en cuanto a asociaciones clínicas, pronóstico y respuesta al tratamiento.

Bibliografía

- Love L, Leff R, Fraser D, Targoff I, Dalakas M, Plotz P, et al. A new approach to the classification of idiopathic inflammatory myopathy: myositis-specific autoantibodies define useful homogeneous patient groups. *Medicine* 1991, 70; 360-374
- Dalakas MC. Polymyositis, dermatomyositis and inclusion-body myositis. *N. engl. J. Med.* 1991; 325: 1487-1498
- Pachman L.M. Inflammatory myopathy in children. *Rheum.Dis.Clin. Nort.Am* 1994; 20 (4). 919-942
- Tanimoto K, Nakano K, Kno S, Morl S, Ueki H, Nishitani H et al. Classification criteria for polymyositis and dermatomyositis. *J.Rheumatol.* 1995; 22:668-674
- Medsger T, Oddis C, Editorial: Classification and diagnostic criteria for polymyositis and dermatomyositis. *J. Rheumatol.* 1995; 22:581-585
- Amato A, Gronseth G, Jackson C, Wolfe G, Katz J, Bryan W et al. Inclusion body myositis: clinical and pathological boundaries. *Ann neurol* 1996; 40: 581-586

- Academy guidelines: Guidelines of care for dermatomyositis. J Am Acad Dermatol 1996; 34: 824-829
- Targoff IN, Miller FW, Medsger TA, Oddis CV. Classification criteria for the idiopathic inflammatory myopathies. Curr Opin Rheumatol. 1997; 9 527-535
- Bohan A, Peter JB. Polymyositis and dermatomyositi: parts I and II. N Engl J med 1975; 292: 344-347, 403-407