

Miopatía inflamatoria de inicio tardío asociada con anticuerpos anti-Ro52 sin afectación pulmonar. Reporte de caso

Late onset inflammatory myopathy associated with anti-Ro52 antibodies without lung involvement. Case report

Mitzi G. Márquez-Vargas^{1*}, Ángel Escamilla-Ramírez¹, Gina González-Calderón¹,
Juan C. López-Hernández², Javier Galnares-Olalde² y Edwin S. Vargas-Cañas²

¹Departamento de Neurología; ²Departamento de Enfermedades Neuromusculares. Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía Manuel Velasco Suárez, Ciudad de México, México

Resumen

Las miopatías inflamatorias idiopáticas son un grupo heterogéneo de enfermedades autoinmunitarias, caracterizadas por debilidad muscular simétrica y, en ocasiones, compromiso sistémico. Presentan signos neurofisiológicos e histológicos de inflamación muscular crónica, así como elevación de enzimas musculares. Los autoanticuerpos específicos son biomarcadores útiles para el diagnóstico. Presentamos el caso de una paciente con miositis de superposición y anticuerpos anti-Ro52 positivos sin actividad sistémica al diagnóstico. Se trata de una mujer de 87 años, con antecedente de carcinoma basocelular en región malar izquierda e hipotiroidismo controlado. Presentó un cuadro progresivo que inició 6 meses previos a la valoración por nuestro servicio, caracterizado por fatiga, debilidad de la musculatura proximal en las cuatro extremidades, asociado a mialgias en la cintura pélvica. En el transcurso de 2 meses mostró dificultad para realizar actividades instrumentadas de la vida diaria. Al quinto mes manifestó disfagia. En la exploración física se documentó debilidad simétrica de predominio proximal, sin alteración de los reflejos de estiramiento muscular ni afectación sensitiva. Los análisis mostraron elevación de creatina fosfoquinasa (2974 U/l). Se realizó panel de anticuerpos, encontrando anti-Ro52 ++++. La PET corporal reveló discreto hipermetabolismo en la musculatura proximal de las cuatro extremidades, sin evidencia de actividad neoplásica. Se hizo biopsia muscular que reportó infiltrado inflamatorio intrafascicular y perivascular, y atrofia de fibras perifasciculares. Inició manejo con pulsos de metilprednisolona, presentando mejoría sintomática. La asociación de anticuerpos anti-Ro52 y dermatomiositis es infrecuente, presentándose hasta en un 26% en síndromes de superposición. Las presentaciones con enfermedad pulmonar intersticial y cáncer son de mal pronóstico.

Palabras clave: Miopatías inflamatorias. Miositis de superposición. Anti-Ro52. Neoplasia sistémica. Enfermedad pulmonar intersticial.

Abstract

Idiopathic inflammatory myopathies are a heterogeneous group of autoimmune diseases. Clinically they are characterized by symmetric muscle weakness and sometimes systemic involvement. They present neurophysiological and histological signs of chronic muscle inflammation, as well as elevation of muscle enzymes. Specific autoantibodies are useful biomarkers for

*Correspondencia:

Mitzi G. Márquez-Vargas
E-mail: mmarquezvargas@innn.edu.mx

Fecha de recepción: 17-07-2024
Fecha de aceptación: 19-07-2024
DOI: 10.24875/ANC.M24000029

Disponible en línea: 16-12-2024
Arch Neurocién (Mex). 2024;29(4):171-176
www.archivosdeneurociencias.mx

2954-4122 / © 2024 Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía. Publicado por Permanyer. Este es un artículo *open access* bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

diagnosis. We present the case of a patient with overlap myositis and positive anti-Ro52 antibodies without systemic activity at diagnosis. An 87-year-old woman with a history of basal cell carcinoma in the left malar region and hypothyroidism, both under control. Presented a progressive disease which began 6 months prior to the evaluation by our department, characterized by fatigue, weakness of proximal muscles in the four extremities, associated with myalgia in the pelvic girdle. Over the course of 2 months, showed difficulty performing instrumented activities of daily living. At the fifth month, she manifested dysphagia. On physical examination, symmetric weakness was documented, predominantly proximal, without alteration of the muscle stretch reflexes or sensory involvement. Laboratory analysis showed creatine phosphokinase elevation (2974 U/L). A panel of antibodies was made, finding anti-Ro52 +++. Body PET revealed hypometabolism in the proximal muscles of the four extremities, with no evidence of neoplastic activity. A muscle biopsy was performed, observing intrafascicular and perivascular inflammatory infiltrate, atrophy of perifascicular fibers. Management began with methylprednisolone pulses, presenting symptomatic improvement. The association of anti-Ro52 antibodies and dermatomyositis is rare, occurring in up to 26% in overlapping syndromes. Presentation with interstitial lung disease and cancer have a poor prognosis.

Keywords: Inflammatory myopathies. Overlay myositis. Anti-Ro52. Systemic neoplasm. Interstitial lung disease.

Introducción

Las miopatías inflamatorias idiopáticas (MII) son un grupo heterogéneo de enfermedades autoinmunitarias que clínicamente se caracterizan por debilidad muscular simétrica, con gran variedad de manifestaciones sistémicas, respuesta a tratamiento y pronóstico^{1,2}. Principalmente los pacientes presentan debilidad muscular simétrica de cintura, lesiones cutáneas y compromiso sistémico, elevación de enzimas musculares y cambios en la electromiografía (reclutamiento temprano y datos de inestabilidad de membrana). La biopsia muscular muestra datos de inflamación muscular crónica. Según las diferentes características clínicas y los hallazgos patológicos, se reconocen cinco tipos principales de miopatías inflamatorias: dermatomiositis (DM), miopatía necrotizante inmunomediada, miositis esporádica por cuerpos de inclusión, miositis de superposición (incluido el síndrome antisintetasa) y polimiositis (PM)³. Se estima una incidencia global aproximada de MII de 2.9-34 casos por 100,000 personas-año. La DM, la PM y la miopatía necrotizante inmunomediada son más frecuentes en las mujeres, siendo la miositis por cuerpos de inclusión más frecuente en los hombres. La incidencia aumenta con la edad, mostrando un pico aproximadamente a los 50 años; los casos que se presentan por arriba de esta edad son raros¹.

En 2019, Mariampillai et al.² sugirieron un nuevo sistema de clasificación basado en los autoanticuerpos relacionados con la miositis, catalogándolos en dos grupos: autoanticuerpos específicos de la miositis (AEM) y autoanticuerpos asociados a la miositis (AAM). Los autoanticuerpos específicos en enfermedades reumatológicas autoinmunitarias sistémicas son biomarcadores clínicamente útiles relacionados con una enfermedad en particular. Varios anticuerpos se

consideran marcadores de enfermedad, como es el caso de la PM y la DM, para las que los anticuerpos anti-Jo1 son altamente específicos. Estos anticuerpos pueden ser detectados con años de antelación a las manifestaciones clínicas, y por tanto tienen valor predictivo para el desarrollo de la enfermedad⁴.

La DM es un trastorno crónico heterogéneo, multifactorial, con cambios característicos en la piel y afectación muscular, de los vasos sanguíneos, las articulaciones, el esófago y el pulmón^{5,6}. La enfermedad cutánea precede a la miositis de 3 a 6 meses en el 30-50% de los casos. Solo un 10% de las veces los síntomas musculares preceden a la aparición de los síntomas cutáneos^{5,7}. La prevalencia de AEM en la DM varía entre el 20-80% de los casos⁵, existiendo una gran variabilidad entre la presentación de DM y anticuerpos relacionados, detectando casos desde DM clínicamente amiopática o hipomiopática (p. ej., MDA-5 + MD7), o con afectación mínima o nula de la piel (p. ej., dermatitis sinusoidal de DM, observada típicamente en NXP2)^{5,8}.

Los AAM primordialmente relacionados con DM son anti-PM-Scl, anti-Ku, anti-U1 ribonucleoproteína y U1/U2RNP, asociados a un subgrupo del síndrome de superposición PM/DM. La distribución del AEM anti-Ro52 parece ser similar a la de anti-Ro60 y anti-Su/Argonaute 2 (Ago2), y su asociación con un subgrupo de PM/DM. Sin embargo, no suele ser frecuente, presentándose hasta en un 26% en síndromes de superposición, y manifestándose en pacientes adultos < 50 años, con miositis grave, afectación articular y pulmonar, y neoplasias sistémicas³.

A continuación, presentamos el caso de una paciente con DM y anticuerpos anti-Ro52 positivos sin actividad sistémica al diagnóstico.

Caso clínico

Una mujer de 87 años acudió a consulta, con antecedente de carcinoma basocelular en la región malar izquierda, tratado quirúrgicamente hace 3 años; actualmente libre de enfermedad, y con hipotiroidismo de larga evolución en tratamiento con levotiroxina. Presentaba un cuadro progresivo que inició 6 meses atrás, caracterizado por fatiga y debilidad de la musculatura proximal en las cuatro extremidades, asociado a mialgias en la cintura pélvica, notando dificultad para subir y bajar escaleras. En el transcurso de 2 meses mostró dificultad para realizar las actividades instrumentadas de la vida diaria por incremento de la debilidad. Al quinto mes, manifestó disfagia a líquidos y sólidos.

En la valoración clínica inicial no se encontraron afecciones de otros sistemas. El examen neurológico documentó debilidad simétrica de predominio proximal, con un puntaje en la escala Medical Research Council (MRC) de 42/60, sin alteración de los reflejos de estimulación muscular ni afectación sensitiva. En los análisis de laboratorio destacó la elevación de la creatina fosfoquinasa (2974 U/l), la transaminasa glutámico oxalacética (290.5 U/l), la transaminasa glutámico-pirúvica (98.1 U/l) y la deshidrogenasa láctica (947 U/l). Ante la sospecha de miopatía inflamatoria, se decidió realizar un panel para la detección de anticuerpos séricos por inmunoensayo enzimático (ELISA), el cual reportó anticuerpos anti-SRP + y anti Ro52 +++, orientando a una etiología inmunomediada. Para el abordaje de causas sistémicas se realizó tomografía computarizada simple de tórax, sin encontrar alteraciones (Fig. 1 A). Se realizó tomografía por emisión de positrones, que mostró hipermetabolismo en la región de los músculos proximales de las extremidades superiores (deltoides y pectoral mayor) e inferiores (pectíneo, recto femoral), sin evidencia de actividad neoplásica (Fig. 1 B). Se realizó ecocardiograma transtorácico como parte del tamizaje cardiovascular, el cual descartó manifestaciones cardíacas. Finalmente, se realizó biopsia muscular que reportó compatibles con DM (Fig. 2).

Se concluyó el diagnóstico de dermatomiositis sin manifestaciones dermatológicas, por lo cual se inició tratamiento con pulsos de metilprednisolona (1 g/24 h, cinco dosis en total), con mejoría en el puntaje MRC (52 puntos) y mejoría de la disfagia, volviendo a ingerir alimentos por vía oral. Se decidió continuar manejo con prednisona 1 g/kg al día y seguimiento por la consulta externa para inicio de azatioprina y rehabilitación física.

Discusión

La DM es una miopatía inflamatoria clínicamente heterogénea, de gran complejidad diagnóstica si no se presenta en su forma clásica. En este trabajo reportamos el caso de una paciente con presentación clínica poco habitual, sin neoplasia sistémica.

La prevalencia específica para la DM se ha estimado en 1 a 6 casos por cada 100,000 adultos en EE.UU.; es considerada una enfermedad de gran variabilidad epidemiológica^{7,8}. Para evitar errores diagnósticos son necesarios estudios de laboratorio, biopsia muscular y pruebas genéticas. La elevación de la creatina cinasa es el marcador diagnóstico más sensible y de gran utilidad para el seguimiento^{1,8}. Parte fundamental del abordaje de pacientes con DM es el cribado de neoplasias asociadas, ya que existe un riesgo de malignidad 2-7 veces mayor en pacientes con miositis con respecto a la población general. El riesgo es particularmente alto en presencia de anticuerpos anti-TIF1 y anti-NXP2, asociados comúnmente a cáncer de pulmón, mama, ovario y, en menor medida, linfoma⁹.

Además de en la miositis, los AAM suelen encontrarse en otras afecciones relacionadas, incluida la esclerosis sistémica y el lupus eritematoso sistémico. Algunos, como anti-PM-Scl, ribonucleoproteína U1/U2 y Ku se asocian con síndromes de superposición con afectación muscular. Los anticuerpos anti-Ro52 generalmente se clasifican como AAM, detectándose con frecuencia en pacientes con AEM como anti-ARS, proteína 5 asociada a la diferenciación antimelanoma (MDA5) y partículas de reconocimiento anti-señal (SRP). De igual forma, se asocia con frecuencia a pacientes con lupus eritematoso sistémico, esclerosis sistémica y síndrome de Sjögren².

Los anticuerpos anti-SRP se detectaron originalmente en un paciente diagnosticado con PM. Se trata de un complejo de seis proteínas (9, 14, 19, 54, 68 y 72 kDa) y un ARN 7SL, que regulan el reconocimiento y la translocación de proteínas a través del retículo endoplásmico. Los anticuerpos anti-SRP se unen a la subunidad de 54 kDa del SRP. Se encuentran en el 4-6% de los pacientes con MII, inicialmente vinculados solo con PM³. Los pacientes positivos para anticuerpos anti-SRP suelen presentar una miopatía grave de inicio agudo o subagudo con niveles altos de creatina fosfoquinasa, y disfagia causada por compromiso esofágico³. El anticuerpo anti-Ro52, reconocido como un sistema de autoanticuerpos Ro/SSA (Ro60 y Ro52), es el antígeno nuclear más prevalente identificado en enfermedades autoinmunitarias, como lupus eritematoso

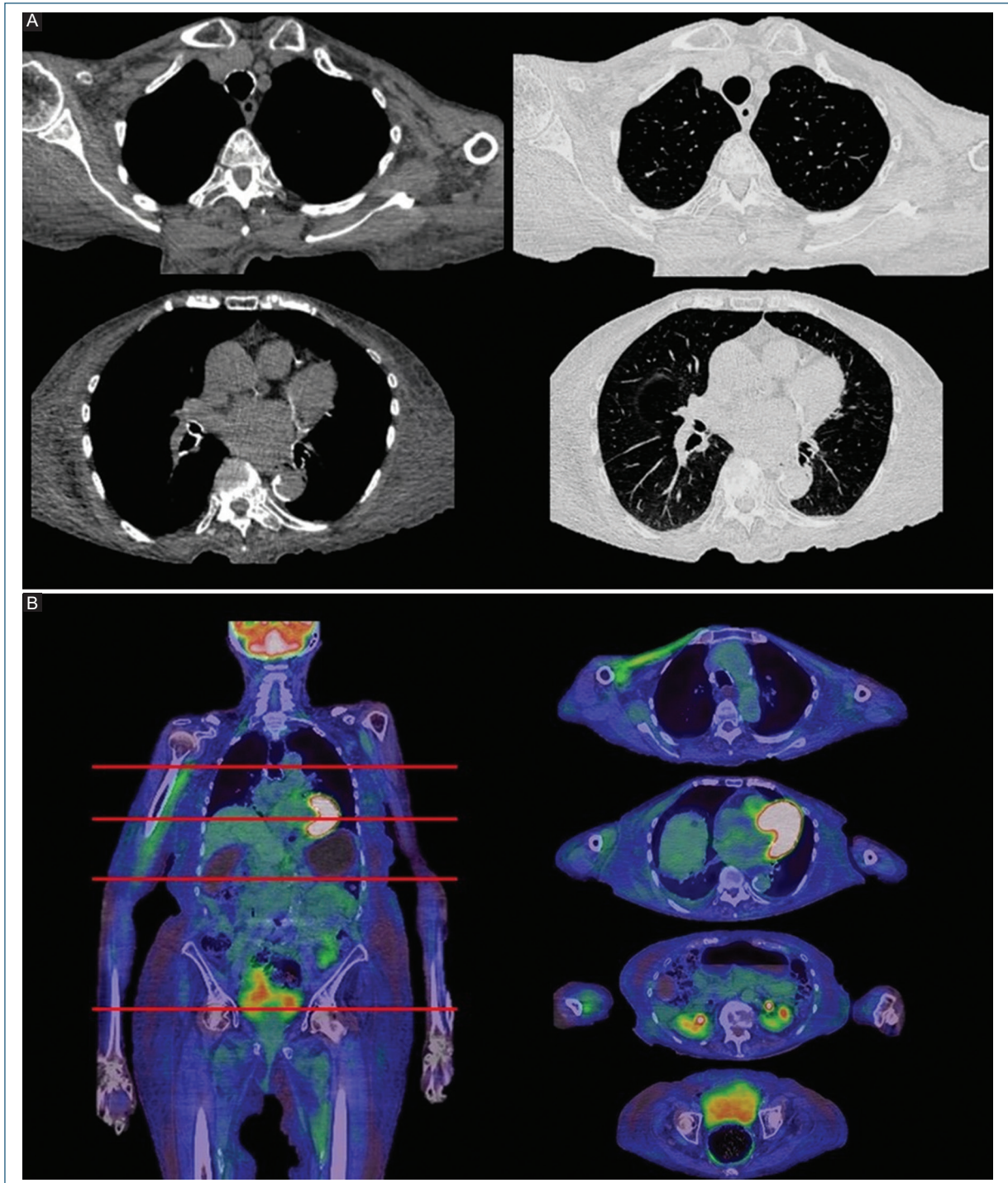


Figura 1. Tomografía computarizada de tórax, corte axial con ventana mediastínica y pulmonar (A), y tomografía por emisión de positrones con 18F-fluorodesoxiglucosa (B). Se observa hipermetabolismo en los músculos deltoides, pectoral mayor, pectíneo y recto femoral.

sistémico, síndromes de superposición y cirrosis biliar primaria, entre otras. El anti-Ro52 se detecta con mayor frecuencia en la miositis y la esclerosis sistémica que el anti-Ro60. En la MII se asocian con frecuencia con

AEM. Yamasaki et al.¹⁰ reportaron que la presencia de anti-Ro52 se asoció con el síndrome de superposición (26%). Los pacientes con MII anti-Ro52 positivo manifestaron con mayor frecuencia miositis grave,

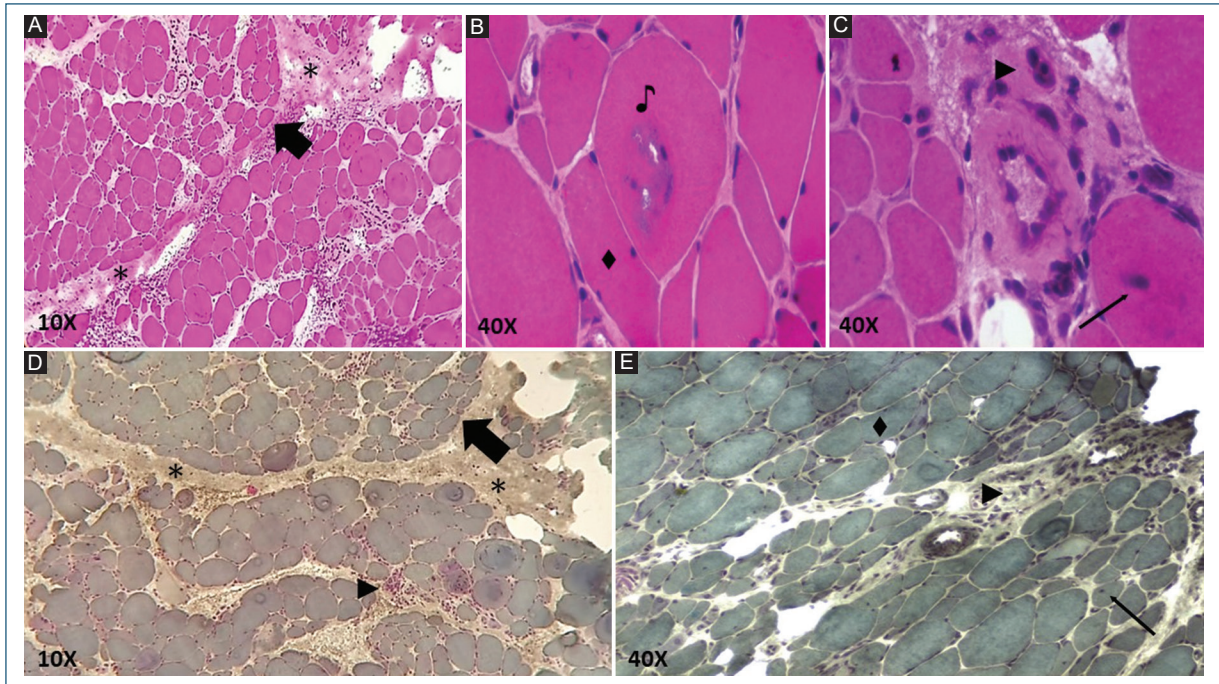


Figura 2. Corte transversal del músculo deltoides teñido con hematoxilina-eosina (**A a C**) y con tricrómico de Gomori modificado (**D y E**). Se observa un patrón miopático, con arquitectura fascicular conservada. Hay atrofia de las fibras perifasciculares (flecha gruesa), con proliferación de tejido conectivo y células inflamatorias (*). Las fibras muestran una gran variabilidad de forma y tamaño, con fibras anguladas (♦). Hay algunas fibras con internalización nuclear (flecha fina) e infiltrado perivascular con reacción inflamatoria debida a macrófagos (▶). Se puede observar una fibra muscular gravemente dañada con infiltrado inflamatorio (♯).

afectación articular, enfermedad pulmonar intersticial (EPI) y neoplasia sistémica, teniendo mal pronóstico. Satoh et al.⁴ reportan que el principal conjunto patológico relacionado con anti-Ro52 es PM/DM.

La biopsia muscular generalmente se considera la herramienta de diagnóstico estándar para la MII. Sin embargo, su utilidad diagnóstica ha ido evolucionando con el desarrollo de las nuevas clasificaciones y herramientas de valoración, sugiriendo siempre la correlación seropatológica para la distinción entre los subtipos de MII^{1,5,11}.

El tratamiento es un desafío debido a la rareza y la naturaleza heterogénea de esta enfermedad. La complejidad surge de la variabilidad de presentación y curso de la enfermedad, así como de las características multiorgánicas y sistémicas. No existen pautas integrales por consenso, debido a la falta de evidencia clínica sólida en forma de ensayos clínicos en miositis¹. Los esteroides son el manejo de primera línea en la mayoría de los pacientes con DM. El tratamiento inmunosupresor con metotrexato o azatioprina en combinación con glucocorticoides es de elección en la terapia de mantenimiento¹⁻³.

Conclusiones

La DM es una enfermedad poco frecuente y que pocas veces se manifiesta sin afección cutánea. La asociación de anticuerpos anti-Ro52 y DM es poco habitual, presentándose hasta en un 26% en síndromes de superposición. Clásicamente, la positividad de anticuerpos anti-SRP y anti-Ro52 se encuentra relacionada con neoplasias y con miopatía necrotizante inmunomediada.

Este caso ilustra la importancia de identificar y caracterizar de forma oportuna los anticuerpos que frecuentemente se asocian a otras enfermedades sistémicas, sin dejar de lado la relevancia de una adecuada exploración física y la traducción clínica que orienta hacia el diagnóstico y el tratamiento oportuno.

Contribución de los autores

M.G. Márquez-Vargas: conceptualización, investigación, visualización y escritura del borrador original. A. Escamilla-Ramírez: curación de datos y validación. G. González-Calderón: escritura del borrador

original. J.C. López-Hernández: análisis formal, metodología, administración de proyectos y *software*. J. Galnares-Olalde: supervisión, escritura, revisión y edición. E.S. Vargas-Cañas: conceptualización.

Financiamiento

La presente investigación no ha recibido ninguna beca específica de agencias de los sectores públicos, comercial o con ánimo de lucro.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores han obtenido el consentimiento informado de los pacientes y/o sujetos referidos en el

artículo. Este documento obra en poder del autor de correspondencia.

Uso de inteligencia artificial para generar textos.

Los autores declaran que no han utilizado algún tipo de inteligencia artificial generativa en la redacción de este manuscrito ni para la creación de figuras, gráficos, tablas o sus correspondientes pies o leyendas.

Bibliografía

1. Lundberg IE, Fujimoto M, Vencovsky J, Aggarwal R, Holmqvist M, Christopher-Stine L, et al. Idiopathic inflammatory myopathies. *Nat Rev Dis Primers*. 2021;7:86.
2. 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;75:1528-37.
3. Selva-O'Callaghan A, 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.
4. Satoh M, Tanaka S, Ceribelli A, Calise SJ, Chan EK. A comprehensive overview on myositis-specific antibodies: new and old biomarkers in idiopathic inflammatory myopathy. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2017;52:1-19.
5. Sabouri A, Christopher-Stine L, Kafaie J. Inflammatory myopathies. *Clinicopathologic classification can aid understanding and guide treatment. Pract Neurol*. 2021;21:40-53.e5.
6. Yang SH, Chang C, Lian ZX. Polymyositis and dermatomyositis — challenges in diagnosis and management. *J Transl Autoimmun*. 2019;2:100018.
7. De Wane ME, Waldman R, Lu J. Dermatomyositis: clinical features and pathogenesis. *J Am Acad Dermatol*. 2020;82:267-81.
8. Waldman R, DeWane ME, Lu J. Dermatomyositis: diagnosis and treatment. *J Am Acad Dermatol*. 2020;82:283-96.
9. Bielsa Marsol I. Dermatomiositis. *Reumatol Clin*. 2009;5:216-22.
10. Yamasaki Y, Satoh M, Mizushima M, Okazaki T, Nagafuchi H, Ooka S, et al. Clinical subsets associated with different anti-aminoacyl transfer RNA synthetase antibodies and their association with coexisting anti-Ro52. *Mod Rheumatol*. 2016;26(3):403-9.
11. Cobos GA, Femia A, Vleugels RA. Dermatomyositis: an update on diagnosis and treatment. *Am J Clin Dermatol*. 2020;21:339-53.