

MIOSITIS POR CUERPOS DE INCLUSION

COMUNICACION DE CUATRO CASOS

ANA L. BASQUIERA¹, FRANCISCO CAEIRO¹, SANTIAGO PALACIO¹, RICARDO THEAUX²,
ANDREA CASALE¹, CECILIA LUCERO¹, ALEJANDRO ALVARELLOS¹

¹*Servicios de Reumatología y Neurología, Hospital Privado Centro Médico de Córdoba;*

²*Laboratorios de Neuropatología, Universidad Católica de Córdoba*

Resumen La miositis por cuerpos de inclusión (MCI) es una de las miopatías inflamatorias primarias, caracterizada por presentarse en pacientes mayores de 50 años de edad. Se describen cuatro casos de MCI, incluidos de acuerdo a los criterios de Mendell et al. La edad al momento del diagnóstico fue entre 60 y 82 años, y el tiempo promedio desde el inicio de los síntomas fue de 5.7 años. En dos pacientes, la dificultad progresiva en la marcha motivó la consulta, mientras que los restantes comenzaron con debilidad en miembros superiores. Tres presentaron disfagia, en uno se comprobó parálisis diafragmática y en otro paciente ptosis palpebral bilateral. Las secciones histológicas del tejido muscular mostraron invasión de células mononucleares a fibras musculares no necróticas, vacuolas bordeadas, depósitos intracelulares de amiloide y tubulofilamentos de 16 a 21 nm de diámetro en la ultramicroscopía. Se encontraron anomalías mitocondriales en dos casos. No hubo respuesta favorable al tratamiento con esteroides. Nuestra serie contribuye a la idea de que la presentación clínica de la miositis por cuerpos de inclusión conforma un espectro más amplio que lo clásicamente descripto.

Palabras claves: miositis por cuerpos de inclusión, diagnóstico, disfagia, músculos respiratorios, ptosis palpebral

Abstract *Inclusion body myositis. Four cases reports.* Inclusion body myositis (IBM) is a primary inflammatory myopathy characterized by an older age at presentation. We describe four IBM cases fulfilling Mendell's diagnostic criteria. All patients were older than 60 years at diagnosis and the mean length of time from onset to diagnosis was 5.7 years. Two of them complained of leg weakness with unsteady gait and the other two, of upper limb weakness. Three patients had dysphagia, one of them had diaphragmatic paralysis and another had bilateral blepharoptosis. Histological sections of the muscle biopsy showed mononuclear cell invasion of nonnecrotic muscle fibers, rimmed vacuoles, intracellular amyloid deposits and 16-21 nm tubulofilaments by electron microscopy. Mitochondrial anomalies were found in two cases. Only one patient had transient response to steroid therapy. Our serie shows that clinical presentation of inclusion body myositis includes a broader spectrum than the classical description.

Key words: myositis, inclusion body, diagnosis, deglutition disorders, respiratory muscles, blepharoptosis

Las principales categorías de miopatías inflamatorias primarias son la miositis por cuerpos de inclusión (MCI), la polimiositis (PM) y la dermatomiositis (DM)¹.

La MCI afecta a adultos mayores de 50 años de edad, predominando en el sexo masculino, y se caracteriza por un comienzo insidioso y un curso crónico, manifestado por debilidad muscular proximal y distal, leve aumento de las enzimas musculares, hallazgos característicos en la microscopía óptica y electrónica y pobre respuesta al tratamiento esteroideo¹.

La mayoría de los casos son esporádicos, aunque existen formas hereditarias, con herencia autosómica dominante o recesiva².

Se considera que la MCI es responsable de un porcentaje creciente de los pacientes con miopatía inflamatoria, hasta un tercio en una clínica de enfermedades neuromusculares².

Se describen cuatro casos de MCI, realizando una breve revisión de la presentación clínica de esta enfermedad, metodología diagnóstica y evolución.

Recibido: 6-IX-2001

Aceptado: 8-XI-2001

Dirección Postal: Dra. Ana Lisa Basquiera, Hospital Privado Centro Médico de Córdoba, Naciones Unidas 346, 5016 Córdoba, Argentina.
Fax:(54-351) 4688272 e-mail: anabasquiera@arnet.com.ar

Materiales y métodos

Se analizaron en forma retrospectiva, cuatro pacientes atendidos en los Servicios de Neurología y Reumatología del Hospi-

tal Privado de Córdoba entre los años 1996 y 1999. Los mismos fueron incluidos de acuerdo a los criterios de Mendell et al³. Se consideró un diagnóstico definitivo de MCI cuando la biopsia muscular mostró los siguientes hallazgos: a) infiltrado mononuclear con invasión de fibras musculares no necróticas; b) fibras musculares vacuoladas; c) depósitos intracelulares de amiloide o presencia de estructuras tubulofilamentosas de 15 a 18 nm de diámetro por microscopía electrónica.

Se estudiaron biopsias musculares a cielo abierto de los cuatro pacientes con: a) material congelado en nitrógeno líquido para técnicas enzimáticas, nicotinamida-adenina dinucleótido dehidrogenasa (NADH), succinato dehidrogenasa (SDH), citocromo-c-oxidasa (COX), y adenosina trifosfatasa (ATPasas); e histoquímica con hematoxilina-eosina (H-E), tricrómico de Gomori modificado, ácido peryódico-Schiff (PAS), oil red O (O.R.O.), rojo Congo y examen en luz polarizada; b) material fijado en glutaraldehído al 4% e incluido en resinas plásticas para examen al microscopio electrónico; c) material fijado en formol al 10% e incluido en parafina para técnicas habituales (H-E y Masson) e inmunohistoquímicas por el método ABC (avidin-biotin-complex) utilizando anticuerpos monoclonales (Laboratorios Biogenex) contra linfocitos T (UCLH-1) y linfocitos B (CD20).

Resultados

La edad de los pacientes al momento de la consulta fue entre 60 y 82 años, siendo tres de ellos de sexo femenino. El tiempo desde el inicio de los síntomas al diagnóstico tuvo una media 5.7 años.

La debilidad proximal en miembros superiores o miembros inferiores fue el síntoma de presentación en todos los casos y dos de los pacientes también manifestaron debilidad distal en las consultas siguientes, uno en miembros superiores y ambos en la flexión dorsal del pie. Tres pacientes tuvieron disfagia al inicio de la enfermedad.

En dos casos había compromiso de los músculos cervicales, en uno los flexores y en el otro los extensores. El paciente 1 presentó parálisis diafragmática unilateral con incapacidad ventilatoria restrictiva, a los 8 años aproximadamente de evolución de la enfermedad. En el paciente 2 se constató ptosis palpebral bilateral a predominio izquierdo.

Los reflejos osteotendinosos se encontraron alterados y hubo cierto grado de atrofia muscular en todos los pacientes, pero la misma fue prominente en el paciente 4.

Las características de los cuatro pacientes se presentan en la Tabla 1.

Las secciones histológicas del tejido muscular congelado en nitrógeno líquido de los cuatro pacientes mostraron una disminución de la población de fibras musculares, con proliferación conectivo-adiposa; infiltrados inflamatorios linfoplasmocitarios (con franco predominio de células T) rodeando e invadiendo a fibras necróticas y no necróticas (Figura 1 A); atrofia de fibras con morfología redondeada y angulosa, dispuestas en forma aislada o en pequeños grupos (proceso denervativo); cambios degenerativos con necrosis y miofagia; vacuolas simples y bordeadas (Figura 1 B) rojo Congo positivas; inclusiones eosinófilas citoplasmáticas en todos los casos y nucleares en dos, las cuales demostraron ser al microscopio electrónico filamentos paralelos de 16 a 21 nm (figura 1 C y D). Es de destacar la presencia de anomalías mitocondriales en dos de los pacientes: disminución de las fibras con actividad COX (paciente 4), y nidos periféricos cristalinos en la técnica enzimo-oxidativa NADH e hiperreactividad en la SDH (pacientes 2 y 4).

TABLA 1.— Características de los cuatro pacientes con miositis por cuerpos de inclusión

	Paciente 1	Paciente 2	Paciente 3	Paciente 4
Sexo*	F	F	M	F
Edad al diagnóstico	60	69	81	82
Demora al diagnóstico	8 años	10 años	4 años	8 meses
Debilidad proximal †	MMII	MMSS	MMSS	MMII
Debilidad distal	SI	SI	NO	NO
Músculos cervicales	SI	NO	SI	NO
Disfagia	SI	NO	SI	SI
Disnea	SI	NO	NO	NO
Reflejos osteotendinosos	Hiporreflexia difusa	Hiporreflexia difusa	Arreflexia patelar	Arreflexia patelar
Creatina-quinasa (U/L)	2149	82	209	230
Electromiograma	Mixto	Mixto	Mixto	Miopático
Respuesta a esteroides	Transitoria	Sin respuesta	Sin respuesta	Sin respuesta
Seguimiento (meses)	32	42	52	12

*F = femenino, M = masculino. †MMSS = miembros superiores, MMII = miembros inferiores.

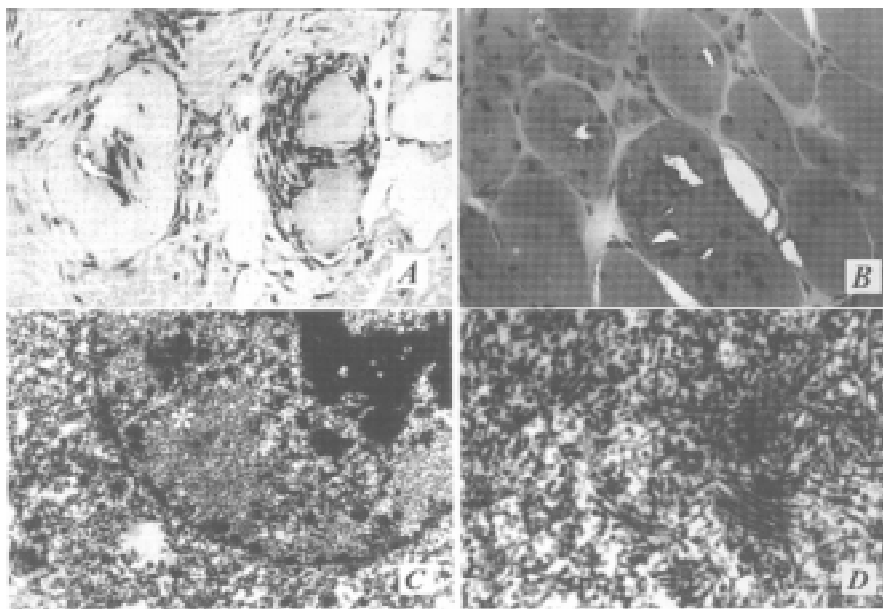


Fig. 1.— Secciones histológicas de biopsia muscular. A) Infiltrado inflamatorio invadiendo fibras no necróticas, con predominio de linfocitos T (Inmunohistoquímica, UCHL-1, 400x). B) Vacuolas bordeadas (Hematoxilina-eosina crióstato, 400x). C) Inclusiones intranucleares (asterisco, ultramicroscopía, 13000x). D) Detalle de C (ultramicroscopía, 20000x).

Discusión

A diferencia de lo previamente comunicado, en nuestra serie de casos tres pacientes fueron del sexo femenino⁴.

La principal manifestación clínica encontrada fue la debilidad lentamente progresiva de los músculos proximales; la debilidad distal y la disfagia fueron frecuentes en el curso de la enfermedad.

En la serie de 18 pacientes de Lindberg et al⁴, la función muscular más afectada fue la flexión de las articulaciones interfalángicas distales, y luego la extensión de la rodilla, la flexión del cuello y la extensión dorsal del tobillo. La media de pérdida de fuerza muscular fue de 1.4% por mes. La disfagia se presentó en el 73 a 80% de los casos. Algunos autores encontraron temprana y predominante afectación distal, con ausencia de compromiso de músculos bulbares¹.

Los flexores del cuello están afectados con relativa frecuencia en la MCI¹. No obstante, uno de nuestro pacientes presentó compromiso severo de los extensores con incapacidad para mantener la cabeza erguida. Una paciente de nuestra serie presentó parálisis diafrágica unilateral. Existen dos descripciones de insuficiencia respiratoria debida a MCI, una de ellas con afectación diafrágica comprobada^{4,5}. En nuestro caso, no se identificó otra causa que explique la parálisis. La ocurrencia unilateral de la afectación coincide con el compromiso muscular asimétrico descrito para la MCI¹.

El compromiso de los músculos extraoculares se comunicó en la MCI, siendo un caso de compromiso del músculo recto lateral derecho⁴. Uno de nuestros pacientes presentó ptosis palpebral; la biopsia muscular de este caso mostró, además de los hallazgos típicos, alteración de la trama mitocondrial. Las anomalías mitocondriales constituyen una característica de ciertas miopatías no inflamatorias que comprometen la musculatura extraocular⁶.

La disminución o ausencia de los reflejos osteotendinosos, se describió en la mayoría de las series publicadas de MCI. Esta característica es debida, probablemente, a la atrofia que acompaña a la debilidad, aunque algunos autores la atribuyen a la presencia de un componente neurogénico, el cual es evidente en la biopsia muscular. Al respecto, se han descrito hallazgos electromiográficos compatibles con miopatía, neuropatía o formas mixtas⁷. Tres de nuestros pacientes presentaron este último patrón.

Si la MCI es una miopatía inflamatoria primaria, o si es una miopatía en la cual la respuesta inflamatoria juega un papel secundario, es motivo de intensa investigación. Las fibras musculares de los pacientes con MCI expresan moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad Clase-I (MCH-1). Los linfocitos que componen el infiltrado son predominantemente células T CD8+, y en algunos casos se ha demostrado que estas células están clonalmente expandidas en los pacientes con MCI. Sin embargo, el probable autoantígeno aún no ha sido identificado⁸.

Por otro lado, las vacuolas acumulan anormalmente distintos tipos de proteínas: amiloide beta (A β) y su precursor, ubiquitina (Ub), alfa 1-antitripsina, proteína priónica hiperfosforilada tau, proteína quinasa-5-dependiente de ciclina, metaloproteinasas de la matrix extracelular (MMP), y apolipoproteína E^{3, 9, 11}. Algunas enfermedades neurodegenerativas, como la enfermedad de Alzheimer, comparten algunas de estas características inmunorreactivas.

La DM y la PM, a diferencia de la MCI, típicamente se presentan en forma aguda o subaguda con debilidad muscular a predominio proximal. En la DM un rash frecuentemente precede o acompaña a la debilidad. En la mayoría de los pacientes con DM o PM los músculos abductores del hombro se afectan más que los flexores de la muñeca y los dedos, y los flexores de la cadera más que los extensores de la rodilla y los dorsiflexores del pie, un patrón inverso al observado en la MCI. En la histopatología, la DM se caracteriza por un infiltrado inflamatorio perivascular o perifascicular que no invade fibras no necróticas, y por atrofia perifascicular; en la PM el infiltrado endomisial está compuesto por células CD8+ y macrófagos, pero no presenta los demás hallazgos de la MCI¹. El anticuerpo anti-Jo-1 (anti-histidil-ARNt sintetasa), un anticuerpo específico de miositis, está presente en el 30% de los pacientes con DM y en el 21% de los pacientes con PM, pero no en los pacientes con MCI¹¹.

Una notable característica de la MCI es la falta de respuesta a la terapéutica inmunosupresora, especialmente a los corticoides, en dosis adecuadas para tratar la DM o PM. Si bien los niveles de creatina-quinasa (CK) pueden descender, la enfermedad continúa su curso progresivo¹². Niveles más elevados de enzimas musculares al inicio del tratamiento parecen asociarse a mejores resultados¹³. De nuestra serie, la única paciente que presentó remisión temporaria tenía los niveles más elevados de CK. Histológicamente, cuando se comparan secciones de tejido muscular de pacientes tratados y no tratados, no hay diferencia significativa entre estos grupos con respecto al número de fibras musculares necróticas, no necróticas invadidas por linfocitos T, y de fibras rojo Congo positivas¹⁴. El tiempo prolongado que

media entre el inicio de la enfermedad y el diagnóstico, podría contribuir a la resistencia a la terapéutica¹².

En resumen, a la luz de los conocimientos actuales, el espectro clínico de la MCI es más amplio de lo previamente descrito, y debe ser incluida en el diagnóstico diferencial de patologías con compromiso faringoesofágico y diafragmático.

Bibliografía

1. Dalakas MC. Polymyositis, dermatomyositis, and inclusion body myositis. *N Engl J Med* 1991; 325: 1487-98.
2. Garlepp MJ, Mastaglia FL. Inclusion body myositis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1996; 60: 251-5.
3. Griggs RC, Askanas V, Di Mauro S, et al. Inclusion body myositis and myopathies. *Ann Neurol* 1995; 38: 705-13.
4. Lindberg C, Pearson L, Björkander J, Odfors A. Inclusion body myositis: clinical, morphological, physiological and laboratory findings in 18 cases. *Acta Neurol Scand* 1994; 89: 123-31.
5. Cohen R, Lipper S, Dantzker DR. Inclusion body myositis as a cause of respiratory failure. *Chest* 1993; 104: 975-7.
6. Moraes CT, Di Mauro S, Zeviani M, et al. Mitochondrial DNA deletions in progressive external ophthalmoplegia and Kearns-Sayre syndrome. *N Engl J Med* 1989; 320: 1293-9.
7. Eisen A, Berry K, Gibson G. Inclusion body myositis (IBM): myopathy or neuropathy? *Neurology* 1983; 33: 1109-14.
8. Dalakas MC. Molecular immunology and genetics of inflammatory muscle disease. *Arch Neurol* 1998; 54: 1509-12.
9. Nakano S, Akiguchi Y, Nakamura S, Satoi H, Kawashima S, Kimura J. Aberrant expression of cyclin-dependent kinase 5 in inclusion body myositis. *Neurology* 1999; 53: 1671-6.
10. Choi YC, Dalakas MC. Expression of matrix metalloproteinases in the muscle of patients with inflammatory myopathies. *Neurology* 2000; 54: 65-71.
11. Hengstenberg GJ, Van Engelen BG, Bradising UA, Van den Hoogen FH, Van Venrooij WJ. Presence of the Anti-Jo 1 autoantibody excludes inclusion body myositis. *Ann Neurol* 1998; 44: 42.
12. Cherin P. Treatment of inclusion body myositis. *Curr Opin Rheumatol* 1999; 11: 456-61.
13. Leff RL, Miller FW, Hicks J, Fraser DD, Plotz PH. The treatment of inclusion body myositis: a retrospective review and a randomized, prospective trial of immunosuppressive therapy. *Medicine* 1993; 72: 225-34.
14. Ned Pruijt J, Showalter CJ, Engel AG. Sporadic inclusion body myositis: counts of different types of abnormal fibers. *Ann Neurol* 1996; 39: 139-43.

Self confidence is the first requisite to great undertakings.

Tenerse confianza es el primer requisito para grandes acciones.