

Miositis por cuerpos de inclusión esporádica

Sporadic inclusion body myositis

Julio César Hernández Perera^{1*} <https://orcid.org/0000-0002-8567-5642>

Raúl Roberto Valdés Sedeño¹ <https://orcid.org/0000-0001-6303-3246>

Carlos Alfonso Sabatier¹ <https://orcid.org/0000-0002-8938-1238>

Dania Piñeiro Pérez¹ <https://orcid.org/0000-0002-5150-2719>

¹Centro de Investigaciones Médico Quirúrgicas. La Habana, Cuba.

*Autor de correspondencia. julio.hernandez@infomed.sld.cu

RESUMEN

A pesar de ser la miopatía primaria más frecuente en hombres mayores de 50 años de edad, la miositis por cuerpos de inclusión (MCI) esporádica es una enfermedad rara. En muchas ocasiones su diagnóstico es retrasado por lo que se refuerza la importancia de una adecuada valoración clínica e indicación oportuna de estudios complementarios. En el presente artículo se presenta un caso que tiene la distinción de presentarse en un paciente mestizo, sin afectación demostrada en flexores profundos de las manos y con elementos de gravedad, determinadas por la presencia de disfagia alta funcional y disnea a la posición de decúbito supino. En la revisión realizada no se recogen hasta el presente reportes en publicaciones de esta enfermedad en Cuba. Clínicamente, la afección se caracteriza por debilidad muscular combinada distal y proximal, electromiografía (EMG) con alteración mixta neuropática y miopática, y escasa respuesta a la terapia inmunosupresora. La biopsia de músculo ayuda a establecer el diagnóstico definitivo al demostrar la presencia de inclusiones distintivas en las fibras musculares. El pronóstico es sombrío al mostrar un comportamiento progresivo con afectación de la calidad de vida y llevar a una discapacidad física avanzada.

Palabras clave: miositis por cuerpos de inclusión; miositis; enfermedades raras; electromiografía; trastorno de la deglución.

ABSTRACT

Despite being the most common primary myopathy in men over 50 years of age, sporadic inclusion body myositis (ICM) is a rare disease. On many occasions its diagnosis is delayed, which is why the importance of an adequate clinical assessment and timely indication of complementary studies is reinforced. This article reports a case that has the peculiarity of affecting a mestizo patient, with no established involvement in the deep flexors of his hands and with elements of severity, determined by the presence of high functional dysphagia and dyspnea in the supine position. There have not been publication reports on this disease in

Cuba. Clínicamente, la condición es caracterizada por combinada distal y proximal debilidad muscular, electromiografía (EMG) con compromiso neuropático y miopático mixto, y pobre respuesta a inmunosupresiva terapia. Biopsia muscular ayuda establecer el diagnóstico definitivo demostrando la presencia de inclusiones características en las fibras musculares. El pronóstico es reservado, mostrando comportamiento progresivo afectando calidad de vida y llevando a avanzada discapacidad física.

Palabras clave: inclusión cuerpo miositis; miositis; enfermedades raras; electromiografía; trastorno de deglución.

Recibido: 06/11/2020

Aprobado: 09/11/2020

Introducción

La miositis por cuerpo de inclusión (MCI) esporádica es un tipo raro de miopatía de etiología desconocida caracterizada por la presencia de vacuolas o inclusiones características en las fibras musculares observadas en la biopsia de músculo. Pertenecen a una familia más amplia de afecciones conocidas como miopatías inflamatorias idiopáticas (MII).^(1,2,3)

Clásicamente, los pacientes con MCI tienen determinadas características clínicas que los diferencian de otros tipos de MII: Presentación de la enfermedad en mayores de 50 años de edad, predilección por el sexo masculino y en pacientes de piel blanca, inicio insidioso, debilidad muscular combinada distal y proximal, electromiografía (EMG) mixta neuropática-miopática y escasa de respuesta a la terapia inmunosupresora.^(1,2,4,5)

Su causa es desconocida y se han propuesto tres teorías diferentes sobre su etiopatogenia: un trastorno muscular degenerativo, desencadenado por virus, o priones, o desencadenado por un trastorno autoinmunitario. Sin embargo, ninguna de estas ha logrado demostrarse de manera concluyente.^(2,4,5)

Se considera que con mucha frecuencia es una afección infradiagnosticada, con una prevalencia mundial aproximada entre uno y nueve casos por cada millón de habitantes. Estas cifras estadísticas pudieran triplicarse de considerarse, únicamente, a la población mayor de 50 años de edad. Todas estas son razones que hacen que la afección sea vista como una “enfermedad rara”.^(1,2,6)

Después de realizar una búsqueda en las bases de datos de SciELO, MedCarib, PubMed, LiLacs y Google Académico no se encontraron reportes de esta miopatía en Cuba. Por todo lo antes expuesto y su trascendencia, el siguiente trabajo tiene como objetivo el reporte de un caso diagnosticado en el Centro de Investigaciones Médico Quirúrgicas (Cimeq) con particularidades que, inusualmente, se describen en la evaluación de estos casos.

Caso clínico

Paciente masculino de 65 años de edad, mestizo, con antecedentes de padecer de hipertensión arterial esencial (tratada con atenolol y losartán), enfermedad poliquística renal y gota. Ingresa por tener pérdida de la fuerza muscular en miembros inferiores y superiores.

El paciente señala que desde hacía aproximadamente 5 a 6 meses antes de su ingreso hospitalario empezó a notar debilidad muscular en los miembros inferiores. Esta debilidad le llevó a tener una marcha más lenta y dificultosa, caerse de sus pies en tres oportunidades diferentes y mostrar dificultad para levantarse de una silla y subir escaleras. Con el tiempo estos síntomas mostraron empeoramiento progresivo y comenzó a aparecer, además, mucha dificultad para levantar los brazos.

Al momento del ingreso describió falta de aire en la posición de decúbito supino y dificultad para ingerir los líquidos en el instante de comenzar a tragar (disfagia funcional alta); todos de comienzo insidioso.

Al examen físico se pudo constatar, como datos de interés, una llamativa disminución de la fuerza muscular en los músculos de las cinturas pélvica y escapular. Presentaba dolor ligero a la palpación de determinados grupos musculares como los deltoideos y los trapecios.

Ante la sospecha clínica de una miopatía inflamatoria, específicamente, el de una polimiositis ante la ausencia de manifestaciones cutáneas, se realizaron los siguientes estudios complementarios que ayudaron a establecer el diagnóstico definitivo: estudios hematológicos y velocidad de sedimentación globular, hemoquímica (Tabla 1), EMG (Fig. 1 y 2) y biopsias de los músculos cuádriceps, trapecio y deltoides del lado derecho (Fig. 3).

Tabla 1 - Resultados de estudios hematológicos realizados

Estudios hematológicos	Resultados		Valores de referencia
Hemoglobina	145	g/L	(120-175)
Hematocrito	0,43		(0,37-0,54)
Leucocitos	9,1	$\times 10^9/L$	(4,5-11)
Linfocitos	2,7		(1,5-4)
Granulocitos	5,6		(1,8-7,5)
Monocitos	0,8		(0,2-1)
VSG	2	mm/H	(< 30)
F Alcalina	75	U/L	(30-120)
ASAT	21		(< 40)
ALAT	18		(< 45)
GGT	22		(< 60)
Proteínas totales	76	g/L	(60-80)
Albumina	51		(35-60)
Colesterol	3,43	mmol/L	(0,5-5,25)
Triglicéridos	1,71		(0-2,3)
Acido úrico	491	$\mu\text{mol/L}$	(200-417)
Urea	7,08		(2,8-7,2)
Creatinina	157		(< 130)
Glucemia	5,29		(3-6)
CK total	295	U/L	(38-174)
CK-MB	38	U/L	(4-5 % de la CK total)
LDH	261	U/L	(208-378)
T3	2	nmol/L	(1,3-3,1)
T4	21,5		(13-23)
TSH	3,06	$\mu\text{UI/mL}$	(0,27-4,2)

ALAT: Alanina aminotransferasa, ASAT: Aspartato aminotransferasa, CK: Creatin cinasa, CK-MB: fracción MB de la creatin cinasa, GGT: γ -glutamyltransferasa, T3: Triyodotironina, T4: Tiroxina, TSH: Hormona liberadora de tirotrópina, VSG: Velocidad de sedimentación globular.



Fig. 1 - Estudio electromiográfico durante la contracción ligera del músculo deltoides donde se observa potencial de unidad motora miopático (cabeza de flecha verde). La línea verde en la extrema superior derecha señala la baja amplitud del potencial

miopático. Potencial de unidad motora con aspecto neuropático (cabeza de flecha naranja).

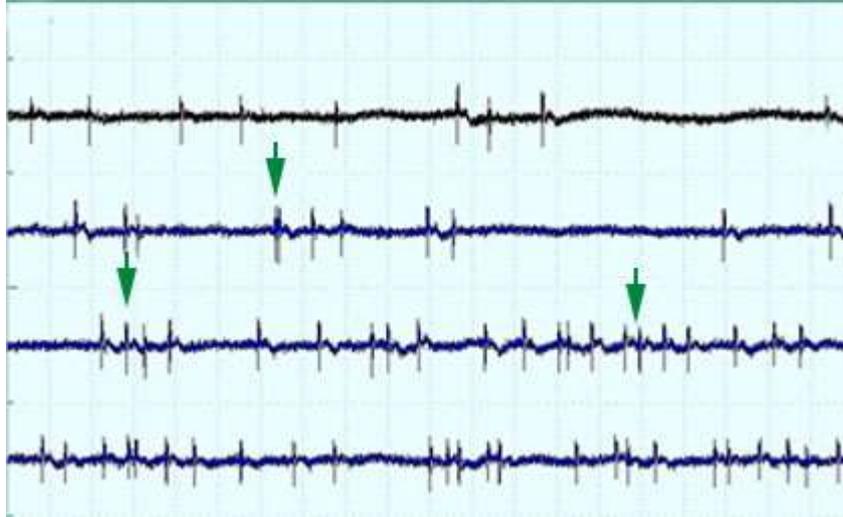
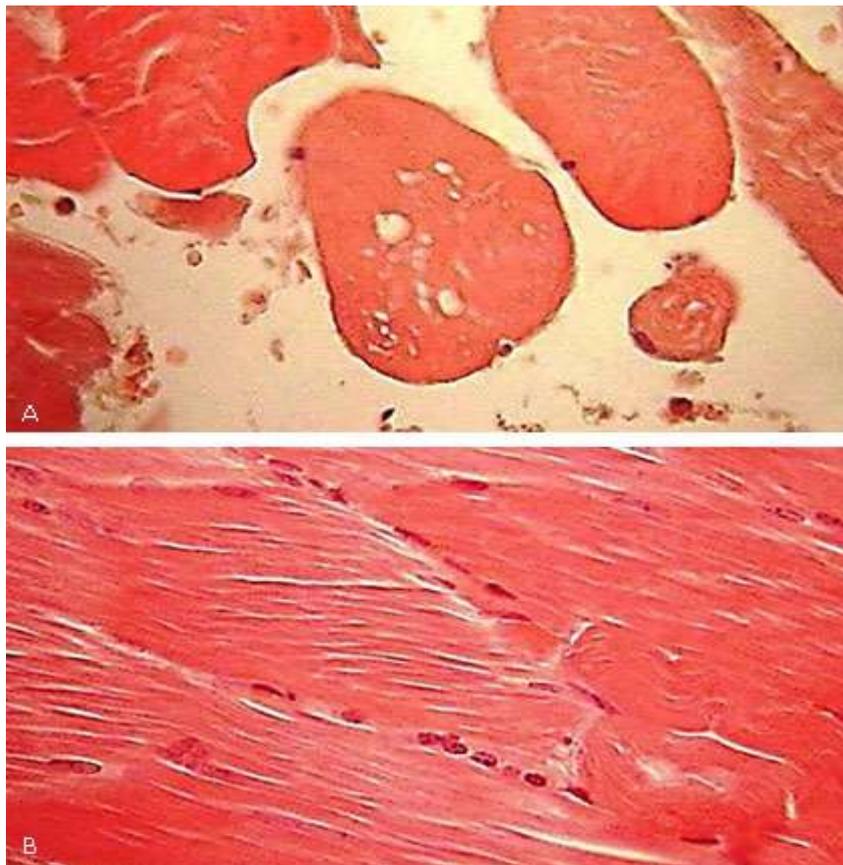


Fig. 2 - Estudio electromiográfico durante el reposo del músculo tibial anterior donde se observan potenciales de fibrilación (cabezas de flecha verde).



A: Se muestra variabilidad de los tamaños de las fibras musculares que expresan la presencia de signos de atrofia. En el centro de la lámina se observa una fibra muscular con vacuolas en su interior (cuerpos de inclusión), elemento distintivo de la miositis por cuerpos de inclusión.

B: Presencia de infiltrado inflamatorio linfocitario ligero endomisial.

Fig. 3 - Biopsia de músculo con tinción de hematixilina y eosina.

Llaman la atención los resultados inesperados de algunas pruebas de laboratorio clínico (Tabla 1) que hicieron dudar del diagnóstico de polimiositis. Los valores normales de la velocidad de sedimentación globular (VSG) y la discreta elevación de la creatinina (CK) y la lactato deshidrogenasa (LDH) séricos.

Se realizó la EMG de un hemicuerpo, dejando el contralateral para biopsia. El informe mediante aguja mostró que al estado de reposo se encontraron potenciales de fibrilación de alta y mediana frecuencia en músculos proximales del miembro superior y en un músculo distal del miembro inferior, respectivamente. Se manifestaron, además, potenciales de fasciculación de frecuencia moderada en un músculo distal del miembro inferior.

En la contracción muscular ligera se hallaron potenciales de unidad motora con amplitud normal y baja asociado a melladuras y polifasismo. El patrón de contracción máxima se halló aislado en los músculos tibial anterior y gastrocnemio e interferencial en el resto de la musculatura explorada.

Se concluyó que los hallazgos antes descritos en la EMG fueron congruentes con signos de denervación aguda de alta frecuencia en músculos proximales del miembro superior y de frecuencia moderada en un músculo distal del miembro inferior, asociado a signos de denervación crónica en frecuencia moderada en un músculo distal del miembro inferior. Se hallaron signos de compromiso miopático, asociado a potenciales de unidad motora de aspecto neuropático y denervación. También se observaron signos de reinervación crónica en toda la musculatura explorada.

En correspondencia con el cuadro clínico, este patrón se concluyó como el de una MII con alta sospecha de MCI, debido al hallazgo electromiográfico de daño del tejido muscular en músculos proximales y distales.

Con estos resultados se identificaron los grupos musculares contralaterales que podrían ser de mayor utilidad diagnóstica para el estudio histopatológico, por lo que se procedió a la realización de la biopsia de músculo.

La biopsia de músculo (Fig. 3) mostró como datos distintivos la presencia de afectación de fibras musculares con signos de marcado daño atrofico, presencia de infiltrado inflamatorio linfocitario ligero endomisial e intracitoplasmático y la existencia de vacuolas (cuerpos de inclusión) intracitoplasmáticos. Con estos elementos distintivos se establece el diagnóstico definitivo de MCI.

Es de destacar que toda la evaluación clínica realizada al paciente complementada con estos procedimientos diagnósticos se realizaron en tan solo una semana de ingreso hospitalario; hecho poco habitual en la práctica clínica vista para este tipo de enfermedad donde el diagnóstico definitivo generalmente es demorado.

Discusión

La primera descripción en la literatura de la afección ahora conocida como MCI fue realizada en 1965 por Adams, *Kakulas* y *Samaha*.⁽⁷⁾ Posteriormente, en 1971, *Yunis* y *Samaha*,⁽⁸⁾ fueron quienes acuñaron el término con el que, actualmente, se conoce esta miopatía.

Desde que se reportó por primera vez se reconoció que la MCI es la MII más común que se presenta después de los 50 años y, a la vez, la forma de MII que con mayor probabilidad puede encontrarse en la práctica neurológica de adultos.^(1,2,4,7,8)

Se puede considerar que son escasos los reportes mundiales que existen sobre la incidencia de la MCI. Estos muestran una amplia variabilidad entre las publicaciones, hecho que se puede explicar por el inicio insidioso de la afección que la hace muy difícil su diagnóstico al punto de llegarse a plantear que suele estar infradiagnosticada.^(1,2)

En Cuba, aunque pueden existir casos diagnosticados con anterioridad, no se recogen reportes en publicaciones científicas después de haber revisado diferentes bases de fuentes bibliográficas (Scielo, MedCarib, PubMed, LiLacs y Google Académico).

Existen estudios que han significado como poco menos del 20 % de los casos con MCI inicialmente se diagnostican incorrectamente. También se ha visto una demora en el tiempo desde que aparecen los síntomas hasta que, después de múltiples estudios y consultas de seguimiento, se hace el diagnóstico adecuado de esta miopatía; se ha referido que el retraso en el diagnóstico puede llegar a los 9 años.^(1,2,9)

Estos últimos elementos exponen la importancia de una adecuada evaluación clínica, indicación oportuna de estudios complementarios y contribución interdisciplinaria de diferentes especialidades médicas que ayuden a obtener un diagnóstico adecuado y oportuno de esta afección.

La presentación característica de la MCI es el de una debilidad progresiva e insidiosa de la pierna proximal que se exterioriza al mostrar el paciente dificultad para subir escaleras, levantarse de una silla o tener caídas repetidas de sus pies. También puede presentarse con mucha frecuencia el empeoramiento progresivo de la fuerza de prensión y pérdida de la destreza de la mano por afectación de los músculos flexores profundos de los dedos de las manos.^(1,2,5)

A diferencia de la polimiositis y la dermatomiositis, estos dos últimos síntomas forman parte característica de la MCI, con la participación de miopatía de localización mixta, proximal y distal.⁽¹⁾ En el caso presentado en este artículo el paciente no mostró afectación clínica de los músculos de la mano, un hecho poco habitual en esta afección.

Por otro lado, se ha descrito con una frecuencia muy variable en esta enfermedad, la presencia de disfagia alta funcional, principalmente, por afectación del músculo cricofaríngeo e hipomotilidad del esófago y la disnea, con frecuencia en posición de decúbito como resultado de la afectación del diafragma. Estos dos elementos clínicos pueden orientar hacia una forma más grave de la enfermedad, con un pronóstico más sombrío.^(1,2,10)

Otro elemento distintivo (comparados con la polimiositis y dermatomiositis) y que concuerda con lo visto en estos pacientes, es la existencia de niveles séricos de CK normales o levemente elevados (generalmente por debajo de 10 veces los niveles superiores de la normalidad). También puede verse normalidad de reactantes de fase aguda, como la VSG y la proteína C reactiva.⁽¹¹⁾

Las características al estudio microscópico de luz incluyen la infiltración inflamatoria linfocítica (endomysial e intracitoplasmático), la presencia de fibras musculares de diversos tamaños con signos de atrofia con vacuolas que contienen material teñido de rojo y verde con la tinción de rojo Congo (60 a 80 % de las fibras de las células musculares vacuoladas y que denota amiloide).

Las biopsias repetidas o múltiples, guiadas por la afectación de la electromiografía o por las imágenes de resonancia magnética, son esenciales si se conoce que en estos casos hay una afectación desigual de los músculos.^(2,4)

A principios de la década del 2010 se identificó como el anticuerpo NT5C1A o cN1A (contra una nucleotidasa citosólica) en la sangre y en el tejido muscular de pacientes con MCI, con una frecuencia variable entre los pacientes (entre 30-50 %). Aunque se desconoce aún la afectación que causa el NT5C1A en este tipo de miopatía primaria, se ha logrado identificar una asociación con la existencia de una mayor debilidad muscular, disfagia y menor capacidad pulmonar.⁽¹²⁾

Por estas características patológicas también se conoce a esta enfermedad con el nombre de IM-VAMP (siglas en inglés para Miopatía Inflamatoria con Vacuolas, Acumulaciones y Patología Mitocondrial).⁽⁵⁾

A diferencia de otras MII, en la MCI no es habitual encontrar afectación cardíaca o enfermedad oncológica asociada.⁽⁴⁾

El pronóstico de esta enfermedad puede considerarse como malo. Esta última sentencia está determinada por la poca respuesta a los tratamientos antiinflamatorios, esteroideos y otros inmunomoduladores que ha sido reportado en la literatura: La progresión, implacablemente, de la enfermedad lleva a la discapacidad y mala calidad de vida.⁽⁴⁾

Se reporta un paciente cubano con MCI, una enfermedad rara que en este caso tiene particularidades clínicas que la diferencian de lo que habitualmente se describe en esta afección: piel mestiza y ausencia clínica de afección de los músculos flexores de la mano. El diagnóstico definitivo se estableció en un periodo de tiempo relativamente corto, si se compara con lo reportado en la literatura internacional.

Teniendo en cuenta la presencia de la disfagia funcional alta y la presencia de disnea en decúbito supino (por posible afectación del diafragma) se puede señalar que el pronóstico es malo.

Referencias bibliográficas

1. Edigin E, Hassan AS, Mathur T, Manadan A. The low prevalence of inclusion body myositis in an outpatient rheumatology myositis cohort. Cureus.

- 2020[acceso: 01/11/2020];12(8). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7500712/>
2. Dimachkie MM, Barohn RJ. Inclusion body myositis. *Semin Neurol*. 2012[acceso: 01/11/2020];32(3):237-45. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3535450/>
3. Panginikkod S, Musa R. Inclusion body myositis. En: *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020[acceso: 01/11/2020]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK538200/>
4. Munshi SK, Thanvi B, Jonnalagadda SJ, Da Forno P, Patel A, Sharma S. Inclusion body myositis: an underdiagnosed myopathy of older people. *Age Ageing*. 2006[acceso: 01/11/2020];35(1):91-4. Disponible en: <https://academic.oup.com/ageing/article/35/1/91/33664>
5. Aguirre Fernández D, García Santibáñez R. Miositis esporádica por cuerpos de inclusión. *Revista Ecuat Neurol*. 2016;25(1-3):44-9.
6. Miositis por cuerpos de inclusión. *Orphanet*. 2012[acceso: 01/11/2020]. Disponible en: https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Lng=ES&Expert=611
7. Adams RD, Kakulas BA, Samaha FA. A myopathy with cellular inclusions. *Trans Am Neurol Assoc*. 1965;90:213-6.
8. Yunis EJ, Samaha FJ. Inclusion body myositis. *Lab Investig J Tech Methods Pathol*. 1971;25(3):240-8.
9. Labeit B, Pawlitzki M, Ruck T, Muhle P, Claus I, Suntrup-Krueger S, *et al*. The impact of dysphagia in myositis: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Med*. 2020[acceso: 01/11/2020];9(7). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7408750/>
10. Schmidt J. Current classification and management of inflammatory myopathies. *J Neuromuscul Dis*. 2018[acceso: 01/11/2020];5(2):109-29. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6004913/>
11. Goyal NA, Cash TM, Alam U, Enam S, Tierney P, Araujo N, *et al*. Seropositivity for NT5c1A antibody in sporadic inclusion body myositis predicts more severe motor, bulbar and respiratory involvement. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2016[acceso: 01/11/2020];87(4):373-8. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6192256/>
12. Tornesello ML, Buonaguro L, Tatangelo F, Botti G, Izzo F, Buonaguro FM. Mutations in TP53, CTNNB1 and PIK3CA genes in hepatocellular carcinoma associated with hepatitis B and hepatitis C virus infections. *Genomics*. 2013;102(2):74-83.

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses.

Contribuciones de los autores

Julio César Hernández Perera: Aportó la idea de la publicación, la redacción del borrador del artículo y la aprobación final de la versión.

Raúl Roberto Valdés Sedeño: Participó en la redacción del borrador del artículo.

Carlos Alfonso Sabatier: Participó en la búsqueda de información científica y en la redacción del borrador del artículo.

Dania Piñeiro Pérez: Participó en la búsqueda de información científica y en la redacción del borrador del artículo.