

Miopatía Necrotizante Autoinmune (NAM): A Propósito de un Caso Clínico

Daniel Erlj O.,¹ Óscar Neira Q.^{1,2}

¹Sección de Reumatología, Hospital del Salvador, Depto. de Medicina Oriente, Facultad de Medicina, Universidad de Chile

²Unidad de Reumatología, Clínica Alemana de Santiago, Facultad de Medicina Clínica Alemana, Universidad del Desarrollo

Resumen:

La miopatía inducida por estatinas es una reacción adversa que limita el uso de estos fármacos. Si bien su incidencia es baja, puede asociarse a cuadros severos e invalidantes. Habitualmente la miopatía es autolimitada y mejora con la suspensión del hipolipemiente, pero se han descrito casos en que el daño es persistente. En muchos de estos casos, la biopsia ha permitido demostrar una nueva entidad, denominada Miopatía Necrotizante Autoinmune (NAM) por estatinas, la cual se relaciona a una sobreexpresión del complejo mayor de histocompatibilidad tipo I y a la presencia de anticuerpos anti-HMGCoA reductasa. La NAM inducida por estatinas es una condición que responde al tratamiento esteroideal e inmunosupresor, pero puede dejar importantes secuelas. Por tal razón, su detección precoz y adecuado tratamiento resultan fundamentales. Presentamos el caso clínico de una mujer con esta entidad que refleja la dificultad diagnóstica y terapéutica.

Palabras clave: Miotoxicidad, miopatía, estatinas, autoinmunidad.

Necrotizing Autoimmune Myopathy (NAM): A propos of a Clinical Case

Summary

Statins induced myotoxicity, constitutes sometimes a major barrier to the use of these drugs. Although a

low incidence, may be associated with severe disease and disability. Usually this myopathy is self-limited and improves with the removal of lipid-lowering agent, but has been reported patients with persistent disease. In many of this cases, the muscle biopsy has demonstrated a new entity called autoimmune necrotizing myopathy (NAM) for statins, which is characterized by an up-regulation of major histocompatibility complex type I (MHC I) and the presence of anti-HMGCoA reductase antibodies. NAM caused by statins is difficult to manage and can cause important damage. By this reason, early detection and treatment is crucial. We report a case of a woman with this condition, which reflects the difficulty in diagnosis and therapy.

Key words: Myotoxicity, myopathy, statins, autoimmunity.

INTRODUCCIÓN

Las estatinas constituyen uno de los tratamientos más efectivos para la prevención primaria y secundaria de la enfermedad cardiovascular aterosclerótica.⁽¹⁾ Desde la introducción de la lovastatina en 1987, se estiman en 25 millones los pacientes usuarios de estos fármacos en el mundo.⁽²⁾ La miopatía inducida por estatinas (MIE) es una reacción adversa que limita el uso de estos fármacos. Si bien su incidencia se ha estimado en 0,1 – 0,2%, existen series que reportan una frecuencia de hasta un 5%.⁽³⁾

El espectro clínico de la MIE es bien amplio, y se extiende desde las mialgias inespecíficas a la rhabdmiolisis, definida esta última como un aumento de la creatinina (CK) mayor a 10 veces el valor normal.⁽⁴⁾

Los factores de riesgo para miotoxicidad se rela-

Correspondencia:

Daniel Erlj Opazo

Av. Salvador 364, Providencia

danerlij@gmail.com

cionan a características propias del paciente y de las estatinas. Entre los primeros, se encuentran: la edad avanzada, el género femenino, la historia familiar de MIE, el hipotiroidismo y la deficiencia de vitamina D. ^(4,5) Entre los segundos destacan: la dosis utilizada, que es directamente proporcional al riesgo, y la vida media del fármaco. Es así como la fluvastatina, que es la estatina de menor vida media (0,5 a 2,3 horas), tiene un menor riesgo asociado de MIE. ⁽⁶⁾

Las hipótesis para explicar la miotoxicidad por estatinas incluyen alteraciones de la excitabilidad de membrana, disfunción mitocondrial, depleción de ubiquinona (coenzima Q10), alteración de la homeostasis del calcio, inducción de apoptosis y la influencia de determinantes genéticos. ⁽⁶⁾

Está bien descrito el efecto inmunomodulador de las estatinas en relación a la enfermedad aterosclerótica. Adicionalmente, se ha demostrado una disminución en la tasa de rechazo de trasplante cardíaco en pacientes usuarios de estos fármacos, ⁽⁷⁾ lo que estaría en relación con un efecto modulador en la activación de linfocitos T, favoreciendo la respuesta Th2 e inhibiendo la Th1. ⁽³⁾

Por otro lado, el uso de estatinas se ha asociado a enfermedades autoinmunes como Miastenia Gravis, ⁽⁸⁾ Lupus Eritematoso Sistémico ⁽⁹⁾ y Vasculitis. ⁽¹⁰⁾ Se postula que dicha asociación estaría en relación a un desmascaramiento de la enfermedad por parte de las estatinas, o bien, por un factor causal directo. ⁽¹¹⁾

El cuadro clásico de MIE es autolimitado y se recupera semanas a meses después de detenido el fármaco. ⁽⁴⁾ Sin embargo, en algunos casos el compromiso muscular persiste a pesar de la suspensión de la estatina. ⁽¹²⁾ En el estudio de esos casos persistentes se realizaron biopsias musculares, en las que se han encontrado tres entidades: Polimiositis, Dermatomiositis y la denominada Miopatía Necrotizante Autoinmune (NAM), caracterizada por marcada necrosis con fibras en regeneración y un discreto infiltrado inflamatorio con macrófagos como tipo celular predominante. ^(4, 11) Presentamos el caso clínico de una mujer con esta condición.

CASO CLÍNICO

Paciente de sexo femenino, de 54 años, portadora de hipotiroidismo en tratamiento con levotiroxina 100 µg/día y dislipidemia, por lo cual utilizó atorvastatina 10 mg/día por aproximadamente dos años. En paralelo notó mialgias y debilidad muscular leves, mani-

festadas sólo por dificultad para subir escaleras. Por tal razón suspendió la atorvastatina seis meses antes de la consulta, sin gran alivio de sus síntomas. Consulta por un incremento sintomático, en especial en muslos y gemelos el último mes, situación relacionada al reinicio de terapia hipolipemiente, con rosuvastatina 10 mg/día. Al momento de la primera consulta, el examen físico es normal en cuanto a fuerza muscular. Entre los exámenes de laboratorio solicitados destacaban: CK 5.292 UI/L, GOT 145 UI/L, GPT 185 UI/L, GGT 118 UI/L, Colesterol total 294 mg/dL. Hemograma y hormonas tiroideas, normales. Se suspende rosuvastatina y se solicita una electromiografía, la que evidenció una miopatía por actividad espontánea en músculos proximales de las cuatro extremidades, con elementos irritativos. Se hospitaliza para mayor estudio; al examen se aprecia debilidad muscular proximal, de predominio en extremidades inferiores y cintura pelviana, cuantificada como M3. Nuevos exámenes, dos semanas después de los primeros, mostraron aumento de CK a 8.364 UI/L, una TSH de 15 mUI/L y niveles plasmáticos de 25 OH vitamina D de 17 ng/dL. Se realizaron una biopsia muscular en cuádriceps y un estudio de neoplasia oculta con evaluación tiroidea, ginecológica y una Tomografía Axial Computada de tórax, abdomen y pelvis, las que resultaron normales. Se inició tratamiento con metilprednisolona 16 mg c/12 h, coenzima Q10, calcio, vitamina D, y se aumentó la dosis de levotiroxina a 125 µg/día. La reevaluación a las dos semanas evidenció una debilidad muscular proximal similar, con descenso de CK a 2.599 U/L. Pero aparecen compromiso cervical y disfagia leves, razón por la cual se administra metilprednisolona 500 mg por tres días y se agrega metotrexato 10 mg/semanal, el cual se aumenta posteriormente hasta 17,5 mg/semanal. La biopsia muscular evidenció una miositis necrotizante e inflamatoria (Figura 1) con inmunohistoquímica (+) para CD3 y CD68. Cuatro semanas más tarde se aprecia una mejoría relativa, especialmente en extremidades superiores. La CK es de 812 UI/L, pero no puede incorporarse, ni caminar sin ayuda. Se adicionó al tratamiento metilprednisolona 500 mg mensuales por tres meses, con lo cual se observa una importante recuperación. Durante todo el tratamiento ha hecho kinesiterapia diariamente. Ha habido una mejoría gradual progresiva tanto en la clínica como en las CK, las que se normalizaron a los ocho meses de tratamiento. La paciente puede ahora incorporarse con alguna dificultad del sillón, puede caminar sin asistencia y acude sola a sus controles médicos.

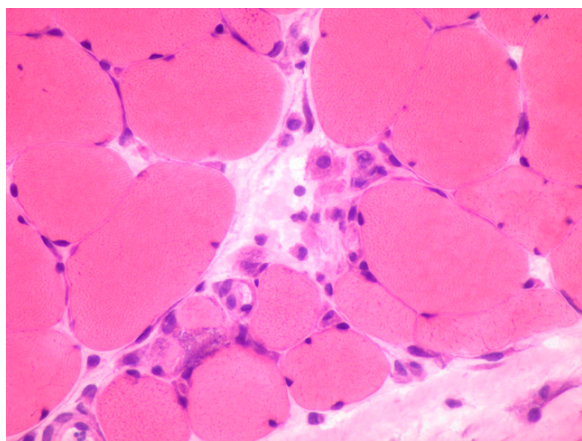


Figura 1. Biopsia muscular de paciente con NAM que muestra necrosis y fibras musculares en regeneración.

DISCUSIÓN

La NAM se presenta a una edad media de 63,5 años, con un rango entre 44 y 89 años. Los síntomas son generalmente indistinguibles de las otras miopatías inflamatorias, aunque puede ser inicio más agudo y presentar más mialgias. El hecho fundamental es el antecedente del uso de estatinas y la persistencia de los síntomas, a pesar de la suspensión de la misma por al menos un mes.⁽¹³⁾ Al laboratorio destaca la elevación de la CK, generalmente sobre 10 veces el valor normal.^(4, 13) Los hallazgos de la Electromiografía así como las alteraciones a la Resonancia Nuclear Magnética son compatibles con una miopatía inflamatoria y no se diferencian mayormente de aquellos de la poli y dermatomiositis.⁽¹³⁾

En relación a la fisiopatología de la NAM, son dos los fenómenos clave en el desarrollo de esta entidad. El primero es la sobreexpresión en los miocitos del complejo mayor de histocompatibilidad tipo I (MHC I), inducida por las estatinas, el cual fue uno de los primeros hallazgos en el estudio histológico de los pacientes que persistían miopáticos a pesar de la suspensión del fármaco. Debido a que el MHC I no se expresa normalmente en el sarcolema, su presencia se considera un marcador de activación inmunológica y un indicador de estrés del retículo endoplásmico, lo cual significa que el miocito actúa como una célula presentadora de antígeno para linfocitos T CD8, estimulando su acción citolítica. Se postula que la depleción de intermediarios metabólicos como la ubiquinona (coenzima Q10), generada al bloquear la vía de la 3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A (HMGCoA) por las estatinas, estaría involu-

crada en el estrés del retículo endoplásmico, el cual, vía NFκβ, estimularía la sobreexpresión del MHC I.⁽³⁾ El segundo fenómeno se describió recién el año 2010 y es el hallazgo de anticuerpos anti-HMGCoA reductasa, presentes en el 66% de los pacientes con NAM por estatinas, porcentaje que se eleva al 92% en mayores de 50 años. Estos anticuerpos son altamente específicos, siendo muy infrecuentes en pacientes usuarios de estatinas, incluso en aquellos con MIE.^(14, 15) El hecho de que las fibras musculares en regeneración expresen intensamente la HMGCoA reductasa, explica el mecanismo por el cual el ataque autoinmune puede persistir a pesar de la suspensión de la estatina.⁽¹⁵⁾

El tratamiento de la NAM resulta, en la práctica, de la extrapolación del manejo de la dermato y polimiositis, no existiendo aún consenso al respecto. La primera línea la constituyen los corticoides a altas dosis, sea vía oral: prednisona 1 mg/kg/día o metilprednisolona intravenosa. En asociación, se han utilizado inmunosupresores como metotrexato, azatioprina, micofenolato, ciclosporina y anecdóticamente rituximab.⁽⁴⁾ La suplementación con coenzima Q10 no ha demostrado utilidad en la terapia de la NAM, a pesar de su supuesto rol en la fisiopatología de esta entidad.^(16, 17) El curso clínico de la NAM suele ser mucho más agresivo que el conocido para las miopatías inflamatorias, pudiendo dejar importantes secuelas. Por esta razón, el tratamiento debe ser instaurado lo antes posible, y la disminución de las dosis debe ser gradual por el riesgo de recaídas.^(4, 12)

CONCLUSIÓN

Las estatinas son una herramienta terapéutica fundamental para la prevención y el tratamiento de las enfermedades cardiovasculares. Si bien las miopatías asociadas a su uso son de baja incidencia, las repercusiones que pueden causar al paciente obligan al médico a tener claridad en la prevención, detección precoz y adecuado manejo de estas complicaciones.

La paciente del caso clínico presentaba cuatro factores de riesgo para desarrollar una miopatía por estatinas: el ser mujer, la historia previa sugerente de miopatía por atorvastatina, y posteriormente el hipotiroidismo más el déficit de vitamina D. En todo paciente que se sospeche una MIE deben evaluarse estos parámetros. La falta de respuesta luego de un mes de la suspensión de la estatina debe hacer sospechar una NAM, y por tanto tiene indicación de biopsia muscular, donde

la presencia de necrosis con fibras en regeneración más infiltrado inflamatorio predominante por macrófagos, sumado a la expresión de MHC I, confirma el diagnóstico. En estos pacientes, luego de superado el cuadro, deberá evaluarse el riesgo versus beneficio de reiniciar una terapia hipolipemiente, pues muchas veces se trata de pacientes que requieren de estos fármacos para controlar sus niveles de lípidos sanguíneos. Debido a que la caracterización de la NAM es de reciente conocimiento, será necesario realizar mayores estudios para determinar su mejor terapéutica.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Grundy SM, Cleeman JI, Merz CN, Brewer Jr HB, Clark LT, Hunninghake DB, et al. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines. *Circulation* 2004; 110:227-39.
2. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001; 285: 2486-97.
3. Needham M, Fabian V, Knezevic W, et al. Progressive myopathy with up-regulation of MHC-I associated with statin therapy. *Neuromuscular Disorders* 2007; 17:194-200.
4. Sathasivam S, Statin induced myotoxicity. *European Journal of Internal Medicine* 2012; 23:317-324.
5. Bruckert E, Hayem G, Dejager S, Yau C, Begaud B. Mild to moderate muscular symptoms with high-dosage statin therapy in hyperlipidemic patients — the PRIMO study. *Cardiovasc Drugs Ther* 2005; 19:403-14.
6. Tomaszewski M, Stêpien KM, Tomaszewska J, Czuczwar SJ. Statin-induced myopathies. *Pharmacological Reports* 2011; 63:859-866.
7. Kobashigawa JA. Statins and cardiac allograft vasculopathy after heart transplantation. *Semin Vascular Med* 2004; 4:401-6.
8. Purvin V, Kawasaki A, Smith KH, Kesler A. Statin-associated myasthenia gravis: report of 4 cases and review of the literature. *Medicine (Baltimore)* 2006; 85(March [2]): 82-5.
9. Noel B. Lupus erythematosus and other autoimmune diseases related to statin therapy: a systematic review. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2007; 21(January [1]): 17-24.
10. Rudski L, Rabinovitch MA, Danoff D. Systemic immune reactions to HMG-CoA reductase inhibitors. Report of 4 cases and review of the literature. *Medicine (Baltimore)* 1998; 77 (November [6]): 378-83.
11. Padala S, Thompson P.D. Statins as a possible cause of inflammatory and necrotizing myopathies. *Atherosclerosis* 2012; 222:15-21.
12. Grable-Esposito P, Katzberg HD, Greenberg SA, Srinivasan J, Katz J, Amato AA. Immune-mediated necrotizing myopathy associated with statins. *Muscle Nerve* 2010; 41:185-90.
13. Liang C and Needham M. Necrotizing autoimmune myopathy. *Curr Opin Rheumatol* 2011; 23:612-619.
14. Christopher-Stine L, Casciola-Rosen LA, Hong G, Chung T, Corse AM, Mammen AL. A novel autoantibody recognizing 200-kd and 100-kd proteins is associated with an immune-mediated necrotizing myopathy. *Arthritis Rheum* 2010; 62:2757-66.
15. Mammen AL, Chung T, Christopher-Stine L, Rosen P, Rosen A, Doering KR, et al. Autoantibodies against 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A reductase in patients with statin-associated autoimmune myopathy. *Arthritis Rheum* 2011; 63:713-21.
16. Young JM, Florkowski CM, Molyneux SL, McEwan RG, Frampton CM, George PM, et al. Effect of coenzyme Q(10) supplementation on simvastatin-induced myalgia. *Am J Cardiol* 2007; 100:1400-3.
17. Caso G, Kelly P, McNurlan MA, Lawson WE. Effect of coenzyme q10 on myopathic symptoms in patients treated with statins. *Am J Cardiol* 2007; 99:1409-12.