

Autoanticuerpos en miopatías inflamatorias idiopáticas: Enfoque en la práctica clínica

ROSA MARÍA VALENZUELA GONZÁLEZ

Médico Reumatóloga. Depto de Reumatología Hospital San Juan de Dios.

Palabras clave:

Miopatías inflamatorias idiopáticas
Enfermedad Pulmonar Intersticial
Cáncer

RESUMEN

Las miopatías inflamatorias idiopáticas (MII) conforman un grupo diverso de enfermedades caracterizadas por lesiones musculares inmunomediadas, que pueden estar acompañadas de manifestaciones extramusculares.

La identificación de autoanticuerpos específicos de miositis (AEM) y asociados a miositis (AAM) se ha convertido en una herramienta relevante en el diagnóstico, clasificación y pronóstico en este grupo de enfermedades.

Adquieren relevancia en el diagnóstico y determinación de pronóstico de la Enfermedad Pulmonar Intersticial (EPI), en el diagnóstico diferencial entre subgrupos de MII, especialmente en entidades de comportamiento atípico como la Miopatía Necrotizante Inmuno Mediada (MNIM) y la Miositis por Cuerpos de Inclusión, y permiten el enfoque y seguimiento estricto en pacientes con autoanticuerpos asociados a cáncer.

En el último tiempo se ha planteado su utilidad tanto en la determinación de actividad de la enfermedad como en predecir la respuesta al tratamiento inmunosupresor.

Autoantibodies in idiopathic inflammatory myopathies: Focus on clinical practice

SUMMARY

Idiopathic inflammatory myopathies (IIM) comprise a heterogenous group of illnesses characterized by immune mediated muscular injuries that may be accompanied by extra-muscular manifestations.

The identification of myositis-specific autoantibodies MSAs and myositis-associated autoantibodies (MAA) has become a relevant tool in the diagnose, classification, and prognosis in this group of illnesses.

They become relevant in the diagnose and determination of a prognosis for Interstitial Lung Disease (ILD), in the differentiated diagnose among sub-groups of MII, especially in entities of an atypical behavior, such as Immune Mediated Necrotizing Myopathy (IMNM) and Inclusion Body Myositis, and they enable a strict focus and follow-up on patients with cancer-associated autoantibodies.

Lately, its usefulness has been stated both to determine disease activity and to forecast the response to the immunosuppressive treatment.

Keyword:

Idiopathic inflammatory myopathies
Interstitial Lung Disease
Cancer

Las miopatías inflamatorias idiopáticas comprenden un grupo diverso de enfermedades autoinmunes, caracterizadas por lesiones musculares inmunomediadas, que pueden estar acompañadas de manifestaciones extra-musculares, comprometiendo la piel, pulmones, corazón y articulaciones¹.

Entre las miopatías inflamatorias idiopáticas, cada subgrupo tiene su propio set de hallazgos clínicos, características histopatológicas y autoanticuerpos^{1,2}. Esto último tiene implicancias en el diagnóstico y en una aproximación terapéutica más personalizada.

Desde 1976 a la fecha, se ha descrito un grupo de autoanticuerpos altamente específicos de miositis (AEM) y autoanticuerpos asociados a miositis (AAM)³. La identificación de estos autoanticuerpos se ha convertido en una herramienta relevante en el diagnóstico, clasificación y pronóstico en este grupo de enfermedades^{1,3}.

Dado que su determinación aun constituye una herramienta de alto costo, es necesario precisar en qué circunstancias adquieren un rol preponderante.

El objetivo de este artículo es enfocarnos en aquellas situaciones clínicas donde adquieren dicho rol.

I. Enfermedad Pulmonar Intersticial

Los anticuerpos de miositis pueden ser de utilidad en Enfermedad Pulmonar Difusa (EPI) asociada a una Enfermedad del Tejido Conectivo en cualquiera de los siguientes escenarios:

i. Enfermedad Pulmonar Intersticial en un paciente con enfermedad establecida del tejido conectivo:

En los pacientes con miopatía inflamatoria idiopática establecida, la Enfermedad Pulmonar Intersticial se asocia a una mortalidad aumentada, por lo que su identificación precoz es de vital relevancia para realizar un tratamiento oportuno y eficaz⁴.

La EPI en pacientes con miositis se ha asociado a la presencia de tres tipos de autoanticuerpos:

Autoanticuerpos específicos de miositis (AEM):

- Anticuerpos Antisintetasa (ARS)
- Anticuerpos anti proteína 5 asociada a la diferenciación del melanoma (MDA5).

Autoanticuerpos asociados miositis (AAM):

- Anti Pm/SCL.

Pacientes con positividad para anti MDA5 para pueden presentar enfermedad rápidamente progresiva con

una alta mortalidad⁵. La determinación precoz de estos autoanticuerpos en pacientes con miositis nos permitirá un seguimiento estricto y un tratamiento oportuno.

Por otra parte, pacientes con anticuerpos anti Jo1 presentan una mejor sobrevida que aquellos con otros anticuerpos antisintetasa como anti PL7 y anti PL12⁶.

El hallazgo de anticuerpos anti Pm/Scl se asocia a síndromes de sobreposición, con enfermedad pulmonar severa junto a mayor prevalencia de fenómeno de Raynaud, manos de mecánico, calcinosis y mayor atrofia del músculo deltoides³.

ii. EPI como primera y única manifestación de una enfermedad del tejido conectivo:

En este sentido, los anticuerpos específicos de miositis y asociados a miositis han fortalecido el arsenal diagnóstico.

Se ha identificado de manera retrospectiva la presencia de anticuerpos anti sintetasa (anti ARS) en un 6% de los pacientes con diagnóstico inicial de Fibrosis Pulmonar Idiopática⁷.

Lo anterior es de especial relevancia dado que el pronóstico de los pacientes con EPI asociada a anticuerpos anti ARS es considerablemente mejor que el de los pacientes con Fibrosis Pulmonar Idiopática⁶.

En este grupo de pacientes también adquiere relevancia la presencia del anticuerpo anti MDA5, ya que se asocia a Dermatomiositis amiopática que puede presentarse inicialmente como una EPI idiopática. Como se señaló anteriormente la presencia de este anticuerpo nos obliga a un seguimiento estricto y tratamiento agresivo.

iii. EPI con algunas características de autoinmunidad pero que no cumple todos los criterios de una enfermedad del tejido conectivo establecida, entidad definida el año 2015 como IPAF (Neumonía intersticial con características autoinmunes) de acuerdo a la European Respiratory Society y American Thoracic Society⁸.

Los criterios de IPAF están organizados en torno a tres dominios: clínico, serológico y morfológico.

Los anticuerpos antisintetasa, anti MDA5 y Pm/Scl están incluidos en el dominio serológico de esta entidad.

Aún no está claro el impacto de la presencia de autoanticuerpos específicos en IPAF.

El análisis de pequeñas series de pacientes con anticuerpos anti sintetasa con y sin características de Polimiositis/Dermatomiositis, no muestra diferencias en

cuanto a comportamiento clínico y respuesta a tratamiento en ambos grupos⁹.

Son necesarios estudios prospectivos multicéntricos para determinar la implicancia de la positividad de autoanticuerpos en el comportamiento clínico y respuesta a tratamiento de este grupo de pacientes.

II. Diagnóstico diferencial entre subgrupos de Miopatías Inflammatorias Idiopáticas

Las MII comparten algunas características, pero también tienen algunas particularidades y diferencias. El año 2017 EULAR y ACR clasificaron estos pacientes en seis subgrupos¹⁰:

1. Dermatomiositis (DM)
2. Dermatomiositis juvenil (DMJ)
3. Dermatomiositis amiópática (DMA)
4. Miositis por cuerpos de inclusión (MCI)
5. Polimiositis (PM)
6. Miopatía necrotizante inmunomediada (MNIM).

El reconocimiento de estas entidades tiene importancia en el tratamiento y pronóstico. El cuadro clínico y la histología no siempre son claros, por lo que la determinación de AEM y AAM puede ser una herramienta de gran utilidad, principalmente en las siguientes entidades:

i. Miopatía Necrotizante Inmunomediada (MNIM)

Corresponde a un grupo distinto y homogéneo de pacientes que se caracterizan por presentar altos niveles de creatin kinasa, biopsia muscular con presencia de fibras necróticas sin inflamación y anticuerpos anti partícula de reconocimiento de señal (anti SRP) o anticuerpos anti 3 hidroxil-3 metil glutaril-Coenzima A reductasa (anti HM-GCR). Ambos son anticuerpos específicos de miositis y confieren algunas características importantes a la hora de tratar a estos pacientes³.

Los anticuerpos anti SRP se encuentran sobre un 53% de los pacientes con MNIN, no se asocian a la exposición a estatinas y se relacionan a una severa debilidad proximal, con mayor compromiso axial y mayor atrofia muscular. Un 60% de estos pacientes presentan disfagia, y tienen mayor compromiso miocárdico. Es un marcador de mal pronóstico, con una tasa de recuperación de un 50% y mayor frecuencia de recaídas.

Por otro lado, la presencia de anticuerpos anti HM-GCR ocurre por sobre un 64% de estos pacientes, con una asociación a exposición de estatinas que va desde

un 15% a un 70%. Se asocia en un 40% a disfagia, siendo raro el compromiso extramuscular. En relación al pronóstico, la posibilidad de recuperación depende de la edad de presentación, siendo peor en jóvenes³.

ii. Miopatía por cuerpos de inclusión:

Se diferencia de otras MII en muchos aspectos. Se presenta con un patrón diferente de debilidad muscular que incluye los flexores de los dedos y los extensores de las rodillas, de inicio insidioso y mala respuesta a tratamiento inmunosupresor.

Los hallazgos patognomónicos en la histología incluyen la presencia de vacuolas e inclusiones citoplasmáticas eosinofílicas pudiendo no ser vistas hasta la segunda o tercera biopsia muscular en aquel paciente que ha sido refractario a la terapia inmunosupresora. Dado lo anterior, la tardanza media entre el inicio de la enfermedad y el diagnóstico es de aproximadamente 5 años².

Los anticuerpos anti 5 nucleotidasa citosólica 1A (anti cN1A) se encuentran en un 30% a un 50% de estos pacientes, por lo que en conjunto con el cuadro clínico pueden ser una herramienta muy útil en el diagnóstico. Sin embargo, se consideran como un Autoanticuerpo Asociado a Miositis (AAM) ya que también se ha detectado en pacientes con Síndrome de Sjögren y en Lupus Eritematoso Sistémico⁵.

En relación al pronóstico, un estudio reveló mayor mortalidad asociada a este autoanticuerpo independiente de la edad, sexo, presencia de disfagia y comorbilidades¹¹.

III. Miositis asociada a cáncer

El riesgo promedio de cáncer en miositis es significativamente más alto que en la población general. En dermatomiositis el riesgo es especialmente alto durante los primeros 5 años después del diagnóstico. Las neoplasias más frecuentemente descritas en asociación a dermatomiositis son carcinoma nasofaríngeo y adenocarcinoma de ovario, pulmón, páncreas, estómago y colon¹².

La determinación de autoanticuerpos es considerada una herramienta de utilidad para determinar aquellos pacientes con riesgo de presentar miositis asociada a cáncer. En este sentido, se sabe que los anticuerpos anti TIF1- y poseen una alta sensibilidad y especificidad para dermatomiositis asociada a cáncer en pacientes adultos (89% y 70% respectivamente), pero no en Dermatomiositis Juvenil¹². Asimismo, anticuerpos anti NXP2 han sido identificados como factor de riesgo para malignidad.

La recomendación en este grupo de pacientes es realizar una pesquisa activa de neoplasia, que incluya 18-fluoro-deoxiglucosa PET CT o scanner de tórax, abdomen y pelvis en combinación con examen ginecológico/ urológico¹³.

IV. Implicancias en el tratamiento

La respuesta al tratamiento inmunosupresor es variable entre pacientes. En este sentido la determinación de AEM puede ser de utilidad para predecir dicha respuesta.

Anticuerpos anti SRP en adultos, y en jóvenes anti HMGR, se han asociado a enfermedad más severa y resistencia al tratamiento¹⁴.

Pacientes con Dermatomiositis Juvenil anti TIF1- γ , reciben más frecuentemente terapia de segunda línea con drogas biológicas que aquellos pacientes con el marcador negativo¹⁵.

Desde el punto de vista del seguimiento, actualmente se utiliza la determinación de creatinquinasa como parámetro para orientarnos respecto a la actividad de la enfermedad. Esta enzima puede encontrarse en niveles normales en enfermedad activa como resultado de la acción de esteroides o de atrofia muscular importante.

La mayor disponibilidad de técnicas cuantitativas como ELISA en la determinación de AEM, ha llevado a plantear el uso de estos autoanticuerpos en el seguimiento de actividad de la enfermedad en estos pacientes. Estudios pequeños han mostrado relación entre AEM y actividad de la enfermedad, incluyendo anti Jo1, anti MDA5, anti HMGR y anti SRP^{16, 5}.

En suma, el diagnóstico diferencial entre distintos subgrupos de MII constituye muchas veces un desafío en la práctica clínica.

La determinación de autoanticuerpos específicos y asociados a miositis, es una herramienta de gran utilidad en aquellos casos donde la evolución de la enfermedad es tórpida, atípica o especialmente severa.

Adquiere un rol relevante en determinar etiología y pronóstico en Enfermedad Pulmonar Intersticial, asociada o no a enfermedad del tejido conectivo.

Por otra parte, nos permite conocer en qué grupo de pacientes realizaremos una pesquisa más activa de neoplasia dada su correlación con malignidad.

Finalmente, es necesario avanzar hacia estudios prospectivos multicéntricos que permitan establecer el real potencial para predecir la respuesta a tratamiento y realizar seguimiento de la actividad de la enfermedad.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Damoiseaux J, Vulsteke JB, Tseng CW et al. Autoantibodies in idiopathic inflammatory myopathies: Clinical associations and laboratory evaluation by mono- and multispecific immunoassays. *Autoimmun Rev* 2019; 18(3): 293-305.
2. McHugh NJ, Tansley SL. Autoantibodies in myositis. *Nat Rev Rheumatol*. 2018;14(5):290-302.
3. Anquetil C, Boyer O, Wesner N. Myositis-specific autoantibodies, a cornerstone in immune mediated necrotizing myopathy. *Autoimmun Rev* 2019; 18(3): 223-30.
4. Johnson, C. et al. Assessment of mortality in autoimmune myositis with and without associated interstitial lung disease. *Lung* 2016; 194 (5): 733-7.
5. Koga, T. et al. The diagnostic utility of anti-melanoma differentiation-associated gene 5 antibody testing for predicting the prognosis of Japanese patients with DM. *Rheumatology* 2012; 51(7):1278-84.
6. Aggarwal, R. et al. Myositis-associated usual interstitial pneumonia has a better survival than idiopathic pulmonary fibrosis. *Rheumatology* 2017; 56(3):384-9.
7. Watanabe, K. et al. Detection of antisynthetase syndrome in patients with idiopathic interstitial pneumonias. *Respir. Med*. 105(8): 1238-47.
8. Jee AS, Adelstein S, Bleasel J, et al. Role of Autoantibodies in the Diagnosis of Connective-Tissue Disease ILD (CTD-ILD) and Interstitial Pneumonia with Autoimmune Features (IPAF). *J Clin Med* 2017. 6(5): 1-21.
9. Takato H, Waseda Y, Watanabe S., Inuzuka K., Katayama N, Ichikawa Y, Yasui M, Fujimura M. Pulmonary manifestations of anti-ARS antibody positive interstitial pneumonia—With or without PM/DM. *Respir. Med*. 2013, 107(1):128-33.
10. Lundberg IE, Tjärnlund A, Bottai M et al. 2017 European League Against Rheumatism/ American College of Rheumatology classification criteria for adult and juvenile idiopathic inflammatory myopathies and their major subgroups. *Arthritis Rheumatol* 2017; 69(12): 2271-82.
11. Vancsa, A. et al. Characteristics of interstitial lung disease in SS A positive/Jo 1 positive inflammatory myopathy patients. *Rheumatol. Int*. 2009 29(9), 989-94.
12. Stuhlmüller B, Schneider U, González-González JB. Disease Specific Autoantibodies in Idiopathic Inflammatory Myopathies. *Front Neurol* 2019; 10:438.
13. Sunderkötter C, Nast A, Worm M, et al. Guidelines on dermatomyositis - excerpt from the interdisciplinary S2k guidelines on myositis syndromes by the German Society of Neurology. *J Dtsch Dermatol Ges* 2016; 14: 321-38.
14. Tansley, S. L. et al. Anti-HMGR autoantibodies in juvenile idiopathic inflammatory myopathies identify a rare but clinically important subset of patients. *J. Rheumatol* 2017; 44, 488-492.
15. Tansley, S. L. et al. Autoantibodies in juvenile-onset myositis: their diagnostic value and associated clinical phenotype in a large UK cohort. *J. Autoimmun* 2017; 84, 55-64.
16. Muro, Y., Sugiura, K., Hoshino, K. & Akiyama, M. Disappearance of anti-MDA 5 autoantibodies in clinically amyopathic DM/interstitial lung disease during disease remission. *Rheumatology* 2012; 51, 800-4.