



Patogenia de las miopatías inflamatorias idiopáticas

Carlos Riebeling-Navarro^{a,b,*} y Arnulfo Nava^{c,d,e}

^a Unidad de Investigación en Epidemiología Clínica de la UMAE HP CMNS-XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social, México D.F., México

^b Facultad de Medicina, Universidad Nacional Autónoma de México, México D. F., México

^c Departamento de Inmunología y Reumatología del Hospital General de Occidente, Secretaría de Salud, Guadalajara, Jalisco, México

^d Unidad de Investigación en Epidemiología Clínica de la UMAE HE CMNO, Instituto Mexicano del Seguro Social, Guadalajara, Jalisco, México

^e Departamento de Investigación Ciencias de la Salud, Universidad Autónoma de Guadalajara, Guadalajara, Jalisco, México

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 12 de junio de 2009

Aceptado el 29 de julio de 2009

On-line el 24 de septiembre de 2009

Palabras clave:

Polimiositis

Dermatomiositis

Miopatías inflamatorias

Cáncer

Patogénesis

RESUMEN

Las miopatías inflamatorias idiopáticas (MII) son un grupo de enfermedades adquiridas, caracterizadas por un infiltrado inflamatorio del músculo esquelético. Con base en características clínicas e inmunopatológicas, pueden ser identificadas tres enfermedades: dermatomiositis (DM), polimiositis (PM) y miositis por cuerpos de inclusión (MCI). Los mecanismos inmunopatogénicos son cruciales para discriminar entre los tres subtipos de miopatías inflamatorias. En la DM está presente una microangiopatía mediada por complemento que afecta piel y músculo. La PM y la MCI son enfermedades en donde predomina la citotoxicidad mediada por linfocitos T, principalmente linfocitos T citotóxicos de CD8+ que invaden las fibras de músculo que sobreexpresan antígenos clase I del complejo principal de histocompatibilidad. Este artículo resume los principales mecanismos y marcadores inmunopatogénicos. El impacto de este conocimiento debe ser definido en su potencial blanco terapéutico en las MII.

© 2009 Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Pathogenesis of the idiopathic inflammatory myopathies

ABSTRACT

The inflammatory myopathies, commonly described as idiopathic, are a group of acquired diseases characterized by an inflammatory infiltrate of the skeletal muscle. On the basis of clinical and immunopathological features, three major diseases can be identified: dermatomyositis (DM), polymyositis (PM) and inclusion body myositis (IBM).

Immunopathogenesis mechanisms are crucial for discriminating between the three different subsets of inflammatory myopathies. DM is a complement-mediated microangiopathy affecting skin and muscle. PM and IBM are T cell-mediated disorders, where CD8-positive cytotoxic T cells invade muscle fibres expressing MHC class I antigens. This article summarizes the main immunopathological markers. The impact of this new knowledge must be defined in relation to potential therapeutic targets for idiopathic inflammatory myopathies.

© 2009 Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Keywords:

Polymyositis

Dermatomyositis

Inflammatory myopathies

Cancer

Pathogenesis

Introducción

Las miopatías inflamatorias idiopáticas (MII) son la causa principal de debilidad muscular adquirida e incluyen a la polimiositis (PM), la dermatomiositis (DM) y la miositis por cuerpos de inclusión (MCI). Las MII afectan principalmente al músculo esquelético y se caracterizan por presentar un infiltrado inflamatorio de células mononucleares y, aunque comparten algunas manifestaciones clínicas, son entidades con diferentes mecanismos patogénicos^{1,2}.

Entre los rasgos de autoinmunidad de las MII destacan la presencia de autoanticuerpos, miocitotoxicidad mediada por linfocitos T y microangiopatía mediada por complemento. Las MII se asocian con otras enfermedades autoinmunes, con genes del complejo principal de histocompatibilidad (MHC) y exhiben respuesta clínica al tratamiento inmunosupresor³⁻⁶.

La causa de las MII se desconoce, aunque se plantea la hipótesis de un origen multifactorial. El conocimiento de los mecanismos patogénicos se dificulta por la heterogeneidad de los pacientes así como por la complejidad y la cronicidad de la enfermedad. El estudio en modelos animales de MII muestra diversos mecanismos patogénicos potenciales y facilita el desarrollo de nuevas opciones de tratamiento. Destacan los animales transgénicos, los modelos de miositis espontánea, autoinmune

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: criebnava@yahoo.com.mx (C. Riebeling-Navarro).

experimental (inducida por proteína C, ratones deficientes de interleucina (IL)-6, inhibición de CX3CL1) y el modelo murino generado a través de la inmunización con ARN de transferencia (tARN) histidil sintasa⁷.

Factores infecciosos

Entre los virus mejor estudiados y relacionados con las MII, se cuenta a los coxsackie, el de la gripe, los paramixovirus, los de la parotiditis, los citomegalovirus y el virus de Epstein-Barr. En la miositis autoinmune relacionada con infección viral se ha encontrado una homología estructural entre la sintasa de histidil-tARN (antígeno de los anticuerpos anti-Jo-1) y el ARN genómico de un picornavirus animal y el virus de la encefalomiocarditis. El virus coxsackie A9 se ha aislado del músculo de pacientes con miositis y en roedores que fueron atrapados en la casa de los pacientes, lo cual sugiere que el potencial antígeno desencadenante de la miositis se transmite al huésped mediante dichos vectores^{8,9}.

El mejor indicio de una participación viral tiene que ver con la infección por retrovirus, como el virus de la inmunodeficiencia humana y el virus linfotrópico de linfocitos T humanos; algunos pacientes infectados desarrollan PM o MCI. Se han identificado antígenos retroviricos en macrófagos del endomisio y no dentro de las propias fibras musculares. Los hallazgos histológicos son similares a los observados en la PM o MCI sin participación de retrovirus. Sin embargo, no ha sido posible amplificar transcritos virales en las biopsias musculares de los pacientes con miositis usando la reacción en cadena del ADN polimerasa¹⁰⁻¹².

Factores genéticos

En las MII, los alelos del MHC clase II han sido los mejor y más extensamente estudiados, sobre todo en asociación con la presencia de un tipo particular de autoanticuerpo. Se ha reportado que los autoanticuerpos antisintasa de histidil del tARN, conocidos como antígenos Jo-1, se encuentran en la tercera parte de los pacientes con MII y están asociados a HLA DR3 y DRw52. Los polimorfismos DRB1*0301, DQB1*0201 se encuentran hasta en el 75% de los pacientes con PM y MCI. En relación con la raza, el polimorfismo DQA1*0501 es frecuente en pacientes de raza blanca, mientras que el *0401 en pacientes de raza negra^{3,4}.

Mecanismos inmunopatológicos

Los hallazgos histopatológicos en el músculo estriado de pacientes con MII sugiere la participación de diversos mecanismos patogénicos. La microangiopatía e isquemia muscular junto con un infiltrado inflamatorio en el endomisio, compuesto principalmente por linfocitos B, y en menor proporción de T CD4+ y macrófagos, sugiere que alteraciones de la respuesta inmune humoral tienen un papel importante en la DM. Se considera que la activación del complejo de ataque de membrana C5b-9 del complemento es un elemento temprano de máxima importancia que desencadena la liberación de citocinas y quimocinas proinflamatorias por las células del endotelio, que facilitan la migración de linfocitos activados a los espacios del perimisio y el endomisio. Se observan necrosis de las células endoteliales, menor número de capilares del endomisio, isquemia y destrucción de fibras musculares similar a la encontrada en los microinfartos. Los capilares restantes suelen mostrar dilatación de su diámetro interior en reactividad al cuadro isquémico. Los vasos intramusculares de mayor calibre también pueden ser afectados con el

mismo patrón. La atrofia perifascicular residual refleja una deficiencia de la circulación endofascicular que es notable en la periferia de los fascículos musculares¹²⁻¹⁶.

En la PM y la MCI, la citotoxicidad mediada por linfocitos T es el mecanismo patogénico predominante. Inicialmente, los linfocitos T CD8+ y los macrófagos rodean, invaden y destruyen las fibras musculares sanas no necróticas, se producen citocinas que inducen la sobreexpresión de moléculas clase I del MHC (MHC-I). El complejo CD8/MHC-I es característico de estas dos enfermedades y su detección se ha tornado necesaria para confirmar el diagnóstico histológico. Los linfocitos T CD8+ citotóxicos contienen perforina y gránulos de granzima dirigidos contra la superficie de las fibras musculares, capaces de inducir necrosis de las células musculares. El análisis del receptor de linfocitos T CD8+ infiltrantes y la presencia de secuencias conservadas en la región de reconocimiento antigénico indican una expansión clonal inducida por el antígeno. No está claro si estos antígenos son endógenos (moléculas de la célula muscular) o exógenos (moléculas virales)¹⁷⁻²².

Es importante tener en cuenta que los hallazgos descritos, junto con la pérdida de miofilamentos, los fenómenos de macrofagia, la regeneración celular, la atrofia perifascicular, la sustitución de las fibras musculares destruidas por tejido conjuntivo fibroso y grasa, pueden ser focales y no encontrarse en todos los especímenes estudiados.

Particularmente para la MCI, los cambios inflamatorios tienden a ser más prominentes en etapas tempranas de la enfermedad, mientras que los cambios degenerativos en las fibras del músculo (vacuolas bordeadas, inclusiones y agregados tubulofilamentosos) tienden a ser manifestaciones posteriores y pueden ser discretos o aun estar ausentes en biopsias de casos tempranos. El significado de estos cambios degenerativos y su relación con el proceso inflamatorio en MCI son todavía mal entendidos. En la MCI, además del componente autoinmune, también existe un proceso degenerativo sustentado por la presencia de vacuolas (casi siempre en fibras no invadidas por linfocitos T) junto a los depósitos de material amiloide beta en algunas fibras musculares con vacuolas, dentro de las mitocondrias musculares y mitocondrias anormales con mutaciones somáticas clonales amplificadas del ADN mitocondrial que carecen de actividad de la citocromo oxidasa. Tales fibras están presentes en mayor número que el observado en el envejecimiento "normal" y podrían contribuir a la debilidad y la atrofia musculares en la MCI^{13,15,17-20}.

Se han identificado otras proteínas, como tau y ubiquitina fosforilada, que también se acumulan y aparecen como inclusiones en la fibra de músculo, posiblemente como resultado de una disfunción proteasomal, además de las formas potencialmente tóxicas de proteínas mutantes, como la UBB+1, que también se acumulan como resultado de una transcripción aberrante²³. Como otras miopatías genéticas y adquiridas, no hay hasta ahora una explicación satisfactoria para la vulnerabilidad diferenciada de los diversos grupos musculares involucrados en la MCI. Sin embargo, podría ser debido a los transcriptomas musculoespecíficos que determinan la susceptibilidad de diversos grupos musculares¹⁴.

Los anticuerpos antinucleares se informan en frecuencias desde el 20 hasta el 80% de los pacientes con MII; esta variabilidad depende principalmente de la técnica de detección empleada, siendo generalmente la inmunofluorescencia indirecta (IFI) la que entrega proporciones menores que se incrementan con técnicas como ensayo inmunoenzimático, que con frecuencia utiliza antígenos específicos o recombinantes. El patrón de inmunofluorescencia moteado es el más común, seguido del patrón nucleolar^{24,25}.

La utilidad de encontrar autoanticuerpos en las MII no es sólo sustentar autoinmunidad, sino su relación con daño en diversos sistemas, particularmente cuando se determina su inmunoespecificidad, como los dirigidos contra las ribonucleoproteínas que intervienen en la síntesis de proteínas (antisintasas) o el transporte

traduccional. Los anticuerpos anti-Jo-1, anti-PL-7, anti-PL-12 (1y2), anti-OJ y anti-EJ frecuentemente se asocian con involucro articular, enfermedad pulmonar intersticial y fenómeno de Raynaud. Otro anticuerpo antisintasa es el anticuerpo antipartícula de reconocimiento de señal (anti-SRP) asociado a un mayor involucro cardíaco. El factor reumatoide, el anti-PM1, el anti-nRNP, el anti-PM-Scl y el anti-Mi-2 se encuentran en proporciones variables en pacientes con MII. Los anticuerpos anti-Mi-2 están presentes en el 10% de los pacientes con DM y se relacionan con una favorable respuesta terapéutica, mientras que los anticuerpos anti-PM-Scl, anti-Ku, anti-U1RNP y anti-U2RNP se presentan con una mayor frecuencia en pacientes con síndromes de superposición²⁴⁻²⁶.

El patrón de citocinas presente en la mayoría de pacientes con PM activa indica un predominio de respuesta Th1. Un aumento de IL-10, disminución de interferón gama (IFN- γ), así como una actividad y número disminuido de células productoras de IFN- γ (*natural killer* [NK]) ha sido reportado en pacientes con DM y PM²⁷. Grupos de células NK se logran identificar en el endomisio y el perimisio junto a otras células inflamatorias cuando se observa daño de células endoteliales en capilares, arteriolas y vénulas. Otro hallazgo reportado es la expresión baja de IL-1 β y la producción disminuida del factor transformador de crecimiento β ²⁸⁻³⁰.

En años recientes, las células dendríticas (CD) han despertado un gran interés por el papel crucial que tienen en el desarrollo y el mantenimiento del proceso autoinmune. En el tejido muscular de pacientes con MII se ha documentado la presencia de CD maduras e inmaduras inmersas en el infiltrado inflamatorio. Las CD presentes en la PM y la MCI son predominantemente de origen mielóide. En cambio, en pacientes con DM del adulto y juvenil es frecuente la presencia de CD de origen plasmocitoides, fuente principal del IFN- $\alpha\beta$, que contribuyen de manera importante a la diferenciación de las células plasmáticas y la consecuente producción de anticuerpos. El impacto de este conocimiento debe ser definido en su potencial blanco terapéutico en las MII³¹⁻³⁴.

Bibliografía

- Mastaglia FL. Inflammatory muscle diseases. *Neurology*. 2008;56:263-70.
- Dalakas MC, Hohlfeld R. Polymyositis and dermatomyositis. *Lancet*. 2003;362:971-82.
- Rider LG, Gurley RC, Pandey JP, García de la Torre I, Kalovidouris AE, O'Hanlon TP, et al. Clinical, serologic, and immunogenetic features of familial idiopathic inflammatory myopathy. *Arthritis Rheum*. 1998;41:710-19.
- O'Hanlon TP, Carrick DM, Arnett FC, Reveille JD, Carrington M, Gao X, et al. Immunogenetic risk and protective factors for the idiopathic inflammatory myopathies: Distinct HLA-A, -B, -Cw, -DRB1 and -DQA1 allelic profiles and motifs define clinicopathologic groups in caucasians. *Medicine (Baltimore)*. 2005;84:338-49.
- Grundtman C, Malmström V, Lundberg IE. Immune mechanisms in the pathogenesis of idiopathic inflammatory myopathies. *Arthritis Res Ther*. 2007;9:208.
- Mascaró Jr JM, Hausmann G, Herrero C, Grau JM, Cid MC, Palou J, et al. Membrane attack complex deposits in cutaneous lesions of dermatomyositis. *Arch Dermatol*. 1995;131:1386-92.
- Katsumata Y, Ascherman DP. Animal models in myositis. *Curr Opin Rheumatol*. 2008;20:681-5.
- Nishikai M. Coxsackievirus infection and the development of polymyositis/dermatomyositis. *Rheumatol Int*. 1994;14:43-6.
- García de la Torre I, Ramírez-Casillas A, Hernández-Vazquez L. Acute familial myositis with a common autoimmune response. *Arthritis Rheum*. 1991;34:744-50.
- León-Monzón M, Illa I, Dalakas MC. Polymyositis in patients with HTLV-I: The role of the virus in the cause of the disease. *Ann Neurol*. 1994;36:643-9.
- Illa I, Nath A, Dalakas M. Immunocytochemical and virological characteristics of HIV-associated inflammatory myopathies: Similarities with seronegative polymyositis. *Ann Neurol*. 1991;29:474-81.
- Dalakas MC. Muscle biopsy findings in inflammatory myopathies. *Rheum Dis Clin North Am*. 2002;28:779-98.
- Karpati G, Carpenter S. Pathology of the inflammatory myopathies. *Baillieres Clin Neurol*. 1993;2:527-56.
- Chahin N, Engel AG. Correlation of muscle biopsy, clinical course, and outcome in PM and sporadic IBM. *Neurology*. 2008;70:418-24.
- Nagaraju K, Casciola-Rosen L, Lundberg I, Rawat R, Cutting S, Thapliyal R, et al. Activation of the endoplasmic reticulum stress response in autoimmune myositis: Potential role in muscle fiber damage and dysfunction. *Arthritis Rheum*. 2005;52:1824-35.
- Callen JP. Dermatomyositis. *Lancet*. 2000;355:53-7.
- Needham M, Mastaglia FL. Sporadic inclusion body myositis: A continuing puzzle. *Neuromuscul Disord*. 2008;18:6-16.
- Askanas V, Engel WK. Inclusion-body myositis: A myodegenerative conformational disorder associated with A beta, protein misfolding, and proteasome inhibition. *Neurology*. 2006;66:539-48.
- Oldfors A, Moslemi AR, Jonasson L, Ohlsson M, Kollberg G, Lindberg C. Mitochondrial abnormalities in inclusion-body myositis. *Neurology*. 2006;66:549-55.
- Blume G, Pestronk A, Frank B, Johns DR. Polymyositis with cytochrome oxidase negative muscle fibres: Early quadriceps weakness and poor response to immunosuppressive therapy. *Brain*. 1997;120:39-45.
- Askanas V, Engel WK. Inclusion body myopathies: Different etiologies, possibly similar pathogenic mechanisms. *Curr Opin Neurol*. 2002;15:525-31.
- Dalakas MC. Understanding the immunopathogenesis of inclusion body myositis: Present and future prospects. *Rev Neurol*. 2002;158:948-52.
- Fratta P, Engel WK, Van Leeuwen FW, Hol EM, Vattemi G, Askanas V. Mutant ubiquitin UBB+1 is accumulated in sporadic inclusion-body myositis muscle fibers. *Neurology*. 2004;63:1114-17.
- Gunawardena H, Betteridge ZE, McHugh NJ. Newly identified autoantibodies: Relationship to idiopathic inflammatory myopathy subsets and pathogenesis. *Curr Opin Rheumatol*. 2008;20:675-80.
- Briani C, Doria A, Sarzi-Puttini P, Dalakas MC. Update on idiopathic inflammatory myopathies. *Autoimmunity*. 2006;39:161-70.
- Mimori T, Imura Y, Nakashima R, Yoshifuji H. Autoantibodies in idiopathic inflammatory myopathy: An update on clinical and pathophysiological significance. *Curr Opin Rheumatol*. 2007;19:523-9.
- Oddis CV, Okano Y, Rudert WA, Trucco M, Duquesnoy RJ, Medsger Jr TA. Serum autoantibody to the nucleolar antigen PM-Scl. Clinical and immunogenetic associations. *Arthritis Rheum*. 1992;35:1211-17.
- González R, Alcocer J, Alarcón-Segovia D. Natural killer activity in dermatomyositis-polymyositis. *J Rheumatol*. 1987;14:307-10.
- Hagiwara E, Adams EM, Plotz PH, Klinman DM. Abnormal numbers of cytokine producing cells in patients with polymyositis and dermatomyositis. *Clin Exp Rheumatol*. 1996;14:485-91.
- Lundberg I, Ulfgren AK, Nyberg P, Andersson U, Klareskog L. Cytokine production in muscle tissue of patients with idiopathic inflammatory myopathies. *Arthritis Rheum*. 1997;40:865-74.
- De Padilla CM, Reed AM. Dendritic cells and the immunopathogenesis of idiopathic inflammatory myopathies. *Curr Opin Rheumatol*. 2008;20:669-74.
- López de Padilla CM, Vallejo AN, McNallan KT, Vehe R, Smith SA, Dietz AB, et al. Plasmacytoid dendritic cells in inflamed muscle of patients with juvenile dermatomyositis. *Arthritis Rheum*. 2007;56:1658-68.
- Greenberg SA, Pinkus JL, Pinkus GS, Burleson T, Sanoudou D, Tawil R, et al. Interferon-alpha/beta-mediated innate immune mechanisms in dermatomyositis. *Ann Neurol*. 2005;57:664-78.
- Tournadre A, Miossec P. Chemokines and dendritic cells in inflammatory myopathies. *Ann Rheum Dis*. 2009;68:300-4.