

Miopatía Inflamatoria por estatinas y su correcto abordaje diagnóstico.

Presentación de caso clínico y revisión de la bibliografía.

Graciela Betancur, Cecilia Agostinis, Alejandra Abalo, Mayra Etcheverry, Maria Julia Papagno, Tatiana Velasco Hernandez, Sabrina Arguello, Agostina Llarens, Adrián Estevez.

Sección de InmunoReumatología. HEC.

Jornadas Hospitalarias 2022



CASO CLÍNICO



- Paciente masculino de 58 años
- Antecedentes de hipotiroidismo (Hashimoto) y 2 by pass coronarios (enero 2020) en tratamiento con estatinas.
- Colest 120 LDL 58 HDL 37 TG 125



Julio de 2020
CPK 226 U/L

- Rota Ezetimibe

FECHA	21-7-20
TGP (h/ 41)/TGO (h/ 38)	63/ 46
CPK (h/ 195)	226
ALDOLASA (h/7.6)	
TROPONINA I	
CPK MB (h/10)	
TSH	0.34*
T4L	1.39
PCR	

CASO CLÍNICO



Asintomático

Enero 2020
Atorvastatina



Ezetimibe

Julio de 2020
CPK 226 U/L

Octubre de 2020
CPK 1129 U/L

REUMATOLOGÍA

CASO CLÍNICO

FECHA	21-7-20	16-10-20	3-12-20	18-12-20
TGP (h/ 41)/TGO (h/ 38)	63/ 46	62 / 47		42 / 46
CPK (h/ 195)	226	1129	1264	1123
ALDOLASA (h/7.6)				
TROPONINA I			< 0.1	
CPK MB (h/10)			5.7	
TSH	0.34*	0.94		
T4L	1.39	1.39		
PCR				

RMN Muslos

Áreas de edema miofibrilar en el recto femoral y vastos medial y lateral, a predominio del sector distal del muslo.

Edema miofibrilar en los músculos del compartimento posterior del muslo, áreas de reemplazo graso en el semimembranoso y sector distal del aductor mayor.

Los hallazgos descriptos podrían corresponder a miopatía, la cual sumada a los antecedentes clínicos referidos podrían ser de origen farmacológico (estatinas).

EMG MI NORMAL

Laboratorio FAN 1/80 (patron nuclear periferico), Ac anti mitocondriales, Anti LKM, Ac Anti ML, Ac Anti-Peptidos citrulinados, Anti-Sm, Anti Ro, Anti La, Anti Jo1, Anti RNP y Anti-Scl 70 negativos. Serologías asociadas a enfermedad celiaca negativas. Anti TPO y Anti Tiroglobulina positivos.

CASO CLÍNICO



→ Se solicita panel ampliado de miosistis con hallazgo de Anti-SAE2 positivos, resto panel negativo.

→ **Miopatía autoinmune**

→ Noviembre de 2021 inicia tratamiento con 40 mg de meprednisona/día, ácido fólico 5 mg y metrotexato 15 mg por semana vía oral.

CASO CLÍNICO



- Marzo 2022 al interrogatorio dirigido presenta debilidad en compartimiento posterior de muslos, con dificultad al subir escaleras.
- Asociado al inicio Rosuvastatina.
- CPK 500 U/L.

FECHA	21-7-20	16-10-20	3-12-20	18-12-20	18-3-21	26-4-21	30-6-21	9-9-21	19-1-22	2-3-22
TGP (h/ 41)/TGO (h/ 38)	63/ 46	62 / 47		42 / 46	51/ 42	51 / 41	39/45	49/ 36		41/34
CPK (h/ 195)	226	1129	1264	1123		1964	1588	1475	83.3	112
ALDOLASA (h/7.6)						15.50			2.30	
TROPONINA I			< 0.1							
CPK MB (h/10)			5.7							
TSH	0.34*	0.94			11.46*	17.54*	2.80	1.66		1.07
T4L	1.39	1.39			1.10		0.95	1.36		1.34
PCR							NEG		NEG	
COLEST T	120	136			187	192		186		199
HDL/LDL	37 / 58	39 / 65			42 / 111	41 / 112		46 / 108		46 / 118
TG	125	162			167	193*		157		172

Revision de la Bibliografía

Miopatía Inflamatoria por estatinas

- La miopatía relacionada a las estatinas suele manifestarse a partir de los 6 meses de iniciada la terapia.
- Toxicidad muscular, aproximadamente al 10% de los pacientes tratados.
- Los síntomas musculares asociados con estas drogas varían en severidad.
- Las anomalías bioquímicas desaparecen después de la interrupción, generalmente se resuelve en menos de un mes después del cese del tratamiento.

Factores de riesgo: edad avanzada, el sexo femenino, la presencia de insuficiencia renal y/o hepática, el hipotirodismo, el abuso de alcohol y el ejercicio intenso. Así como las características del tipo de fármaco como la dosis elevada de estatina, el tiempo prolongado de administración y la administración junto con ciertos fármacos.

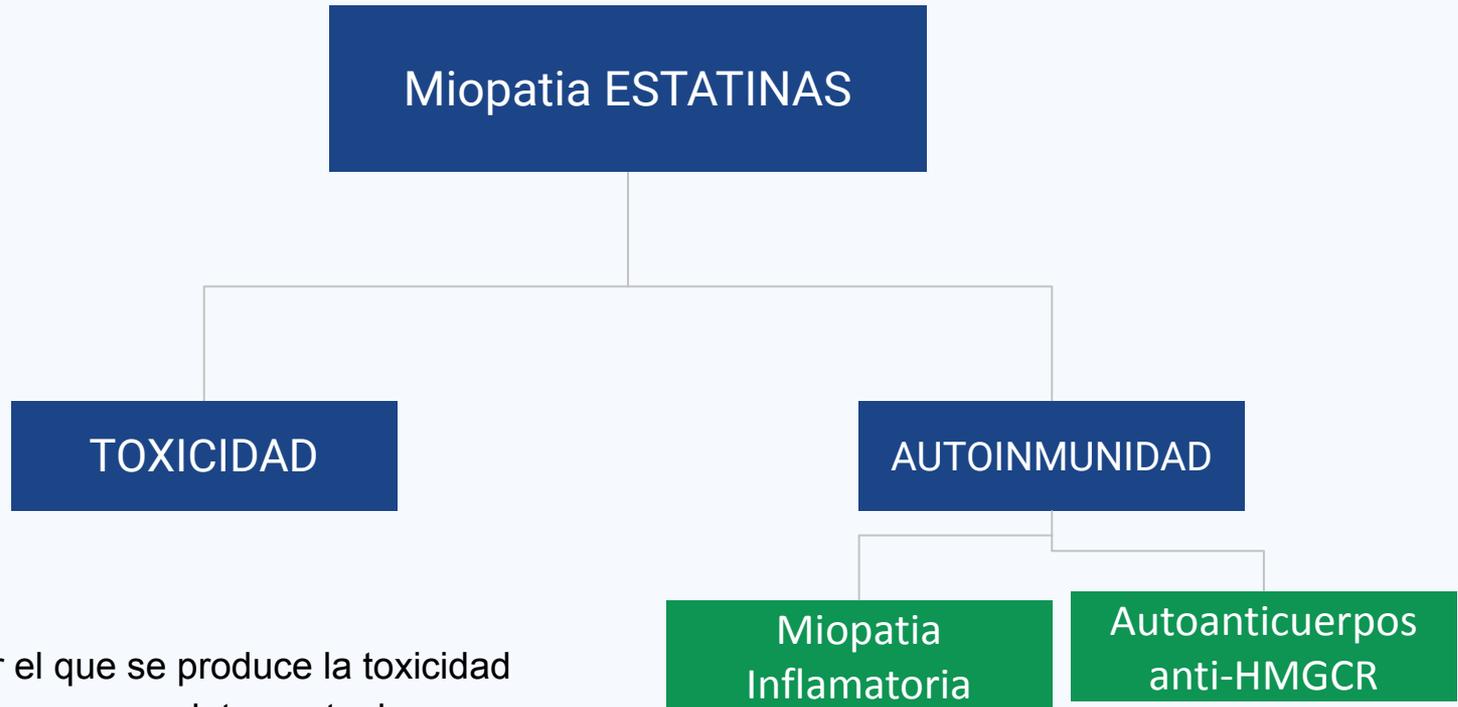
Miopatía Inflamatoria por estatinas

El riesgo de miopatía es dependiente de la dosis, del tipo de estatina, aumenta cuando se combinan con fibratos, así como por interacciones con otros fármacos concomitantes que inhiben el citocromo P450 como ciclosporina A, diltiazem, verapamilo, macrólidos, antifúngicos e inhibidores de proteasa.

La lovastatina, simvastatina y atorvastatina son metabolizadas por el CYP3A4, la fluvastatina y la rosuvastatina siguen la vía del CYP2C9 y la pravastatina utiliza otras vías.

La susceptibilidad para desarrollar miopatía es mayor en pacientes adultos mayores, diabéticos, portadores de insuficiencia hepática o renal e hipotiroidismo. También se han implicado factores genéticos (variantes del gen SLCO1B1).

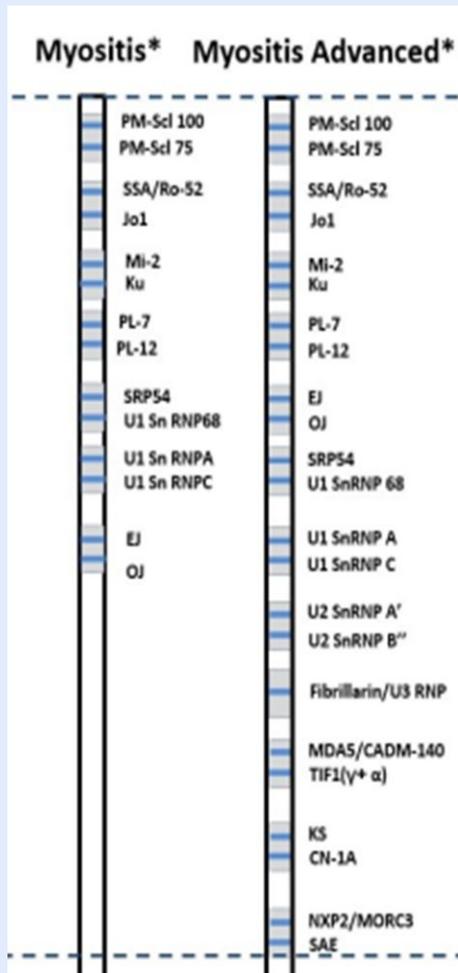
Miopatía Inflamatoria por estatinas



El mecanismo por el que se produce la toxicidad muscular no se conoce completamente, la disminución del nivel de coenzima Q que ocurre como consecuencia de la inhibición de la HMG CoA reductasa, afectaría el mecanismo energético mitocondrial.

Medio ambiente desencadenante (estatinas) y tiene un fondo genético fuerte (HLA-DRB1*11:01)

Miopatía Inflamatoria por estatinas



Anti HMGCR : La 3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A reductasa (HMGCR) es la enzima que controla la vía del mevalonato, que contribuye a la producción de colesterol. (la misma enzima target de las estatinas).

Miositis necrotizante inmunomediada (IMNM).

Asociada a estatinas (no exclusiva) sobre todo en pac mayores de 50 años . No se encuentran en las Miopatías asociadas a estatinas Autolimitadas , aunque pueden estar asociados con un mayor riesgo de cancer

Clínica típica IMNM Buena rta a inmunomoduladores e Ig pero con tendencia a recaídas con Tapering.

Pac jóvenes tienen enf mas severa y peor pronostico

Criterios diagnósticos y clasificación de Bohan y Peter para Miopatías Inflamatorias Idiopáticas.

Criterios diagnósticos

1. Debilidad simétrica de musculatura de cinturas y de flexores anteriores del cuello que progresa en semanas a meses
2. Enzimas musculares elevadas especialmente la CK y a menudo la aldolasa
3. EMG miopática con potenciales unidad motora pequeños, corta duración y polifásicos. Aumento actividad insersional, fibrilaciones y ondas agudas positivas
4. Biopsia muscular anormal: degeneración, regeneración, necrosis e infiltrados mononucleares intersticiales
5. *Rash* típico DM (Pápulas de Gottron, signo de Gottron y eritema heliotropo)

Clasificación MII

- Grupo I: Polimiositis (PM) primaria idiopática
- Grupo II: Dermatomiositis (DM) primaria idiopática
- Grupo III: DM (o PM) asociada a neoplasia
- Grupo IV: DM (o PM) de la infancia asociada con vasculitis
- Grupo V: DM o PM asociada a enfermedad del tejido conectivo

Diagnóstico de PM

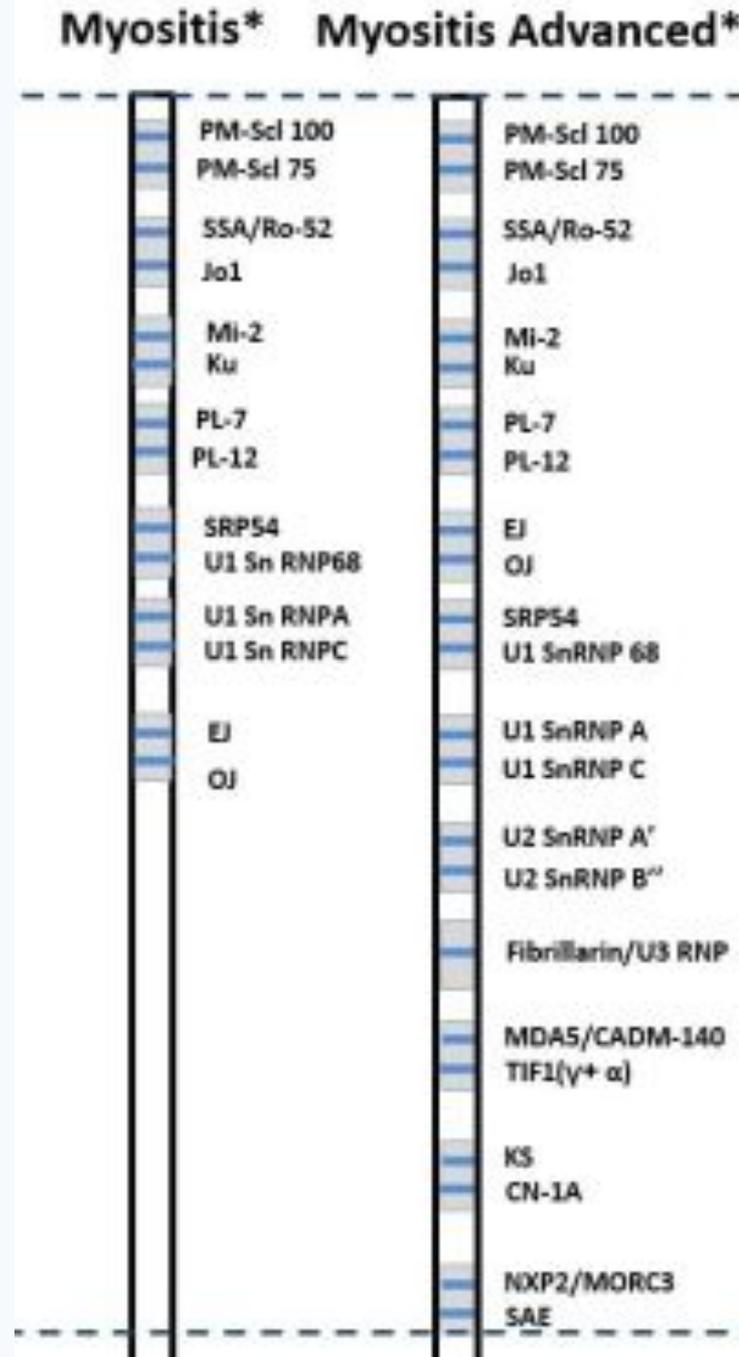
1. Definitivo: todos los puntos del 1 al 4
2. Probable: 3 puntos del 1 al 4
3. Posible: 2 puntos del 1 al 4

Diagnóstico de DM

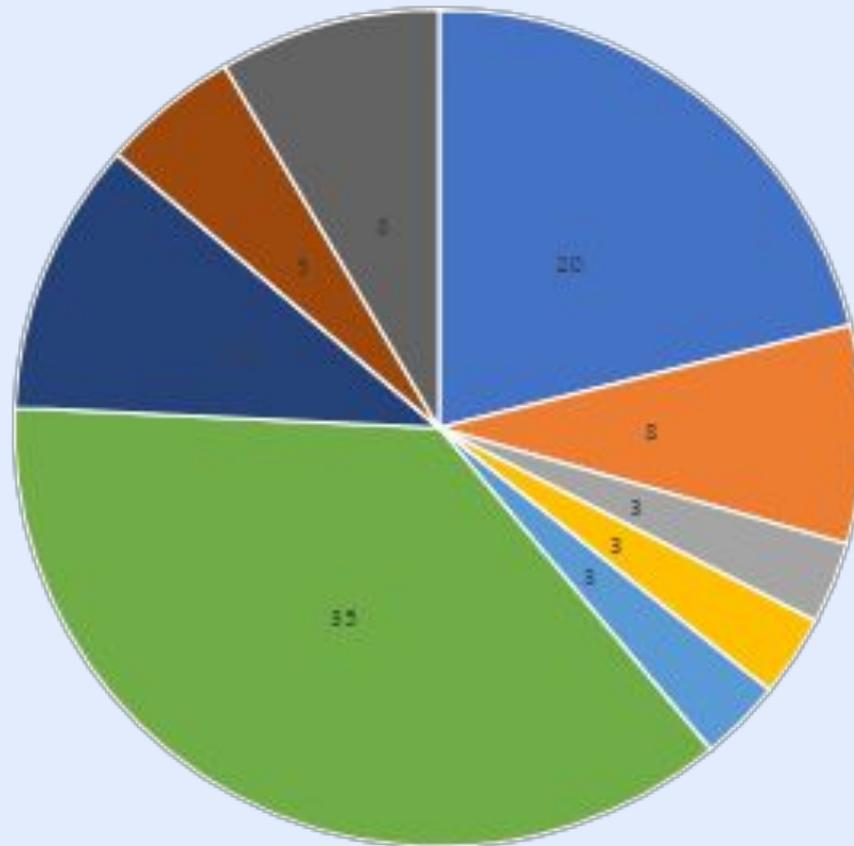
1. Definitivo: punto 5 + 3 puntos del 1 al 4
2. Probable: punto 5 + 2 puntos del 1 al 4
3. Posible: punto 5 + 1 puntos del 1 al 4

Miopatía Inflamatoria por estatinas

Realizar el diagnóstico de las MI suele ser un desafío y las herramientas diagnósticas no siempre están disponibles en la práctica diaria.



AC MIOSITIS mas frecuentes



jo1

PI 7

PI 12

EJ

OJ

Mi2

MDA 5

SAE

PM/SCL

Métodos de diagnóstico en el estudio de las Miopatías

Inflamatorias Autoinmunes

Datos del Registro Argentino de Miopatías Inflamatorias de la Sociedad Argentina de Reumatología

Se considera que el estándar de oro para diagnóstico de MII es la biopsia de músculo. En los pacientes del Registro la biopsia de músculo fue infrecuente; se hizo en menos de la mitad de los pacientes.

Método diagnóstico	Realizado n(%)	No realizado n(%)	Desconocido n(%)
CPK	254(96)	2(0.75)	8(3)
GOT	242(92)	5(2)	17(6)
GPT	239(90)	12(5)	13(5)
Aldolasa	171(65)	59(22.2)	34(12.8)
LDH	198(75)	27(10)	39(15)
ANA	242(92)	14(5)	8(3)
Anti-Ro	216(81.9)	32(12.1)	16(6)
Anti-La	208(78.8)	37(14)	19(7.2)
Anti-RNP	177(67)	64(24.2)	23(8.8)
Anti-PM-Scl	170(64.4)	55(21)	29(10.9)
AEM			
Anti-Jo-1	229(87)	35(13)	
Anti-PL-7, PL-12, SRP y Mi-2	169a (64)	95(36)	
Anti-OJ,EJ,NXP2,SAE,TIF1,MDA5	60a (22.5)	204(73.5)	
EMG	170(64.4)	80 (30.3)	14(5.3)
RM músculo	62(23.5)	190 (72)	12(4.5)
Biopsia de músculo	108(41.4)	149 (56.4)	7(2.7)
TC de tórax	215(81.4)	40(15.2)	9(3.4)
DLco	97(37)	144 (54)	23(9)

Referencias: CPK= creatinfosfoquinasa, GOT= glutámico oxalacético transaminasa, GPT= glutámico-pirúvico transaminasa, LDH= lactato deshidrogenasa, EMG= electromiograma, RM= Resonancia Magnética TC= Tomografía Computada, DLco= Difusión de Monóxido de Carbono, ANA=Anticuerpos antinucleares, AEM=Anticuerpos Específicos de Miositis. a60 estudios realizados con reactivos adquiridos con el subsidio de la SAR.

Miopatía Inflamatoria por estatinas

- Los autoanticuerpos anti-SAE fueron descritos por Betteridge et al. y están dirigidos contra la pequeña enzima activadora del modificador similar a la ubiquitina (SAE), llamados Anti-SAE 1 y 2.
- Los Autoanticuerpos anti-SAE son nuevos marcadores específicos de dermatomiositis del adulto y se encuentran dentro de un grupo de nuevos marcadores serológicos de miositis.

Miopatía Inflamatoria por estatinas

- El paciente considerado presentó elevación de CPK durante el tratamiento con estatinas que no mejoró con la suspensión de la misma, sin síntomas musculares o cutáneos sugestivos de miopatía previa. El panel serológico de miositis básico fue negativo y los valores de función tiroidea no explicaban estos hallazgos. La detección del anticuerpo Anti-SAE2 positivo confirma la presencia de una miopatía autoinmune que respondió al tratamiento con corticoides e inmuno-moduladores.
- El presente caso demuestra la importancia del análisis serológico de los anticuerpos relacionados con miopatías inflamatorias, los cuales deben realizarse en pacientes medicados con estatinas y presentan síntomas sugestivos de compromiso muscular. Aunque la detección de auto-anticuerpos séricos no es el estándar de oro en el diagnóstico de miopatías tiene varias ventajas sobre la biopsia muscular, como ser menos invasivo, más rápido, más fácil de realizar, y actualmente su dosaje se encuentra disponibles en múltiples laboratorios



**Reumatólogos Adultos: Estevez Adrián
Abalo Alejandra
Papagno María Julia
Betancur Graciela
Arguello Sabrina**



**Reumatólogos Pediátricos: Etcheverry Maira
Velazco Hernández Tatiana**

Inmunóloga: Agustina Llarens

CRITERIOS DE BOHAN Y PETER

CRITERIO	DEFINICIÓN
1.- Debilidad muscular proximal	Debilidad muscular en la cintura escapular o pélvica
2.- Enzimas sarcoplasmicas elevadas	Elevación de las enzimas musculares en el suero como la CPK
3.- Cambios miopáticos en la electromiografía	Potenciales de acción característicos de miopatía
4.- Biopsia muscular	Inflamación crónica con degeneración y regeneración de fibras musculares
5.- Pápulas de Gottron o heliotropo	Pápulas planas en nudillos y rash hiperémico alrededor de los dedos, respectivamente.

Diagnóstico diferencial de miopatías inflamatorias

Enfermedades neurológicas
<i>Distrofias musculares</i>
<i>Enfermedades desmielinizantes</i>
<i>Enfermedades de la unión neuromuscular</i>
<i>Neuropatías</i>
Neoplasias y síndrome paraneoplásico
Miopatías por drogas o tóxicos
<i>Alcohol, colchicina, estatinas, etc.</i>
Miositis infecciosa
Miopatías metabólicas
<i>Enfermedades por depósito de</i>
Glucógeno
Lípidos
<i>Miopatías mitocondriales</i>
Miopatías endocrinas
<i>Hiper o hipotiroidismo</i>
Misceláneos
<i>Amiloidosis, sarcoidosis, fibromialgia</i>

COLEST T	120	136			187	192		186		199
HDL/LDL	37 / 58	39 / 65			42 / 111	41 / 112		46 / 108		46 / 118
TG	125	162			167	193*		157		172