

# Inmunopatogenia de la Dermatomiositis y Polimiositis

Claudia Rodas E.  
Sección Inmunología,  
Hospital Clínico, Universidad de Chile

## Summary

*Inflammatory myopathies are a group of acute, subacute or chronic pathologies of the skeletal muscles, with proximal muscular weakness, fatigue and a muscular mononuclear infiltrate. Polymyositis, dermatomyositis and inclusion body myositis usually begin as subacute with an early involvement of the pelvic waist. Dermatomyositis is more frequent in children and there are characteristic findings in the skin besides those muscular. Polymyositis is more frequent in adults and lacks cutaneous manifestations. It is currently considered a syndrome with diverse causes. Exclusion body myositis is more chronic, the pattern of muscular commitment is asymmetrical, the raise in CK is slighter and its histology is distinctive. Etiology has been associated to environmental, infectious and genetic factors. DM is measured by LTCD4+, antibodies and inflammation due to complement activation. PM pathogenesis is measured by LTCD8+, thus suggesting a cytotoxic mechanism. Finally, the specific antibodies of anti-Jo 1 and anti-SRP myositis could eventually have a pathogenic role and define certain disease subtypes.*

**Key words:** *Inflammatory myositis, polymyositis, dermatomyositis.*

## INTRODUCCION

Las miopatías inflamatorias son un grupo heterogéneo de patologías agudas, subagudas o crónicas del músculo esquelético, caracterizadas por debilidad muscular proximal y fatiga y un infiltrado mononuclear en el músculo estriado (1, 2). Estas afecciones están dentro del grupo de enfermedades musculares idiopáticas englobadas en la clasificación de Bohan y cols. (Tabla 1) (3).

**TABLA 1.**  
**Clasificación de las enfermedades musculares inflamatorias idiopáticas**

Tipo I	Polimiositis idiopática primaria
Tipo II	Dermatomiositis idiopática primaria
Tipo III	Polimiositis o dermatomiositis asociada con neoplasias malignas
Tipo IV	Polimiositis o dermatomiositis juvenil
Tipo V	Polimiositis o dermatomiositis asociada con enfermedades del tejido conectivo (síndromes de sobreposición)
Tipo VI	Miositis de cuerpos de inclusión
Tipo VII	Misceláneas: miositis de cuerpos de inclusión, miositis eosinofílica y miositis nodular localizada

En esta revisión nos ocuparemos de la polimiositis, dermatomiositis y miositis por cuerpos de inclusión como cuadro de diagnóstico diferencial.

Estas patologías suelen tener un inicio subagudo con debilidad muscular proximal progresiva, simétrica y dolorosa. El compromiso de la cintura pélvica suele ser más temprano y doloroso que el de la cintura escapular.

La dermatomiositis (DM) es más frecuente en niños (1) y el diagnóstico se hace por la presencia de la debilidad muscular descrita asociada al rash heliotropo característico, las pápulas de Gottron sobre las eminencias óseas, la elevación de las enzimas musculares, el patrón miopático de la electromiografía y los hallazgos histopatológicos definitorios (1, 2)

La polimiositis (PM) es más frecuente en adultos y su diagnóstico es más difícil por la ausencia de las manifestaciones cutáneas. Puede simular muchas otras miopatías y actualmente puede ser considerada como un síndrome, con diversas causas, como la autoinmune, infecciosa, neoplásica, etc. (1).

La miositis por cuerpos de inclusión (MCI), por su lado, tiene un curso más crónico y un patrón de compromiso muscular asimétrico, la elevación de la CK es más modesta y la histología es distintiva (2).

A pesar de los avances para diagnosticar oportunamente estas entidades, la etiología y mucho de la patogénesis aún se desconoce. Sin embargo, en los últimos años se han hecho algunos hallazgos que aclaran algunos puntos importantes.

### Asociación con infecciones

Hay trabajos de asociaciones del desarrollo de miositis en conjunto con ciertas infecciones virales. Algunos de los virus propuestos son coxsackieviruses, paramyxoviruses, citomegalovirus, virus de Epstein-Barr, pero no se ha logrado identificar genoma viral en el músculo lesionado en la mayoría de los pacientes (1).

Otros ejemplos son la aparición de miopatía en asociación con el virus WNV (*West Nile virus*), ciertos enterovirus y parvovirus B19, pero los reportes hasta ahora no han sido convincentes (4). La evidencia actual relaciona fuertemente a ciertos retrovirus, como el VIH y el HTLV-1, con las miopatías inflamatorias (1).

Algunas bacterias también se han propuesto como relacionadas, pero, al igual que con las infecciones virales, la evidencia no es convincente (1).

### Factores ambientales

Hay un estudio reciente sobre la contribución de la luz ultravioleta en el desarrollo de dermatomiositis. Aparentemente la luz ultravioleta es un importante factor para el desarrollo de esta afección e induce la formación de anticuerpos anti-Mi2 (anticuerpos específicos de miositis) en ciertas poblaciones (4).

### Susceptibilidad genética

La ocurrencia de casos de miositis inflamatoria en gemelos idénticos que viven en diferentes lugares señala la posibilidad de susceptibilidad genética (5).

Se cree que ciertos subtipos de HLA confieren susceptibilidad para la PM y la DM. Ejemplo de esto es la asociación de estas patologías con HLA DRB1\*03 en población caucásica y de HLA DRB1\*14 en coreanos (4). En población japonesa se ha descrito asociación entre DM juvenil y el alelo DRB1\*15021 (7).

Un reporte reciente muestra una importante asociación entre el haplotipo HLA A1;B1;DR3\*03 más el alelo TNF2 con el desarrollo de PM y DM (7).

En los últimos años se ha descrito la presencia de microquimerismo en pacientes con DM y PM (8) y, a su vez, este fenómeno de microquimerismo se asocia al haplotipo DQA1\*0501. Sin embargo, observaciones recientes muestran que este alelo no parece jugar un rol importante en el desarrollo de miopatías inflamatorias autoinmunes (4).

### Inmunopatogenia

La DM comienza cuando supuestos antígenos blanco (no identificados) de la célula endotelial son atacados por anticuerpos, activando el complemento (C'). Esto induce liberación de citoquinas y quimioquinas, aumento de la expresión de moléculas de adhesión y, por lo tanto, migración al espacio perimisial y endomisial de linfocitos T CD4+ que continúan liberando citoquinas proinflamatorias que magnifican y perpetúan el proceso, linfocitos B secretores de anticuerpos patogénicos y macrófagos también secretores de citoquinas. Este es un infiltrado característico de respuesta inmune humoral (1).

Este proceso induce inflamación endotelial, necrosis capilar, isquemia y destrucción de las fibras musculares. Con ello se produce hipoperfusión endofascicular y atrofia perifascicular. Como resultado de la isquemia, los capilares restantes se dilatan compensatoriamente, lo que es evidente en la anatomía patológica (1).

En la PM los principales linfocitos infiltrantes son CD8+, lo que sugiere un mecanismo celular citotóxico (1). Estos linfocitos atraviesan la membrana basal e invaden la célula muscular. Expresan marcadores de memoria y de activación (CD45RO) y moléculas de adhesión (ICAM-1). Los LT CD8+ actúan liberando perforina y granzima que son los mediadores del daño tisular. Tanto en la PM como en la MCI los LT CD8+ son oligoclonales, lo que sugiere que la activación de estas células obedece a un autoantígeno, posiblemente propio (1). Para que un LT CD8+ se active, es necesario que se presente el antígeno a través de una molécula de MCH I (del inglés *major histocompatibility complex*). La inmunohistoquímica de una biopsia de PM muestra tanto MHC I como el marcador CD8, confirmando la presencia de estas células (1).

Otra observación importante sobre estos linfocitos en la PM es que la vía de apoptosis del sistema Fas-Fas-ligando es funcionalmente inactiva, tal vez por la alta expresión de moléculas antiapoptóticas (1, 10). Recientemente se ha descrito, además, que algunos LT con receptor  $\gamma\delta$  pueden reconocer antígenos musculares, así que

eventualmente podrían participar en el proceso patogénico (1, 9).

Algunos otros datos producto de investigaciones en los últimos años muestran que la coestimulación para la activación del LT juega un rol vital en las miopatías inflamatorias. De hecho, está descrito un subtipo de estas moléculas coestimuladoras del LT de la familia B7 (coestimuladores fisiológicos), llamado B7-H1, que se ha encontrado por inmunohistoquímica sólo en músculo víctima de procesos inflamatorios autoinmunes (4). Otra molécula coestimuladora que ve aumentada su expresión en músculo inflamado es la llamada ligando de ICOS (ICOSL). Todo esto favorece la presentación de antígenos a los LT infiltrantes, su activación y el desarrollo de su rol patogénico, ya descrito.

Al daño inflamatorio ya mencionado, probablemente se sume el producido por estrés oxidativo, ya que en músculo lesionado se ha encontrado sobreexpresión de enzimas que median este proceso (4).

### Autoanticuerpos

Los autoanticuerpos que se pueden encontrar en las miopatías inflamatorias autoinmunes son varios, y se clasifican en anticuerpos específicos de miositis y anticuerpos asociados a miositis (Tabla 2) (11).

**TABLA 2.**  
**Autoanticuerpos en las miopatías inflamatorias**

Anticuerpos específicos de miositis	Jo-1 Mi-2 SRP PL-7 PL-12
Anticuerpos asociados a miositis	PM-scl RNP (1, 2, 3, 4, 5) Ro Ku Anexina XI

El Jo-1 es un autoanticuerpo altamente específico de DM y PM y el más prevalente. Se asocia a síndrome antisintetasa y específicamente a daño pulmonar (11). Se forma contra la enzima His-t-RNA-sintetasa, aparentemente de localización citoplasmática, proceso gatillado, de acuerdo a algunas teorías, por infecciones virales (11). El reconocimiento de His-t-RNA-sintetasa podría ser el iniciador de la respuesta inmune según algunas publicaciones (11).

Los anticuerpos anti-SRP (del inglés anti *signal recognition particle*) son más característicos de la PM (definida según los criterios de Bohan y cols.) que de la DM y la MCI. Sin embargo, recientemente se ha descrito un tipo de miositis asociado a anti-SRP, que a futuro podría ser considerado como una entidad independiente, pues tiene un curso más agresivo, mala respuesta al tratamiento, alta mortalidad, y según algunos reportes, compromiso cardíaco, además de una anatomía patológica diferente, con menor infiltrado mononuclear (11). El rol que podría cumplir el autoanticuerpo no está claro.

### Conclusiones

Aunque los mecanismos íntimos de desarrollo de la PM y la DM aún no están del todo claros, las investigaciones actuales han ayudado a aclarar varios puntos de la inmunopatogenia. Ahora sabemos que, a pesar de las similitudes clínicas y de laboratorio, las dos enfermedades tienen diferencias a nivel molecular.

Como otras enfermedades autoinmunes, estas miopatías inflamatorias resultan de una combinación de factores ambientales, genéticos e inmunológicos, y es vital continuar investigando los mecanismos inmunológicos responsables del daño, porque sólo al entender así las enfermedades seremos capaces de tratarlas apropiadamente.

### REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- Dalakas M y Hohlfeld R. Polymyositis and dermatomyositis. *The Lancet* 2003; 362:971-982.
- Nirmalanathan N, Holton J, Hanna M. Is it really myositis? A consideration of the differential diagnosis. *Curr Op Rheumatol* 2004;16:684-691.
- Bohan A y Peter JB. Polymyositis and dermatomyositis (first of two parts). *N Engl J Med* 1975; 292:344-347.
- Christopher-Stine L y Plotz P. Myositis: an update on pathogenesis. *Curr Op Rheumatol* 2004; 16:700-706.
- Naggar EA, Kanda F, Okuda S, et al. Focal myositis in homozygotic twins. *Intern Med* 2004; 43(7):599-601.
- Tomono N, Mori M, Nakajima S, et al. HLA DRB1\*15021 is the predominant allele in Japanese patients with juvenile dermatomyositis. *J Rheumatol* 2004; 3(9):1768-1774.
- Hassan A, Zake L, Sanjeevi C, et al. Association of the proinflammatory haplotype (MICA5.1/TNFA2/DRB1\*03) with polymyositis and dermatomyositis. *Arthritis Rheum* 2004; 50(3):1013-1014.
- Sarkar K y Miller F. Possible roles and determinants of microchimerism in autoimmune and other disorders. *Autoimmun Rev* 2004; 3(6):454-463.
- Dornmail K, Schneider CK, Malotka J, et al. Antigen recognition properties of a Vgamma1.3Vdelta2-T-cell-receptor for a rare variant of polymyositis. *J Neuroimmunol* 2004; 152(1-2):168-175.
- Tewus DS. Apoptosis and muscle fibre loss in neuromuscular disorders. *Neuromuscul Disord* 2002; 12(7-8):613-622.
- Hengstman G, Engelen B, Venrooij W. Myositis specific autoantibodies: changing insights in pathophysiology and clinical associations. *Curr Op Rheumatol* 2004; 16:692-699.