

## Miositis necrotizante autoinmune y dermatomiositis por estatinas: un diagnóstico diferencial complejo

Enrique Mira-Bleda<sup>1</sup>, Bartolomé García-Pérez<sup>1</sup>, Ana Azahara García-Ortega<sup>2</sup>, Vladimir Salazar-Rosa<sup>1</sup>, Enrique Bernal-Morell<sup>3</sup>, Laura Barona-García<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Medicina Interna. Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca. Murcia. España

<sup>2</sup>Servicio de Radiología. Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca. Murcia. España

<sup>3</sup>Servicio de Medicina Interna. Hospital Clínico Universitario Reina Sofía. Murcia. España

<sup>4</sup>Servicio de Anatomía Patológica. Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca. Murcia. España

Recibido: 02/04/2019

Aceptado: 29/07/2019

En línea: 31/08/2019

**Citar como:** Mira-Bleda E, García-Pérez B, García-Ortega AA, Salazar-Rosa V, Bernal-Morell E, Barona-García L. Miositis necrotizante autoinmune y dermatomiositis por estatinas: un diagnóstico diferencial complejo. Rev Esp Casos Clin Med Intern (RECCMI). 2019 (Ago); 4(2): 61-63. doi: 10.32818/reccmi.a4n2a7.

**Cite this as:** Mira-Bleda E, García-Pérez B, García-Ortega AA, Salazar-Rosa V, Bernal-Morell E, Barona-García L. Autoimmune necrotizing myositis and statin dermatomyositis: a complex differential diagnosis. Rev Esp Casos Clin Med Intern (RECCMI). 2019 (Ago); 4(2): 61-63. doi: 10.32818/reccmi.a4n2a7.

Autor para correspondencia: Enrique Mira-Bleda. [kikemirab@gmail.com](mailto:kikemirab@gmail.com)

Palabras clave	Resumen
<ul style="list-style-type: none"> <li>▷ Miositis</li> <li>▷ Dermatomiositis</li> <li>▷ Inhibidores de hidroximetilglutaril-CoA reductasa</li> </ul>	<p>El tratamiento con estatinas puede inducir toxicidad muscular con relativa frecuencia. Con una menor incidencia, también puede provocar una miopatía necrotizante autoinmune o una dermatomiositis, miopatías potencialmente graves con una presentación clínica, analítica e histológica características. El diagnóstico diferencial entre ambas patologías no siempre es fácil. Se expone el caso de una mujer de edad media que, tras iniciar tratamiento con atorvastatina, presenta un cuadro inequívoco de miopatía inflamatoria, pero difícil de encuadrar en un subtipo, con lesiones cutáneas a favor de dermatomiositis, sin embargo, histológicamente compatible con una miopatía necrotizante por estatinas.</p>
Keywords	Abstract
<ul style="list-style-type: none"> <li>▷ Myositis</li> <li>▷ Dermatomyositis</li> <li>▷ Hydroxymethylglutaryl-CoA Reductase Inhibitors</li> </ul>	<p><i>Treatment with statins can induce muscle toxicity relatively frequently. With a lower incidence, statins can lead to an autoimmune necrotizing myopathy or dermatomyositis, myopathies which can potentially be severe with clinical, analytical and histological features. We present the case of a middle-aged woman who, after starting treatment with atorvastatin, presents an inflammatory myopathy, difficult to fit into a subtype, with skin lesions suggestive of dermatomyositis, however, histologically compatible with a necrotizing myopathy caused by statins.</i></p>

### Puntos destacados

- ▷ El diagnóstico diferencial constituye un reto. No cabe duda de que se trata de una miopatía inflamatoria secundaria a estatinas, pero las lesiones cutáneas son características de la dermatomiositis y la necrosis muscular es típica de la miositis necrotizante autoinmune.
- ▷ Asimismo, resulta imprescindible el seguimiento estrecho de la paciente y el cribado de una neoplasia oculta, debido a la frecuente presentación de la dermatomiositis como síndrome paraneoplásico.

### Introducción

Tanto la miositis necrotizante autoinmune como la dermatomiositis se incluyen dentro de las miopatías inflamatorias, y ambas pueden ser secundarias al empleo de estatinas. A continuación, se expone el caso de una paciente

adulta que consulta por clínica muscular y cutánea, en la que se detectan niveles muy elevados de la enzima creatina-fosfoquinasa (CPK) a raíz del inicio de tratamiento con atorvastatina por hipercolesterolemia, cuya particularidad radica en la dificultad para establecer el diagnóstico diferencial, al presentar síntomas y hallazgos encuadrables en dos tipos de miopatías, siendo arriesgado aventurar un diagnóstico de certeza.

### Historia clínica

Mujer de 42 años con antecedentes de hipertensión arterial esencial de 1 año de evolución en tratamiento con indapamida 1,5 mg cada 24 horas y episodios ocasionales de migraña, que negaba consumo de tóxicos. Unos meses antes fue diagnosticada de hipercolesterolemia por su médico de

Atención Primaria tras realizar un análisis de sangre, prescribiéndose tratamiento con atorvastatina 20 mg cada 24 horas. En ese momento, la CPK y el lactato-deshidrogenasa (LDH) se encontraban dentro de la normalidad. A los 3 meses se realizó una analítica de control donde destacó una CPK de 1.361 U/l (valores normales 26-140 U/l) y LDH 288 U/l (valores normales 135-225 U/l), sin elevación del resto de enzimas hepáticas. La paciente refería mialgias difusas leves sin otros síntomas asociados. A pesar de la retirada del fármaco la CPK permanecía elevada a los 2 meses, con niveles oscilantes entre 700 U/l y 1.300 U/l, y LDH 323 U/l, por lo que se derivó a consultas externas de Medicina Interna.

Clínicamente, la paciente presentaba mialgias y debilidad muscular proximal de predominio en cinturas escapular y pelviana, con dificultad para levantarse de la silla, y astenia sin disnea al subir dos pisos. En la exploración física destacó la presencia de un eritema polimorfo facial, lesiones maculopapulares eritematosas en el dorso de las articulaciones metacarpofalángicas e interfalángicas de ambas manos, y *livedo reticularis*.

## Pruebas complementarias

La ecografía abdominal, la ecocardiografía transtorácica y la tomografía computarizada torácica de alta resolución resultaron normales. Se practicó una electromiografía (EMG) compatible con miopatía inflamatoria.

Dentro del estudio de autoinmunidad, destacó la positividad de los anticuerpos anti-nucleares (ANA) a título de 1/640 y los anticuerpos anti-Ro52. Los anticuerpos anti-HMG-CoA reductasa fueron negativos.

Se llevó a cabo una resonancia magnética (RM) de cuerpo entero, que presentó hallazgos compatibles con miopatía inflamatoria con afectación aguda-subaguda de gemelos, sóleos y tibiales anteriores, sin apreciar signos de lesión cutánea sugestiva de dermatomiositis. Ante estos hallazgos, se realizó una biopsia muscular dirigida, describiéndose en la anatomía patológica una afectación extensa y aleatoria de fibras musculares con necrosis, vacuolización y regeneración, además de aumento del intersticio fibroso y atrofia, compatible con miositis necrotizante autoinmune secundaria a estatinas.

## Evolución

Se inició tratamiento con prednisona a dosis de 1 mg/kg/día durante 2 meses y 1 mes más tarde se asoció metotrexato 7,5 mg a la semana, junto con ácido fólico 5 mg, 1 comprimido el día posterior a la toma de metotrexato. La respuesta al tratamiento corticoideo, tanto analítica como clínica, fue excelente, con normalización de CPK (131 U/l) y LDH (194 U/l) a los 2 meses, junto con la mejoría progresiva de la debilidad muscular. No se observó una mejoría franca en la afectación cutánea. Llegados a este punto, se comenzó la reducción progresiva de los corticoesteroides, con mantenimiento del metotrexato, permaneciendo asintomática en el seguimiento ambulatorio posterior.

## Diagnóstico

Se consideró como primera opción el diagnóstico de miopatía inflamatoria de evolución subaguda, a determinar el tipo y la etiología, pero se planteó inicialmente el diagnóstico diferencial con otras patologías como enfermedades de la motoneurona, distrofias musculares y otros subtipos de miopatías.

Los hallazgos de la EMG y la RM confirmaron el diagnóstico de sospecha de miopatía inflamatoria. En cuanto al subtipo, las lesiones cutáneas hacían pensar en una dermatomiositis, pero la biopsia muscular con extensa necrosis hacía más probable la miositis necrotizante autoinmune (Figura 1 y Figura 2). En cualquier caso, parece que las estatinas jugaron un papel fundamental, aunque los anticuerpos anti-HMG-CoA reductasa resultaron negativos.

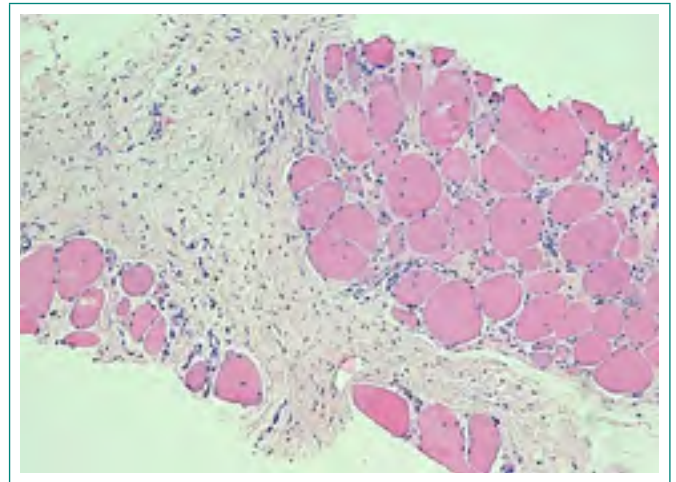


Figura 1. Imagen histológica de la biopsia muscular. Tinción hematoxilina-eosina. Se observa un patrón fibrótico predominante

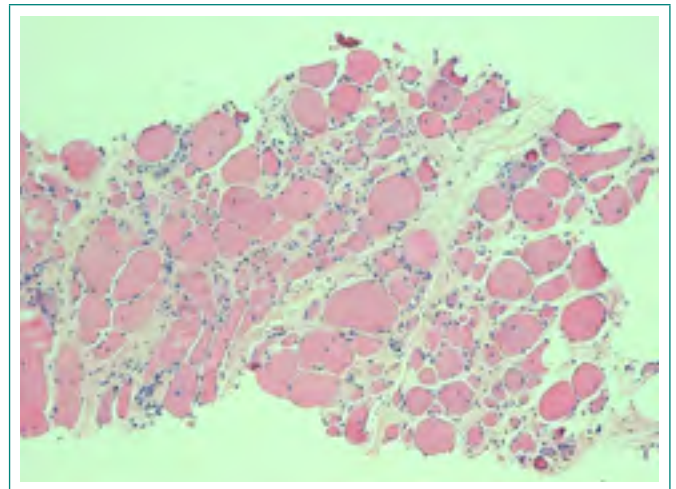


Figura 2. Imagen histológica de la biopsia muscular. Tinción hematoxilina-eosina. También se observa fibrosis, pero con mayor número de miocitos necróticos

## Discusión y conclusiones

El término *miopatía* engloba a un grupo heterogéneo de patologías musculares. En primer lugar, resulta primordial distinguirlas de las enfermedades neurológicas. Clínicamente, las miopatías se caracterizan por una debilidad muscular proximal y simétrica, mientras que en las patologías de origen neurológico la afectación suele ser distal y asimétrica, asociándose a otras alteraciones neurológicas<sup>1</sup>.

Dentro de las miopatías se encuentran numerosos subgrupos. Las miopatías inflamatorias, también conocidas como miositis, implican una inflamación

del tejido muscular con evolución habitualmente crónica, aunque también pueden presentar un curso agudo o subagudo.

La dermatomiositis es la más frecuente. Muy a menudo se trata de un síndrome paraneoplásico. A la debilidad muscular como síntoma cardinal, se asocian lesiones cutáneas características: exantema en heliotropo bilateral y simétrico en párpados de coloración violácea, y pápulas de Gottron sobre las prominencias óseas de articulaciones interfalángicas y metacarpofalángicas, unas placas también violáceas con cierto componente descamativo<sup>2</sup>.

Por su parte, un subtipo poco frecuente de miositis necrotizante autoinmune es el causado por estatinas, que se presenta con debilidad muscular, niveles elevados de CPK y, en la mayoría de los casos, ausencia de mejoría clínica y analítica tras la retirada del fármaco. No suele existir afectación cutánea. El hallazgo de anticuerpos anti-HMG-CoA reductasa apoya fuertemente el diagnóstico. Se presupone una enfermedad infradiagnosticada, aunque se estima una incidencia aproximada de 2-3 casos por cada 100.000 pacientes que reciben tratamiento con estatinas.

En este caso, tanto la debilidad muscular proximal y simétrica, y los niveles elevados de CPK, como el patrón descrito en la EMG, señalaban a una probable miopatía. La relación temporal entre el inicio de atorvastatina y la aparición de la clínica, así como los hallazgos descritos por el anatomopatólogo en la biopsia muscular, hacen pensar en una miositis necrotizante autoinmune inducida por estatinas. Sin embargo, los anticuerpos anti-HMG-CoA reductasa, altamente específicos, resultaron negativos. El hallazgo de estos autoanticuerpos podría relacionarse con la evolución de la enfermedad, asociándose la positividad con un curso más progresivo y la negatividad con una manifestación autolimitada<sup>3</sup>. No obstante, un resultado negativo puede corresponder a un falso negativo. Del mismo modo, podrían aparecer en un bajo porcentaje de pacientes sin exposición previa a las estatinas.

Cabe señalar que tanto la biopsia muscular como la determinación del perfil autoinmune se llevaron a cabo de forma previa al inicio de la terapia inmunosupresora, por lo que no justificaría el resultado negativo de los autoanticuerpos, aunque podría seguir tratándose de un falso negativo, sobre todo teniendo en cuenta que el laboratorio de Inmunología del hospital de los autores no constituye una referencia para el análisis de este tipo específico de anticuerpos.

Por otro lado, la afectación cutánea parece más compatible con un cuadro de dermatomiositis; y cabe señalar que en los trabajos anteriores revisados sobre la miopatía necrotizante autoinmune no se mencionan síntomas en piel. Además, al entrevistar a la paciente quedan dudas acerca de si algunas lesiones cutáneas leves podrían haber sido previas a la prescripción del tratamiento hipolipemiente, sufriendo una exacerbación tras el mismo.

En la literatura existen pocos casos descritos de dermatomiositis inducida por estatinas. La biopsia muscular suele mostrar una atrofia perifascicular y una inflamación perivascular con infiltración de macrófagos, linfocitos B y células dendríticas<sup>4</sup>. En la biopsia de piel es característica una dermatitis con degeneración hidrópica de los queratinocitos basales<sup>5</sup>. La necrosis no es un hallazgo habitual en la dermatomiositis, donde predomina la inflamación.

En definitiva, se comprueba que, si bien el diagnóstico diferencial entre las distintas miopatías resulta casi siempre complejo, en este caso constituye un verdadero desafío, pues la presentación comparte características de ambas entidades que no permiten distinguir con seguridad entre una miositis necrotizante autoinmune, una dermatomiositis, ambas secundarias a estatinas o, incluso, una dermatomiositis previa exacerbada por el inicio del tratamiento con atorvastatina.

## Bibliografía

1. González Crespo MR. Diagnóstico de las miopatías. *Rev Clin Esp.* 2002; 202(2): 91-3.
2. Bielsa Marsol I. Dermatomiositis. *Reumatol Clin.* 2009; 5(5): 216-222. doi: 10.1016/j.reuma.2008.09.004.
3. Tiniakou E, Christopher-Stine L. Immune-mediated necrotizing myopathy associated with statins: history and recent developments. *Curr Opin Rheumatol.* 2017; 29(6): 604-611. doi: 10.1097/BOR.0000000000000438.
4. Chemello RML, Benvegnú AM, Dallazem LND, Chemello D. Aggressive and fatal statin-induced dermatomyositis: a case report. *Oxf Med Case Reports.* 2017; 2017(12): omx063. doi: 10.1093/omcr/omx063.
5. Oztas M, Ugurlu S, Aydin O. Atorvastatin-induced dermatomyositis. *Rheumatol Int.* 2017; 37(7): 1217-1219. doi: 10.1007/s00296-017-3658-9.