CUANDO EL MÚSCULO ENFERMA

Josep M. Grau

Consultor Senior de MDI
Catedrático de Medicina

Congreso de la Sociedad de MDI de Aragón,
Navarra, La Rioja y País Vasco
Bilbao, 30 de mayo de 2014

UNIVERSITAT DE BARCELONA

CLÍNIC BARCELONA Hospital Universitari

MITOS Y REALIDADES

1. **Cosas que no hay que hacer (viñetas)**
   - Incremento en ASAT/ALAT (no siempre hepatopatía…)
   - HiperCK-emia (crónica) …. (no sinónimo de RDM)
   - Mialgias/CK elevadas/debilidad.. (no perfil de autoinmunidad…)
   - EMG: neuropatía??? (ojo si no concuerda….)
2. **Cosas que sí que hay que hacer**
   - Historia clínica. (cronología, familia, fármacos….)
   - Expl. Física (poca ropa, ROT's, atrofia, hipertrofia, facial…)
   - Expl. Complementarias (CK, Aldolasa, EMG, RM completa, bx..)
3. **Algunas novedades**

Cosas que no hay que hacer…

Incremento de ASAT/ALAT (no siempre hepatopatía..)

Mujer de 57 a. que consulta por “astenia” de 6 meses:

1ª visita: ASAT/ALAT 80/92

2ª visita: VHA, VHB, VHC, E-Barr, CMV…

3ª visita: alcohol?, Ac anti Mi, LKM, Cu, ceruloplasmina…

4ª visita: Ecografía…… Normal

5ª visita: PBH. Hepatocitos balonizados….

6ª visita: Motivo de consulta? Astenia-debilidad??

7º visita: CK: 1.870, TSH: 42,10

Cosas que no hay que hacer…

HiperCK-emia (crónica) …. (no sinónimo de RDM)

Varón de 42 a. que desde los 20 presenta debilidad
muscular proximal progresiva como 2 de sus
3 hermanos (diag. de distrofia de cinturas)
Expl. Física: debilidad 3/5 proximal.
CK: 4.200
Ingresa en el hospital por fiebre, tos y esputo purulento.
Diagnóstico: Bronquitis aguda con RDM (CK 5.400)
Alta a los 4 días: (sueros, alcalinización urinaria….)
con valores de CK de 4.870

Cosas que no hay que hacer…

EMG: neuropatía??? (ojo si no concuerda….)

Varón de 47 a., fumador, obeso, HTA y DLP en tratamiento con estatinas.

EA: desde hac 4 m. debilidad proximal progresiva.

EF. Debilidad 3/5. No atrofia ni fasciculaciones

CK: 22.500

EMG: típico de denervación (enf. de motoneurona)

2º EMG (otro Centro). Denervación +++. Enf. de motoneurona

Bx muscular: miopatía necrosante inmunomediada

Stop estatinas + PDN + AZA. Mejoria gradual. RC a los 8 meses

Cosas que no hay que hacer…

Mialgias/CK elevadas/debilidad (no es necesario perfil de autoinmunidad…)

Mujer de 52 a. con debilidad proximal lentamente progresiva desde hace más de 10 años

1ª visita: E. Física: debilidad 4-/5 proximal

CK: 2.580. EMG: Signos de miopatía

2ª visita: perfil autoimunidad: ANA, anti DNA, C3, C4 CH50, Anti Mito, músculo liso, Ro, La, PM-Scl, PL7, Mi2……..

3ª visita: bx muscular: distrofia

MITOS Y REALIDADES

1. **Cosas que no hay que hacer (viñetas)**
   - Incremento en ASAT/ALAT (no siempre hepatopatía…)
   - HiperCK-emia (crónica) …. (no sinónimo de RDM)
   - Mialgias/CK elevadas/debilidad.. (no perfil de autoinmunidad…)
   - EMG: neuropatía??? (ojo si no concuerda….)
2. **Cosas que sí que hay que hacer**
   - Historia clínica. (cronología, familia, fármacos….)
   - Expl. Física (poca ropa, ROT's, atrofia, hipertrofia, facial…)
   - Expl. Complementarias (CK, Aldolasa, EMG, RM completa, bx..)
3. **Algunas novedades**

Exploraciones complementarias

- **Analítica**: CK, LDH, ASAT/ALAT; aldolasa (valor añadido?)
- **EMG**: Valorar cuidadosamente
- **RM**: (cuerpo completo) lengua, paravertebrales….
- **Lactato-amonio** bajo isquemia (glucogenosis, déficit MAD)
- **Sangre seca**: POMPE (hiper-CK, miopatia no clasificada, insuf. Ventilatoria…)
- **Biopsia**: Congelación, HQ, IHQ
- **Estudios mitocondriales**
- **Genética**: Steinert, FEH, distrofinopatías

Valor (añadido) de ALDOLASA

Isolated elevation of aldolase in the serum of myositis patients: a potential biomarker of damaged early regenerating muscle cells.

L. Casciola-Rosen et al. Clin Exp Rheumatol; 2012

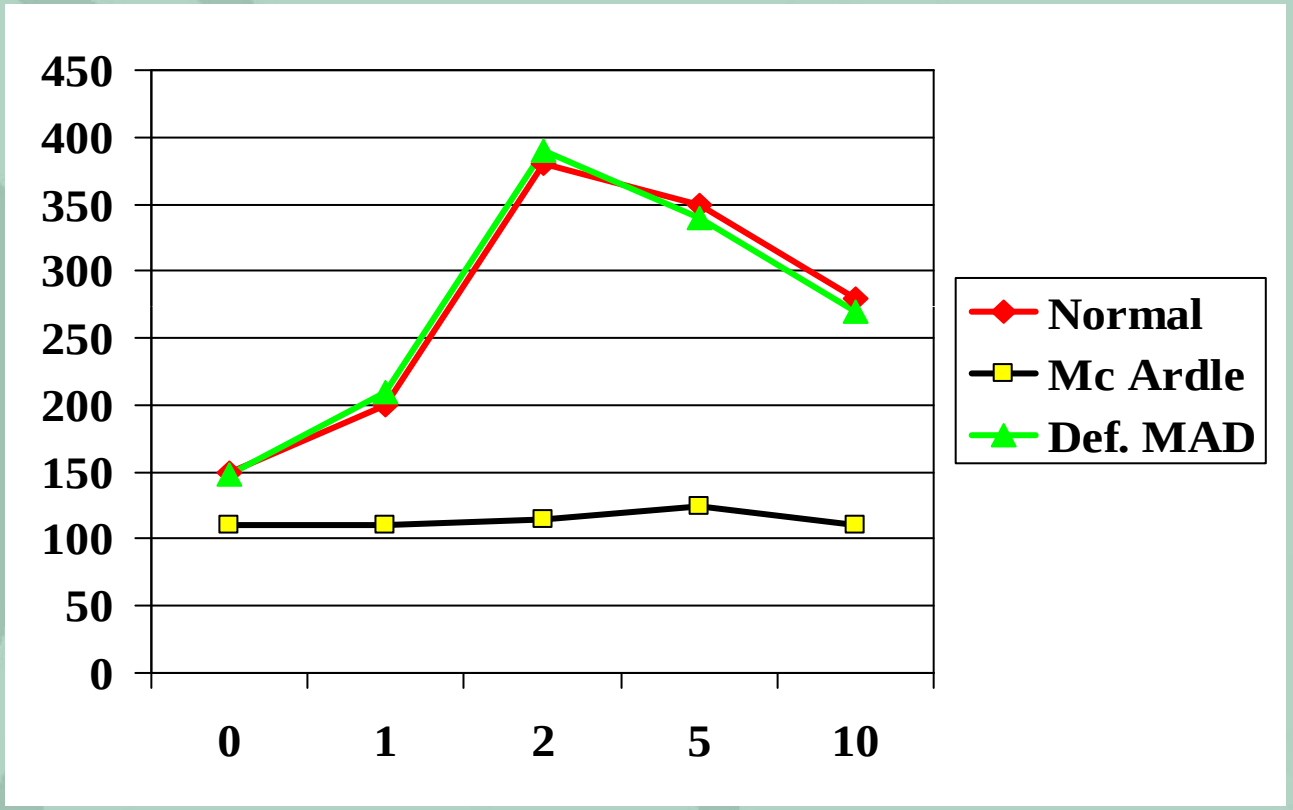
High aldolase with normal creatin kinase in serum predicts a myopathy with perimysial pathology.

K. Nokazi et al. J Neurol Neurosurg Psychiatry; 2009

CLÍNIC
BARCELONA
Hospital Universitari

PEIA. ESTANDARIZACIÓN Y VALOR DIAGNÓSTICO EN LA IDENTIFICACIÓN DE MIOPATÍAS METABÓLICAS

Curvas de incremento de **LACTATO**

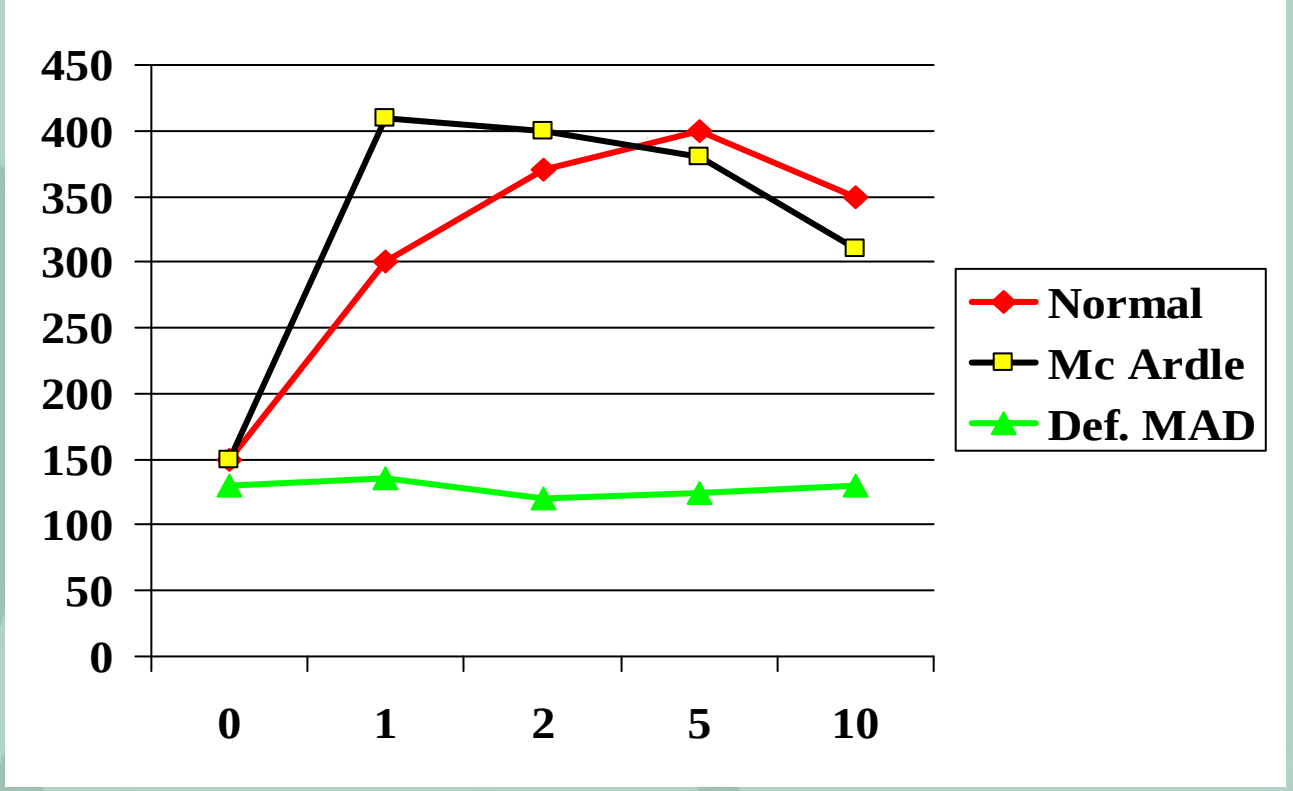


UNIVERSITAT DE BARCELONA

CLÍNIC BARCELONA Hospital Universitari

PEIA. ESTANDARIZACIÓN Y VALOR DIAGNÓSTICO EN LA IDENTIFICACIÓN DE MIOPATÍAS METABÓLICAS

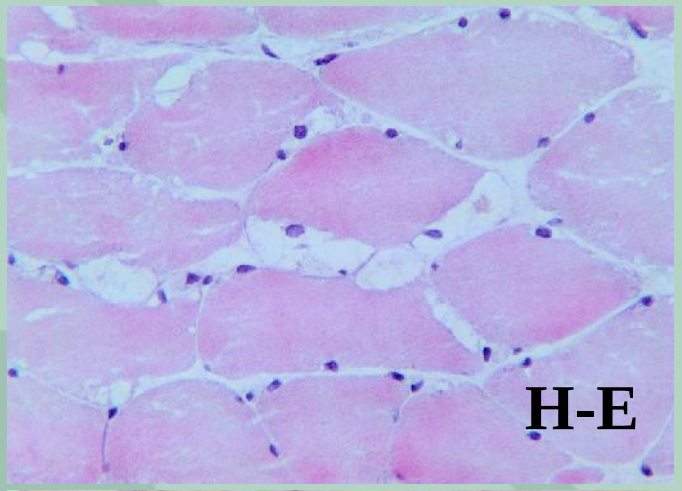
Curvas de incremento de **AMONIO**

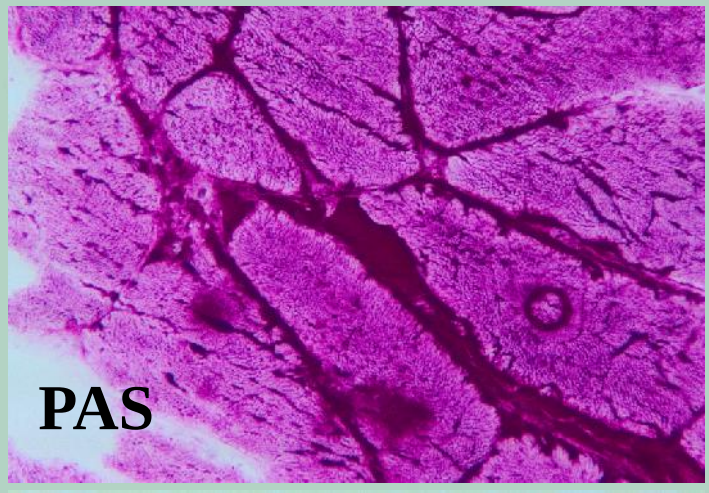


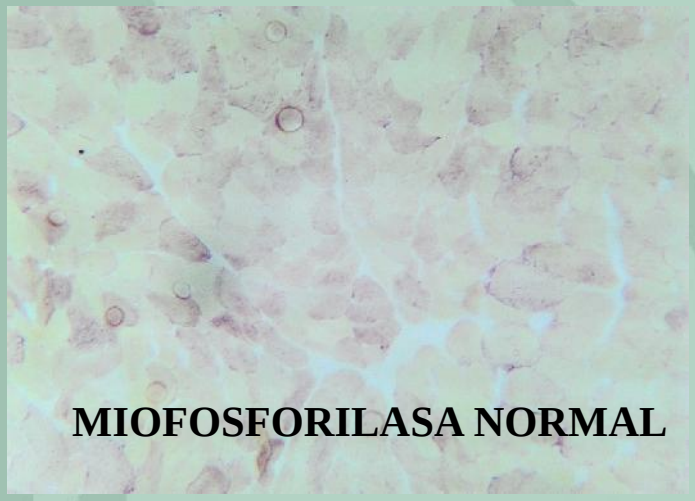
UNIVERSITAT DE BARCELONA

CLÍNIC BARCELONA Hospital Universitari

Enfermedad de Mc ARDLE







MIOFOSFORILASA NORMAL

MIOFOSFORILASA NEG.

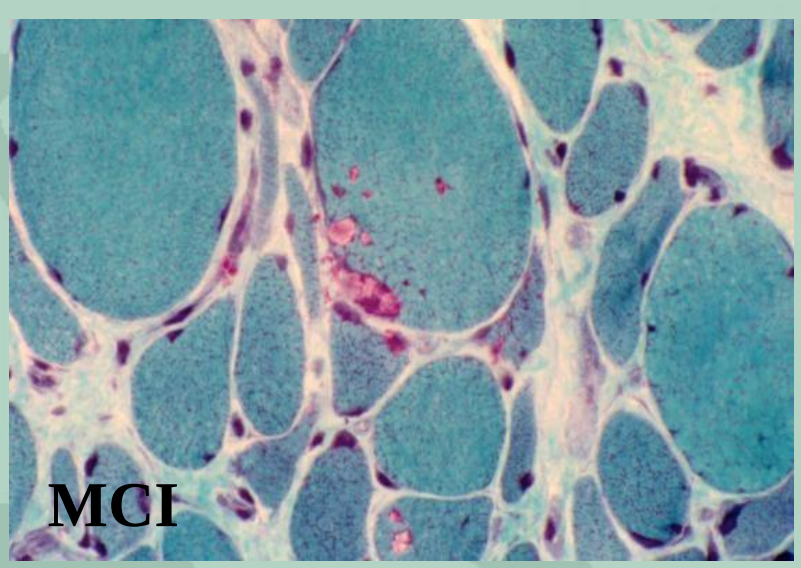
CLÍNIC
BARCELONA
Hospital Universitari

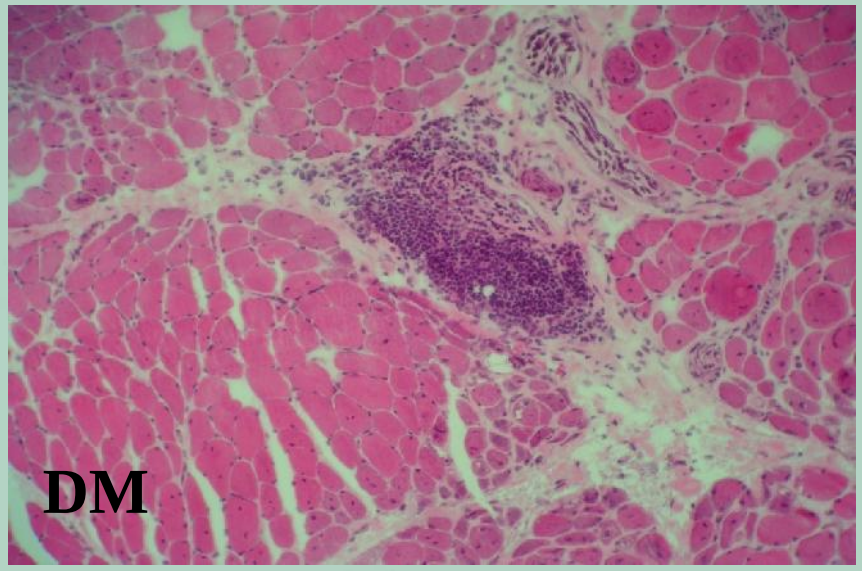
MITOS Y REALIDADES

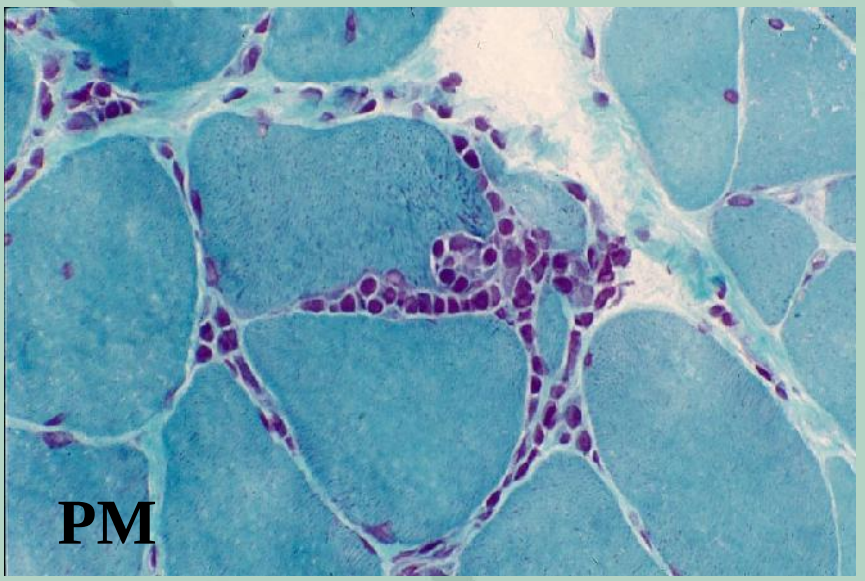
1. **Cosas que no hay que hacer (viñetas)**
   - Incremento en ASAT/ALAT (no siempre hepatopatía…)
   - HiperCK-emia (crónica) …. (no sinónimo de RDM)
   - Mialgias/CK elevadas/debilidad.. (no perfil de autoinmunidad…)
   - EMG: neuropatía??? (ojo si no concuerda….)
2. **Cosas que sí que hay que hacer**
   - Historia clínica. (cronología, familia, fármacos….)
   - Expl. Física (poca ropa, ROT's, atrofia, hipertrofia, facial…)
   - Expl. Complementarias (CK, Aldolasa, EMG, RM completa, bx..)
3. **Algunas novedades**

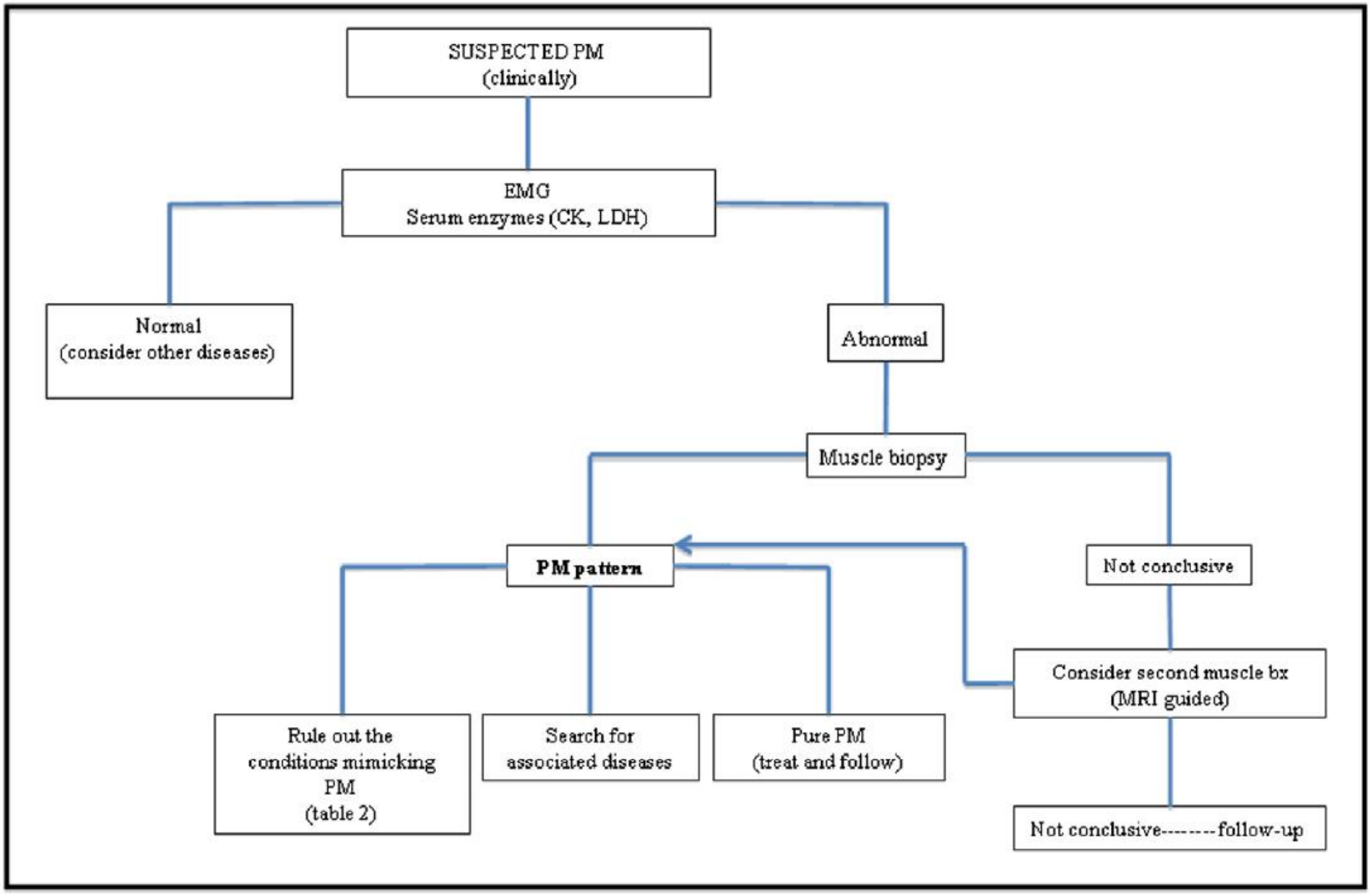
Algunas novedades

- PM: (algoritmo), VHC, Ac Antimitocondriales….
- DM: Formas edematosas, Ac anti TIF-1-γ, valor de PET-TC…
- MCI: Componente mitocondrial, inhibidores de miostatina…
- Metabólicas: POMPE (gota seca), Lactato-amonio…
- Tóxicas: necrosante inmunomediada (estatinas)…..
- Enf. sistémicas: Vasculitis en músculo-nervio; anécdotas


MCI


DM


PM

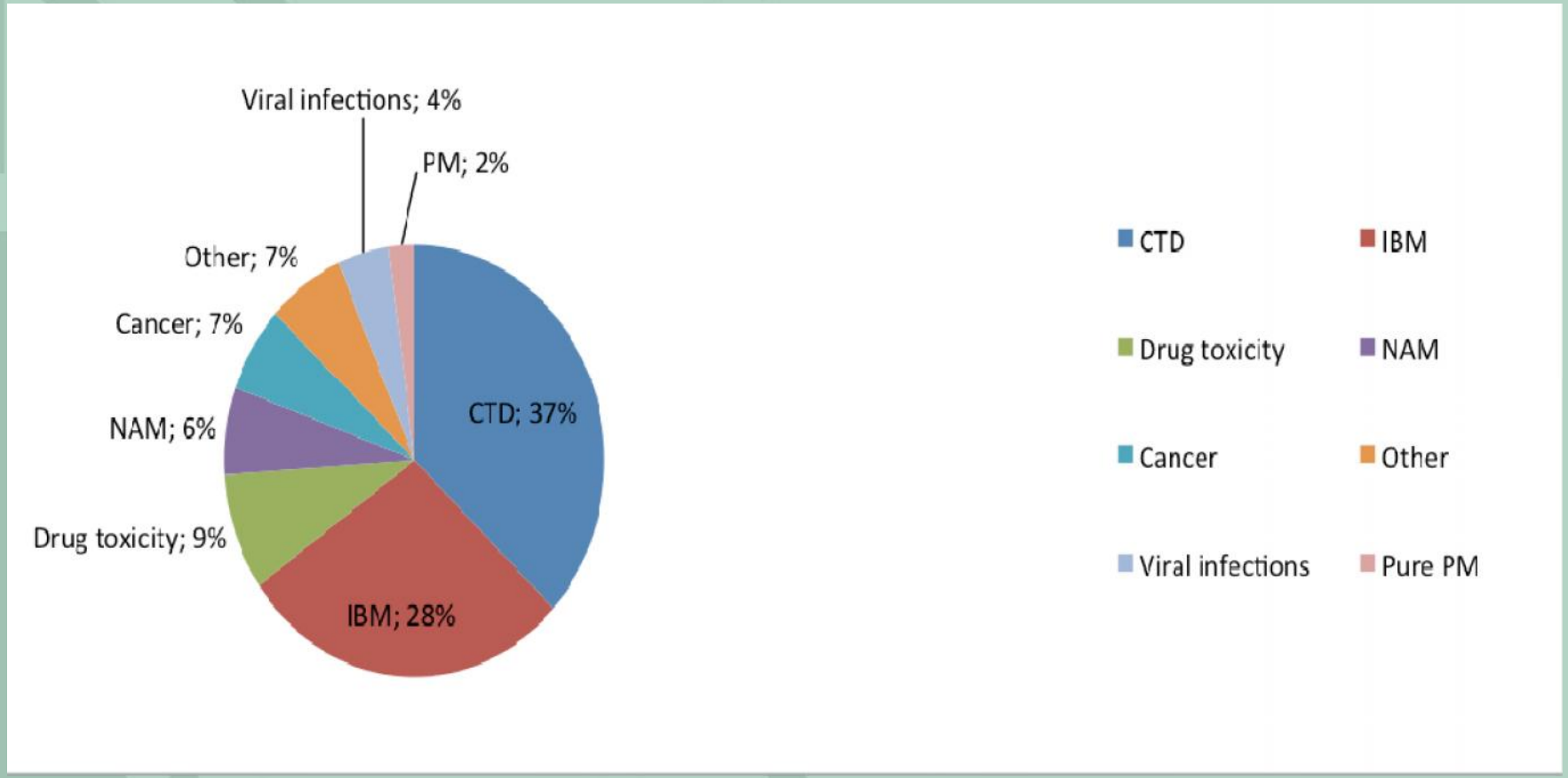


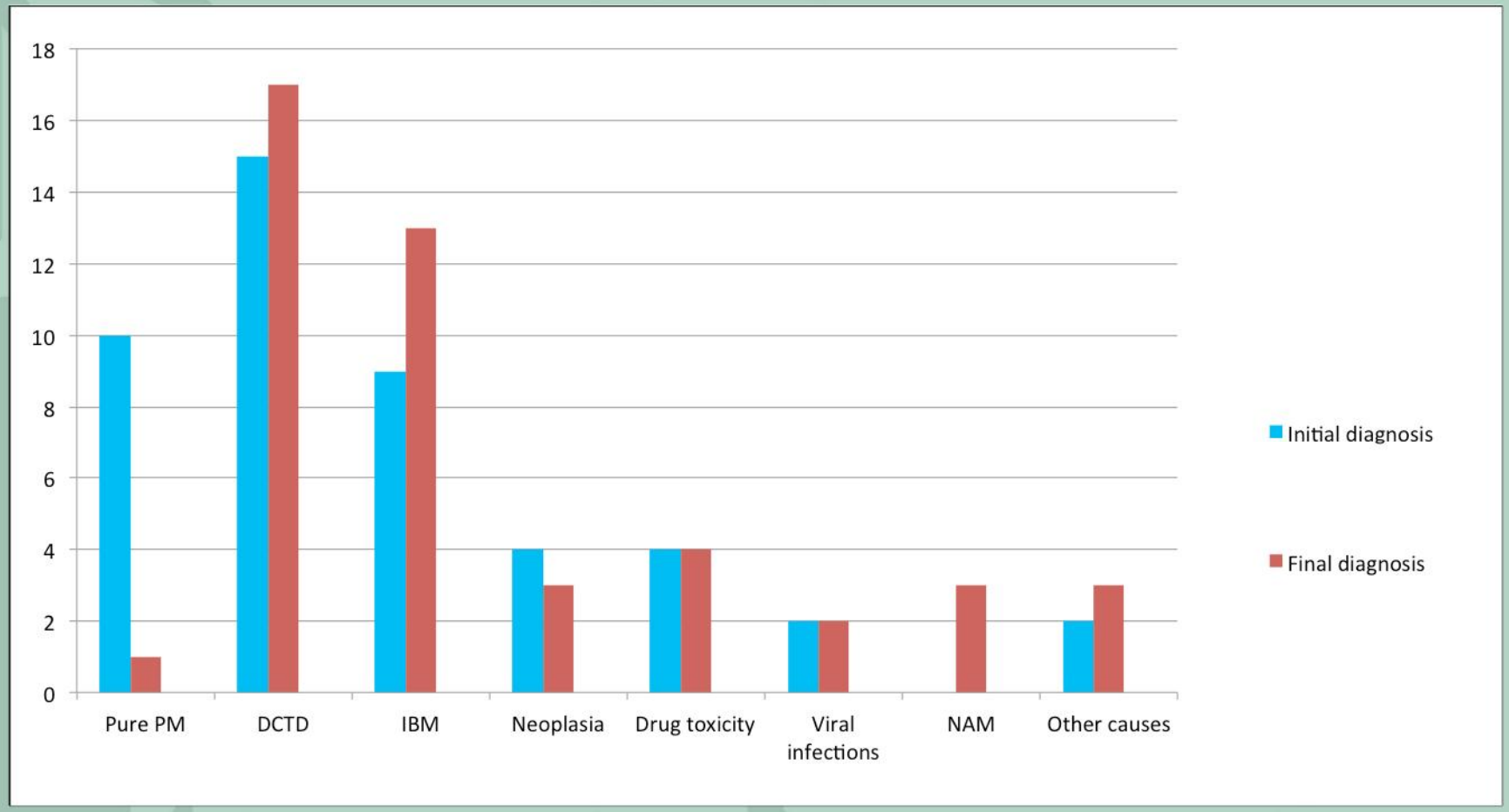
Milisenda JC, Selva-O'Callaghan A, Grau JM.
The The diagnosis and classification of polymyositis. J Autoimmun 2014

UNIVERSITAT DE BARCELONA

CLÍNIC BARCELONA Hospital Universitari

PM pattern (n=46) / Long-term follow-up (12 y)





UNIVERSITAT DE BARCELONA

CLÍNIC BARCELONA Hospital Universitari

PATRÓN POLIMIOSITIS

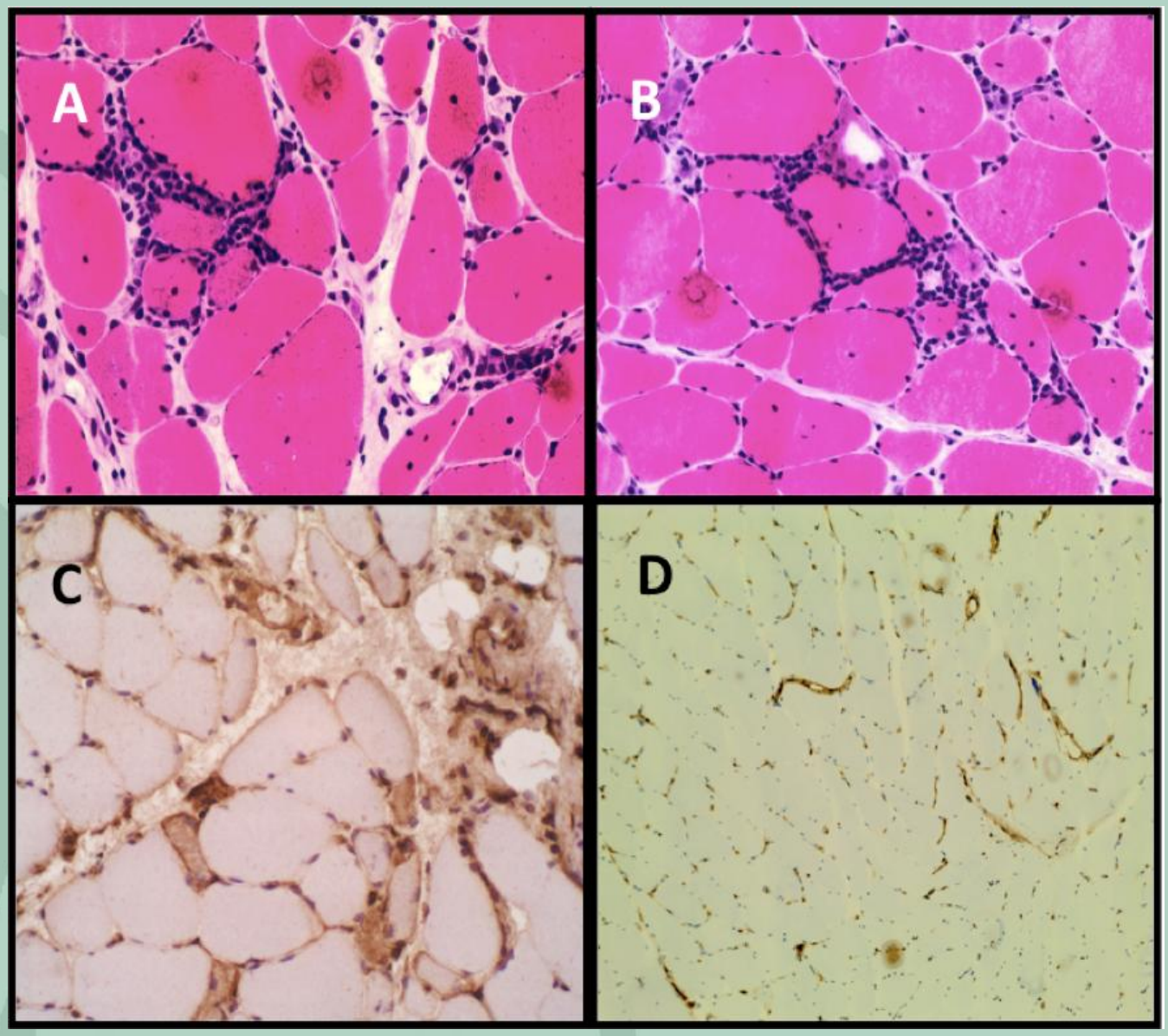
(2% de un total de 2.550 bx's)

1997-2012 (174 meses)	2012-2013 (18 meses)
n = 46	n = 9
78% etiología conocida (sospechada)	66% etiología conocida (sospechada)
1 caso de PM aislada	3 caso de PM aislada

CLÍNIC BARCELONA Hospital Universitari

Case	Sex	Age	Weakness	CK (U/l)	Electromyography	Muscle biopsy	Diagnosis HVC (year)	Diagnosis PM (year)	VHC gentotype	Treatment for VHC prior PM diagnosis	Treatment for PM	Response to PM tratment
1	M	48	Proximal upper and lower extremities	1000	.	Polymyositis pattern	1989	2013	1b	Yes (interferon)	Prednisone + Azathioprine	Poor
2	F	68	Proximal upper and lower extremities	915	Myogenic	Polymyositis pattern	2000	2013	1b	No	.	Poor
3	F	64	Proximal upper extremities	600	.	Polymyositis pattern	1980	2001	1b	No	Prednisone	Poor
4	F	66	Proximal upper and lower extremities	5558	Myogenic	Polymyositis pattern	1980	2005	1b	No	Prednisone + CyA	Poor
5	F	70	Proximal upper and lower extremities	731	Consistent with inflammatory myopathy	Polymyositis pattern	Before 1997	2006	1b	No	Prednisone + Azathioprine	Poor

CLÍNIC
BARCELONA
Hospital Universitari



*The histological PM pattern. **A–B:** H&E stained, endomysial inflammation invading healthy muscle fibres. **C-D:** Sarcolemmal positivity of the MHC-class I antigens and control.

CLÍNIC
BARCELONA
Hospital Universitari

Forma “edematosa”

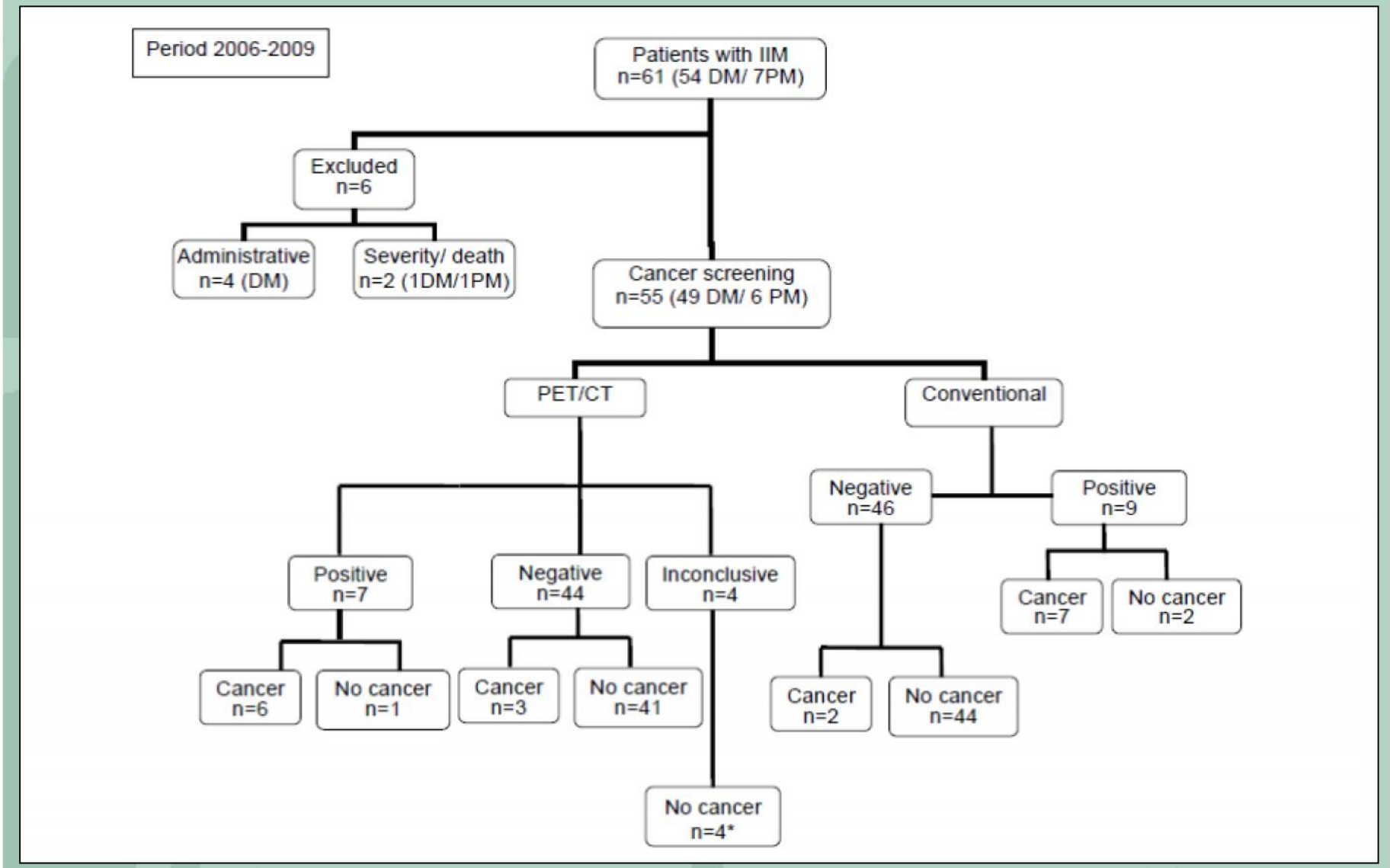
5 casos entre 83 DM

Más microinfartos

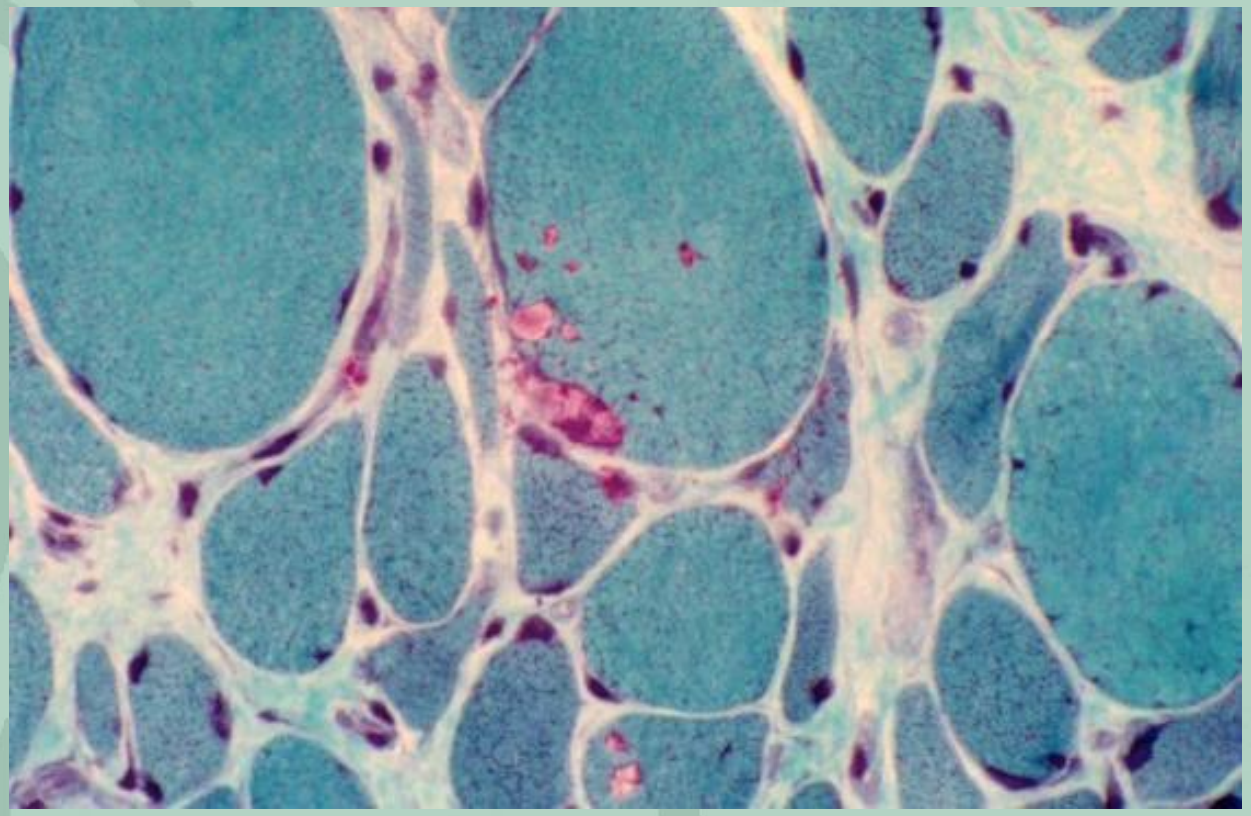
Milisenda JC, Doti PI, Prieto-González S, Grau JM.
Semin Arthritis Rheum. 2014 Apr 13 [Epub ahead of print]

UNIVERSITAT DE BARCELONA

CLÍNIC BARCELONA Hospital Universitari


Period 2006-2009
Patients with IIM
n=61 (54 DM/ 7PM)
Excluded
n=6
Administrative
n=4 (DM)
Severity/ death
n=2 (1DM/1PM)
Cancer screening
n=55 (49 DM/ 6 PM)
PET/CT
Conventional
Positive
n=7
Negative
n=44
Inconclusive
n=4
Negative
n=46
Positive
n=9
Cancer
n=6
No cancer
n=1
Cancer
n=3
No cancer
n=41
Cancer
n=2
No cancer
n=44
Cancer
n=7
No cancer
n=2
No cancer
n=4*

MIOSITIS
CON CUERPOS DE INCLUSIÓN



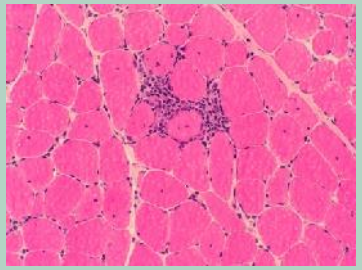
UNIVERSITAT DE BARCELONA

CLÍNIC BARCELONA Hospital Universitari

MCI - PATOGENIA

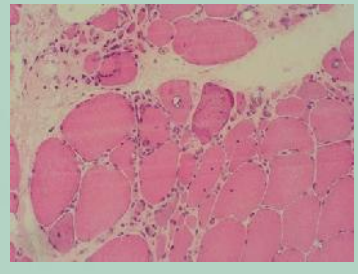
1. **INFLAMACIÓN**

   - Citocinas, quimiocinas, Clase I CHM, cel. B



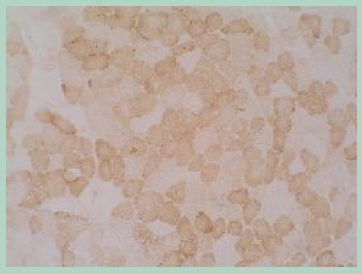
2. **DEGENERACIÓN**

   - Proteína Beta-amiloide, priónica, ubiquitina.....



3. **MITOCONDRIAL**

   - Deficiencia parcial de COX
   - FGF-21 (marcador biológico?)



Miostatina

* **Myostatin negatively regulates satellite cell activation and self- renewal**
  J Cell Biol 2003;162:1135-47

* **Myostatin mutation associated with gross muscle hypertrophy in a child**
  New Engl J Med 2004;350:2682-8

* **Powerful genes- myostatin regulation of human muscle mass**
  N Engl J Med 2004;350:2642-4

CLÍNIC BARCELONA Hospital Universitari

Miostatina

Superfamilia de TGF-ß:

-Regulador negativo del crecimiento de la célula muscular.
-Su bloqueo conlleva hipertrofia celular e incremento de la función.

Evidencias:

Mejoría anatómica y funcional en el ratón distrófico.
Mayores valores séricos en función de la edad.

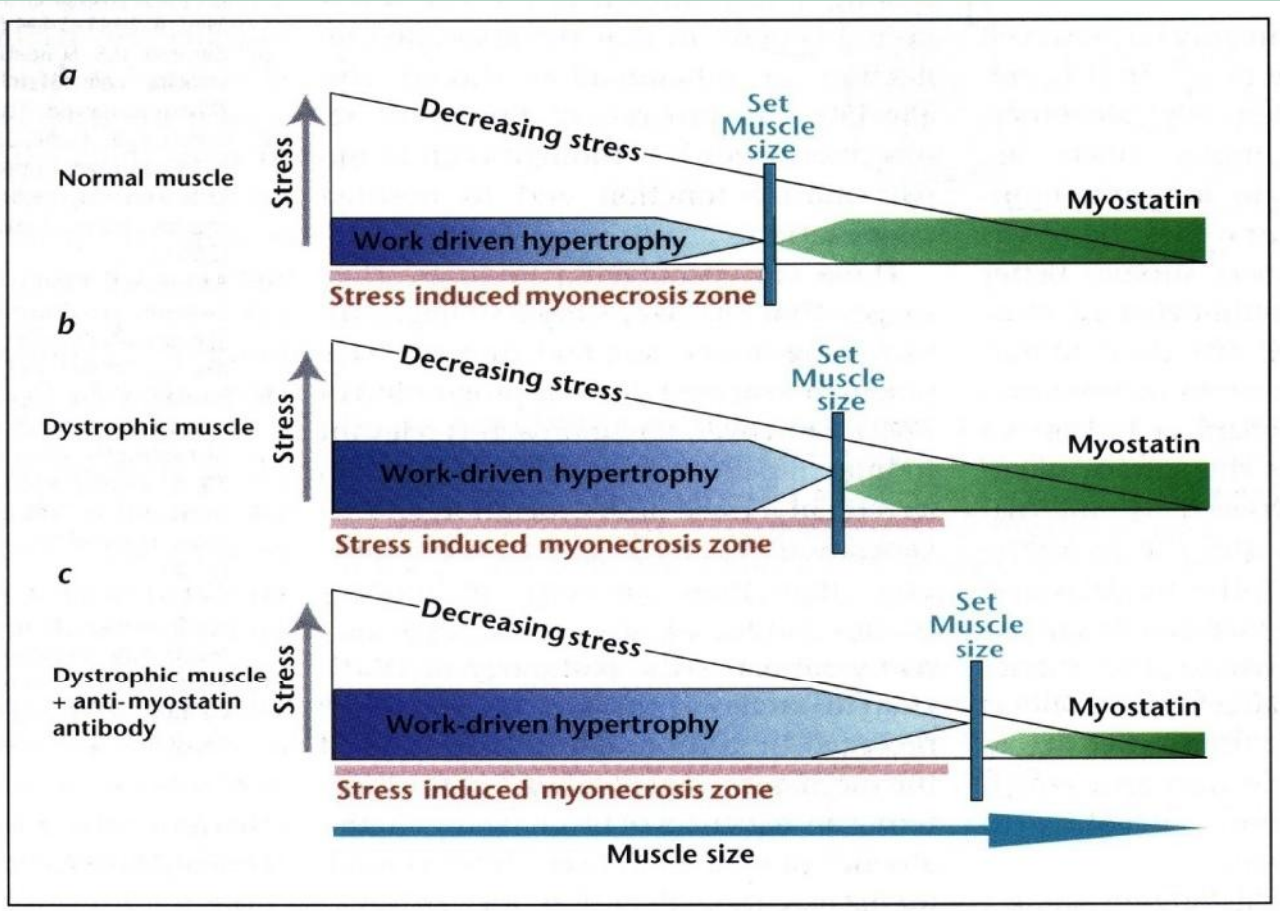


Fig. 1 Simplified model of the relationship between muscle fiber size (horizontal axis) and susceptibility to work-induced damage (vertical axis). Muscle size is set by the balance between work-induced hypertrophy (blue) and counteracting signals from myostatin (green). ***a***, In normal muscle, the balance between these stimuli sets the muscle size at the upper edge of the zone of damage caused by everyday work (pink). ***b***, In dystrophic muscle, the extra workload imposed on the fewer functional muscle fibers drives hypertrophy, but due to the lack of dystrophin, they remain susceptible to stress-induced damage (pink). ***c***, Blockade of myostatin permits hypertrophic stimuli to drive the muscle size above the range in which everyday stress causes damage to dystrophic muscle. Such muscle may still be vulnerable to some types of extreme stress. This model does not take into account changes in contractile-protein profiles that occur during muscle growth and regeneration.

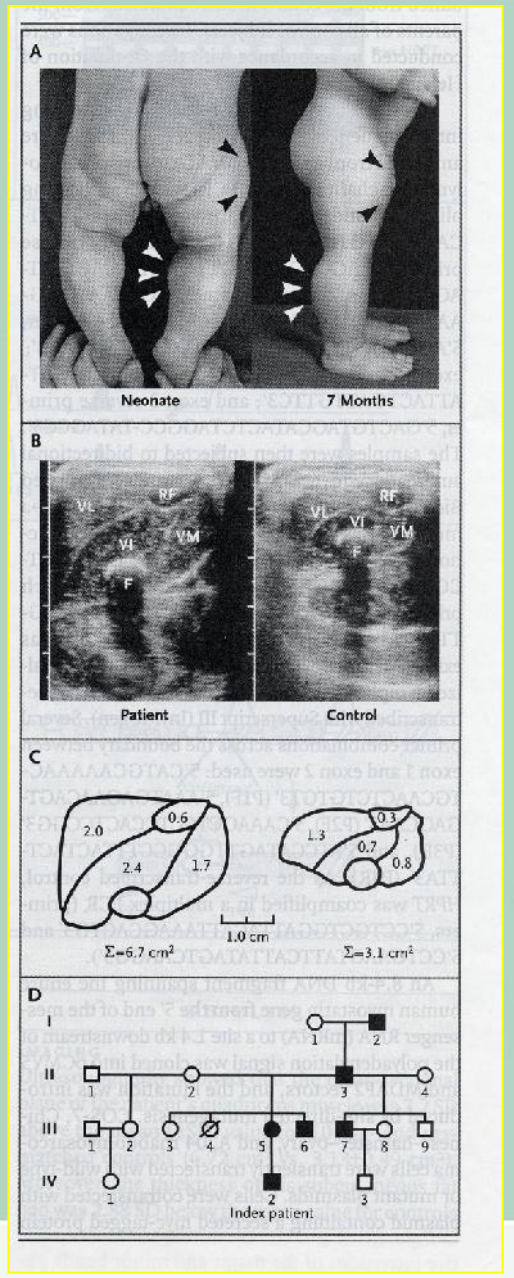
CLÍNIC
BARCELONA
Hospital Universitari

6 días y 7 meses de edad

Ecografia caso y control

Morfometría caso y control

Genealogía



UNIVERSITAT DE BARCELONA

CLÍNIC BARCELONA Hospital Universitari

ESTATINAS Y MÚSCULO (enemigos íntimos)

Epidemiología:
- Desde 1987, 100 millones prescripciones/año
- 25 millones de personas
- 5-20% tendrán algún problema muscular

Patogenia:
- Síntesis de membrana
- Inhibición Coe Q10
- Alteración Ca++
- Autoinmune (Ac anti HMG-CoA-reductasa)

Problemas musculares:
- Incremento de CK asintomático
- Mialgias
- Calambres
- Debilitad
- Rabdomiólisis

UNIVERSITAT DE BARCELONA

CLÍNIC BARCELONA Hospital Universitari

ESTATINAS Y MÚSCULO (enemigos íntimos)

FACTORES DE RIESGO

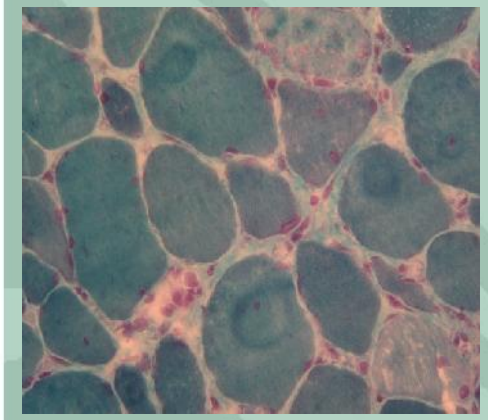
Paciente:

- Edad avanzada, mujeres
- Alteración función renal
- Colestasis
- Miopatía previa
- Hipotiroidismo

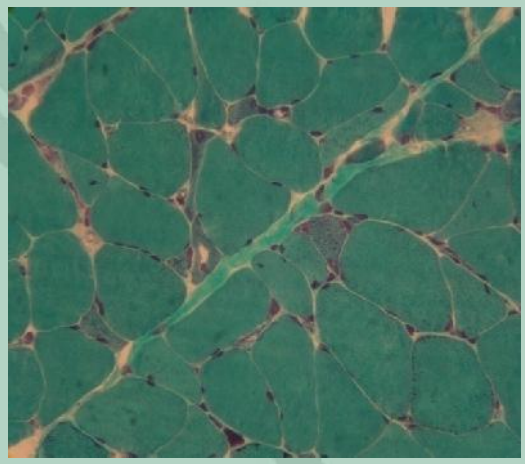
Estatinas:

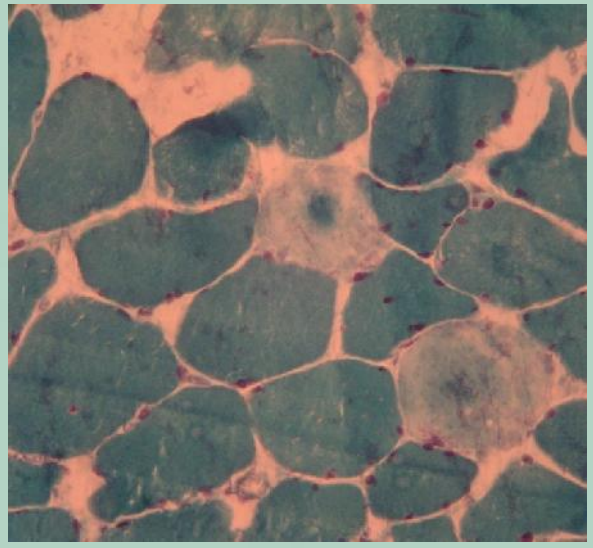
- Hidrofília: pravas-, rosuvas-
- Lipofília: lovas-, simvas-, fluvas-, atorvas-, Cerivas- (STOP 2001)
- Interacciones:
  - Inhibidores proteasa
  - Macrólidos, antifúngicos
  - CyA
  - Amiodarona, diltiazem
  - Gemfibrozilo, fibratos, niacina

ESTATINAS Y MÚSCULO

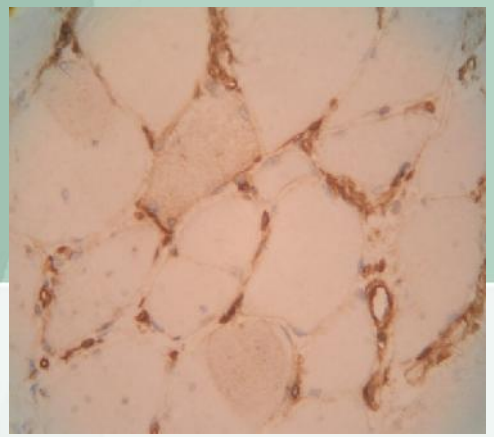


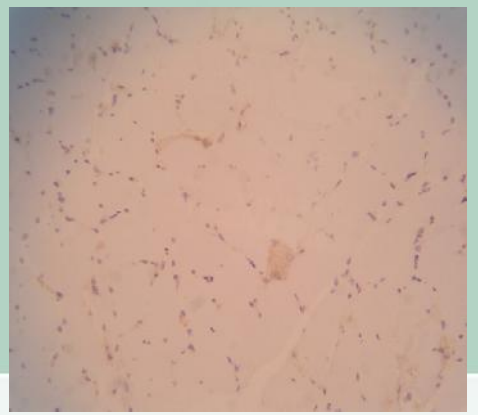
Inflamación
-macrofagia
Clase I CHM +





Necrosis coagulativa
Clase I CHM neg.

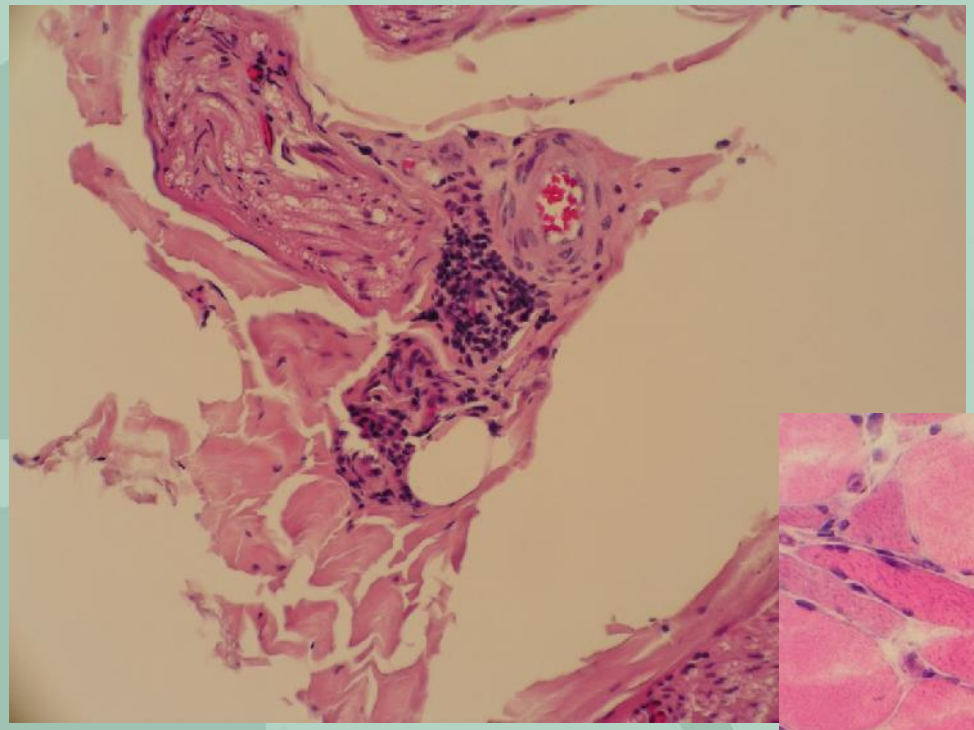


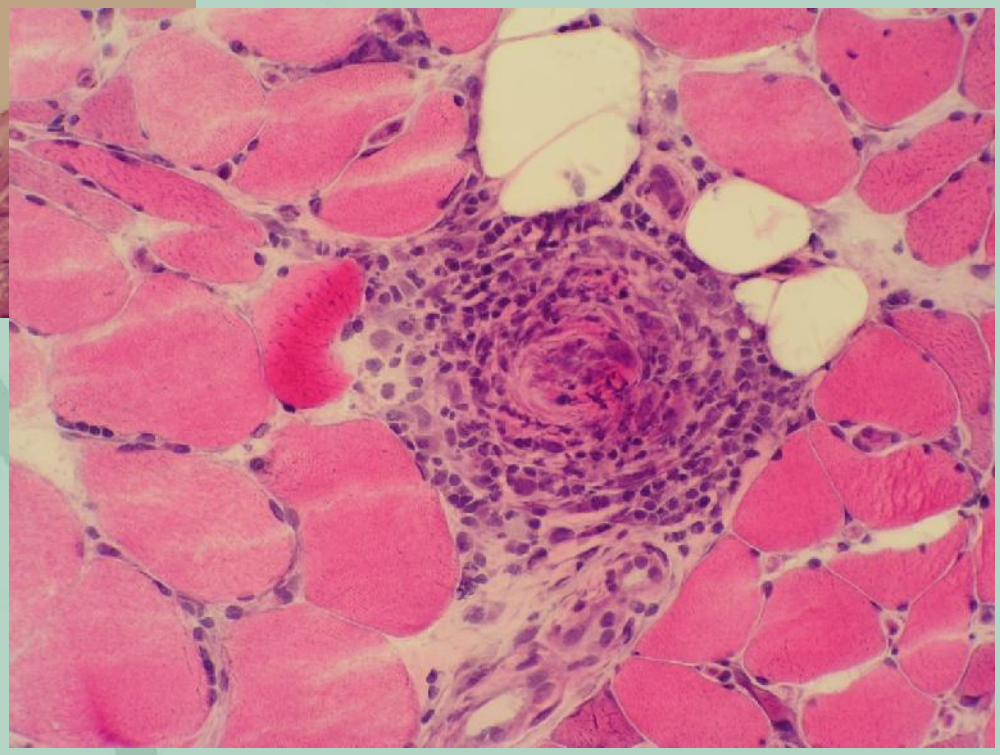


CLÍNIC
BARCELONA
Hospital Universitari

Estudio ENG y sospecha de VS

- Enero 2002 - Marzo 2012
- 116 bx de músculo y nervio (VS)
- Hallazgos en ENG:
  - Multineuritis: 42%
  - Polineuritis: 31%
  - Mononeuritis: 16%
- 40 casos + (entre ambas bx´s) (35%)
- Ningún caso de VS con ENG normal

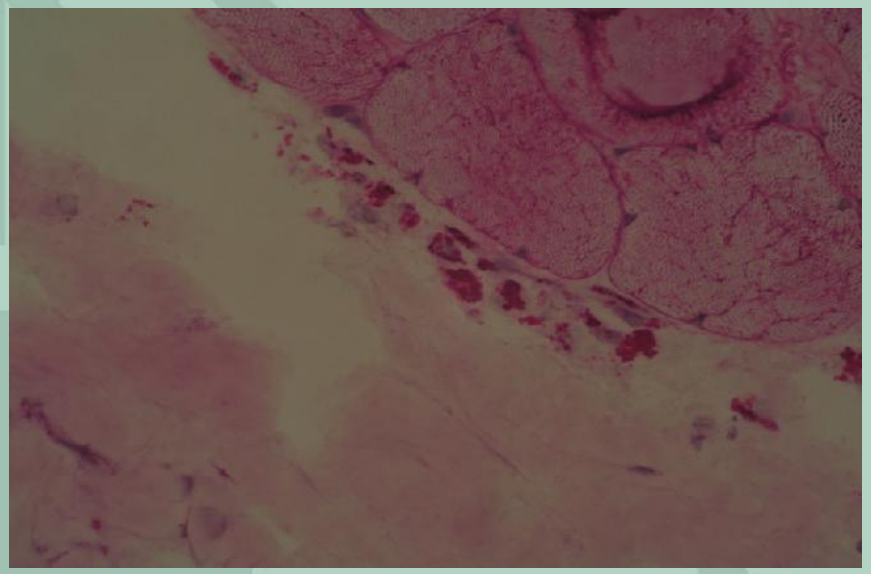




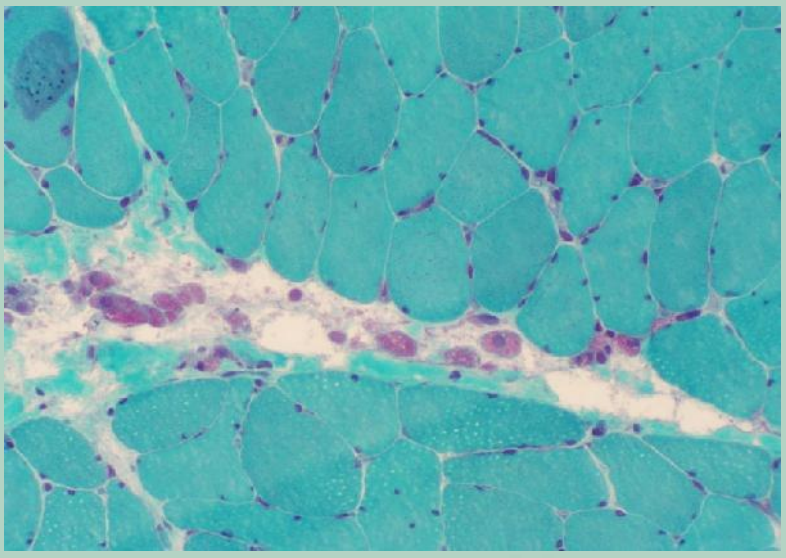
UNIVERSITAT DE BARCELONA

CLÍNIC BARCELONA Hospital Universitari

Enfermedad de WHIPPLE

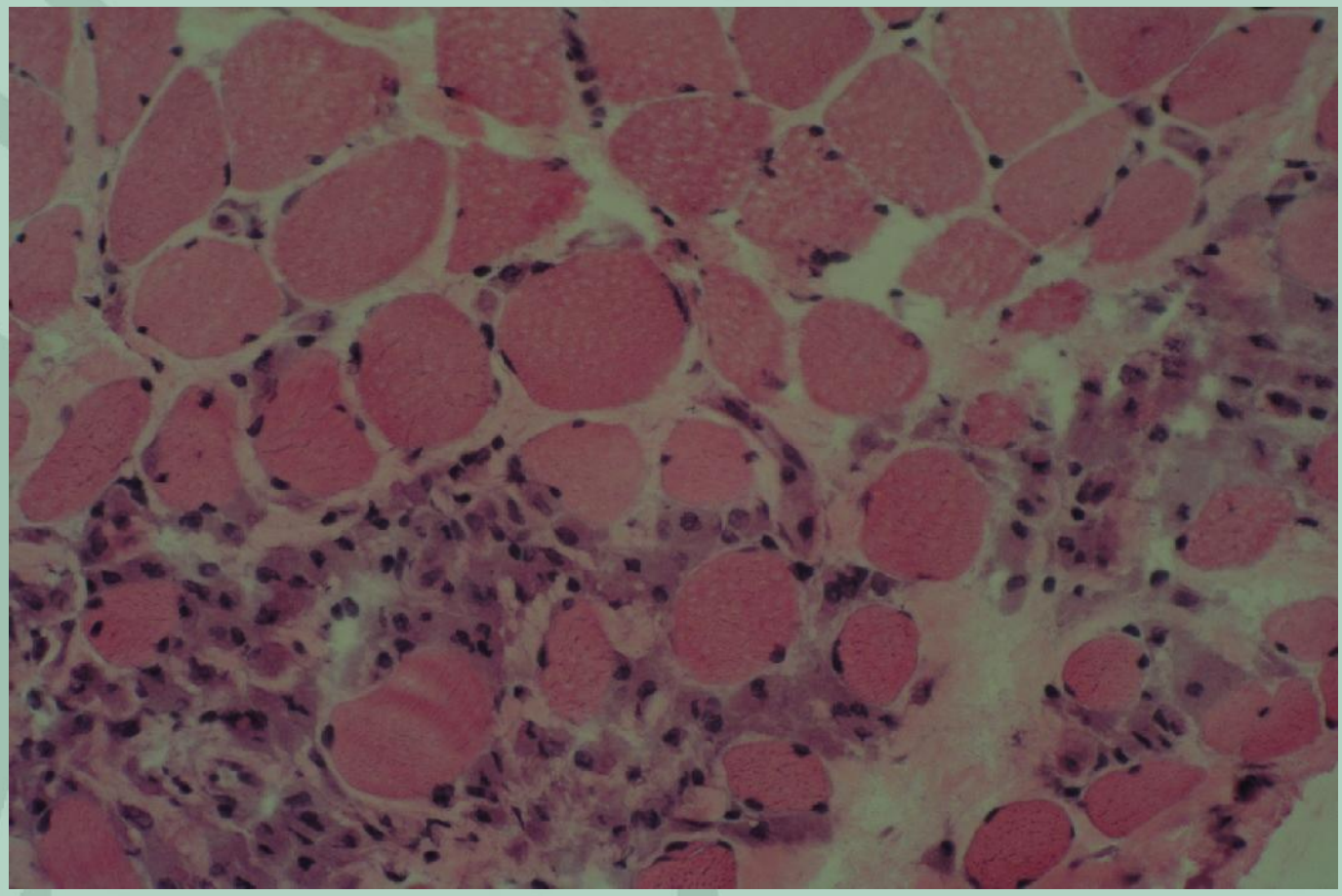


Macrófagos PAS +



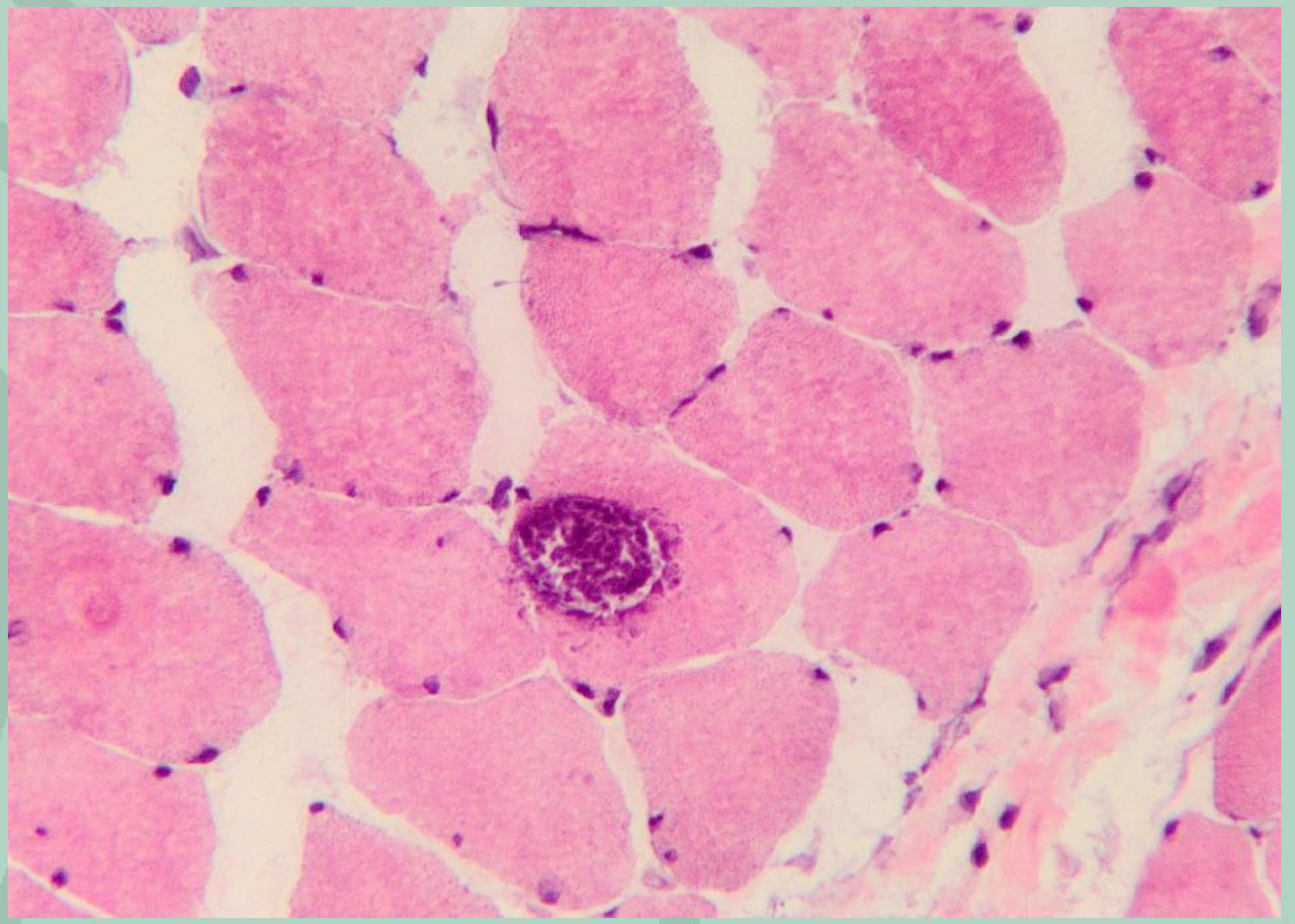
Macrófagos perimisiales

Histiocitos / Erdheim-Chester

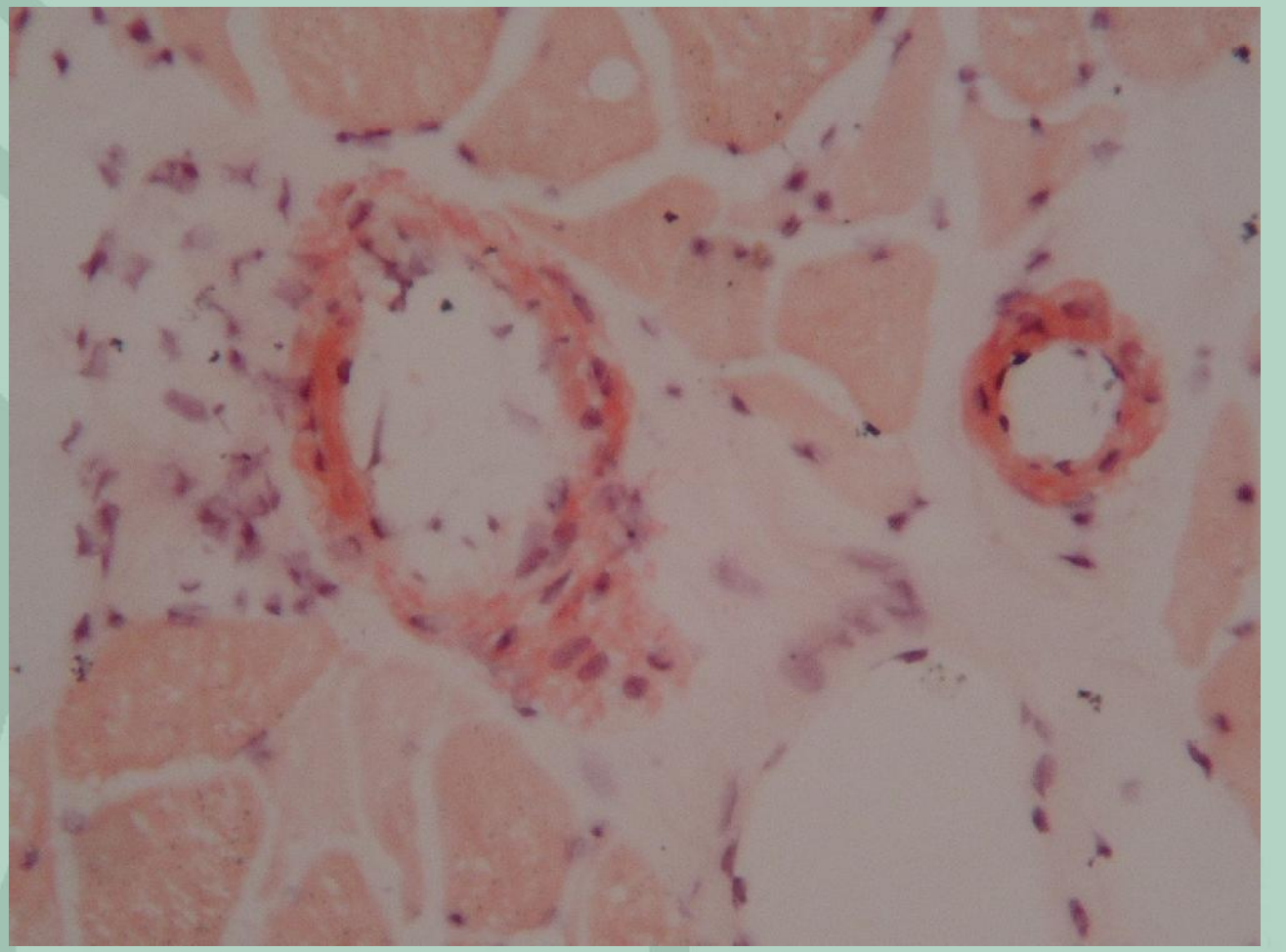


CLÍNIC
BARCELONA
Hospital Universitari

Sarcocystis

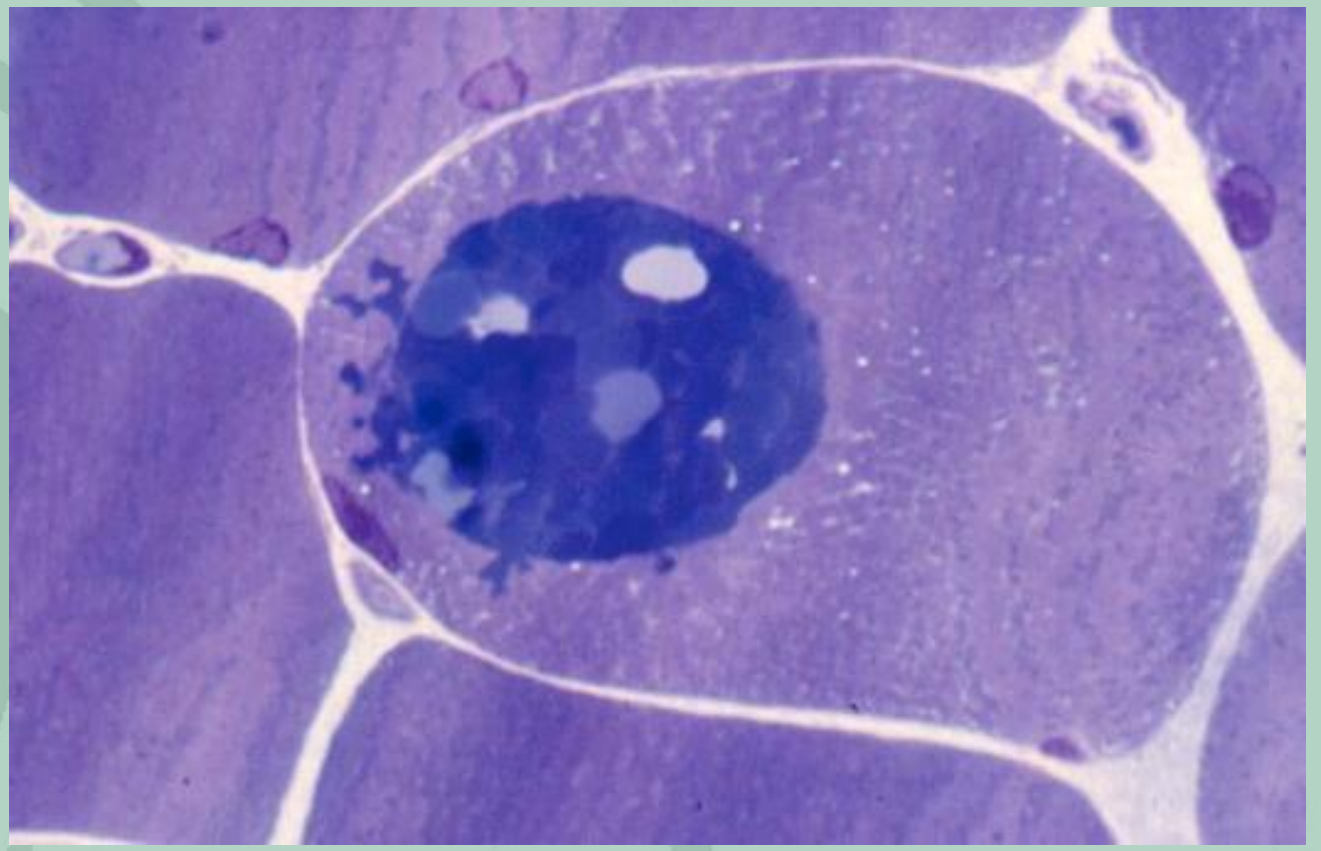


Amiloidosis



CLÍNIC
BARCELONA
Hospital Universitari

Plasmodium falciparum



CONCLUSIONES

- **Hay “mundo” (miopatías) más allá de las miositis**
- **Aplicar los principios de la Medicina (historia, expl. Física y expl. complementarias)**
- **Las exploraciones complementarias son un “complemento”…**
- **Cuando se indica una biopsia muscular debe procesarse en tejido congelado y siguiendo una sistemática de trabajo**
- **La bx de músculo y nervio es de gran utilidad en el diagnóstico de VS (en contexto clínico adecuado)**

- **ERRORES FRECUENTES:**
  - **Asociar elevación de CK a miopatía (también neuropatías!!!)**
  - **Ausencia de correlación exacta clínica-CK**
  - **No pretender normalización estricta de CK en miositis**

CLÍNIC
BARCELONA
Hospital Universitari

CLÍNIC
BARCELONA
Hospital Universitari

CLÍNIC
BARCELONA
Hospital Universitari

CLÍNIC
BARCELONA
Hospital Universitari

CLÍNIC
BARCELONA
Hospital Universitari

CLÍNIC
BARCELONA
Hospital Universitari

CLÍNIC
BARCELONA
Hospital Universitari

CLÍNIC
BARCELONA
Hospital Universitari

CLÍNIC
BARCELONA
Hospital Universitari

CLÍNIC
BARCELONA
Hospital Universitari

CLÍNIC
BARCELONA
Hospital Universitari

CLÍNIC
BARCELONA
Hospital Universitari

CLÍNIC
BARCELONA
Hospital Universitari

CLÍNIC
BARCELONA
Hospital Universitari

CLÍNIC
BARCELONA
Hospital Universitari

CLÍNIC
BARCELONA
Hospital Universitari