

CASO CLÍNICO/CASE REPORT

Miopatia Necrotizante Imuno-Mediada: A Propósito de um Caso Clínico

Immune-Mediated Necrotizing Myopathy: A Case Report

Silva A^{1,*}; Vieira D¹; Rebelo O¹; Geraldo A¹

1-Serviço de Neurologia, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra / Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, Coimbra, Portugal.

Resumo

Introdução: A miopatia necrotizante imuno-mediada (MNIM) é um tipo de miopatia auto-imune pouco frequente, que se distingue pela presença de necrose das fibras musculares, e pela associação a determinados auto-anticorpos.

Caso Clínico: Homem de 62 anos que apresenta desde há 3 meses quadro progressivo de fraqueza muscular dos membros inferiores, e posteriormente dos superiores, de predomínio proximal, marcha miopática, disfagia, astenia generalizada e perda ponderal. O estudo complementar foi sugestivo de patologia muscular, tendo sido excluídas causas infecciosas, tóxicas ou associadas a doenças sistémicas. A biopsia muscular foi crucial para o diagnóstico definitivo de MNIM, tendo a pesquisa de anticorpos anti-SRP e anti-HMGCR sido negativa. O doente mantém o seguimento e estudo para despiste de possível neoplasia oculta.

Discussão: Apesar de rara, a MNIM é um diagnóstico a ter em consideração na presença de um quadro clínico sugestivo, dada a possibilidade da existência de patologias concomitantes associadas e início de tratamento precoce.

Abstract

Introduction: Immune-mediated necrotizing myopathy (IMNM) is a rare cause of autoimmune myopathy which is characterized by necrosis of muscle fiber, and association with specific autoantibodies.

Case Report: A 62-year-old man presents progressive weakness in lower limbs, and then in the upper limbs, a myopathic gait, dysphagia, asthenia and weight loss for 3 months. Investigation suggested muscle disease, and secondary causes including infectious, toxic and systemic disease were excluded. Muscle biopsy was crucial for the diagnosis of IMNM; anti-SRP and anti-HMGCR were both negative. Patient maintains follow-up and investigation to search for a possible occult neoplasia.

Discussion: Although infrequent, IMNM is a diagnosis to consider in a patient with a suggestive symptomatology, given the possibility of concomitant associated conditions and initiating early treatment.

Informações/Informations:

Caso Clínico, publicado em Sinapse, Volume 20, Número 1, janeiro-março 2020. Versão eletrónica em www.sinapse.pt
Case Report, published in Sinapse, Volume 20, Number 1, January-March 2020. Electronic version in www.sinapse.pt
 © Autor (es) (ou seu (s) empregador (es)) 2020. Reutilização permitida de acordo com CC BY-NC. Nenhuma reutilização comercial.
 © Author(s) (or their employer(s)) 2020. Re-use permitted under CC BY-NC. No commercial re-use.

Palavras-chave:

Doenças Autoimunes;
 Miosite;
 Músculo Esquelético;
 Necrose.

Keywords:

Autoimmune Diseases;
 Muscle, Skeletal;
 Myositis;
 Necrosis.

*Autor Correspondente / Corresponding Author:

Alexandra Silva
 Serviço de Neurologia
 Centro Hospitalar e
 Universitário de Coimbra
 Praceta Prof. Mota Pinto,
 3004-561 Coimbra, Portugal
malexandradsilva@gmail.com

Recebido / Received: 2019-06-23

Aceite / Accepted: 2020-01-06

Publicado / Published: 2020-06-30

DOI: 10.46531/sinapse/
 CC/190014/2020

Introdução

As miopatias inflamatórias são um grupo heterogêneo de doenças auto-imunes raras, que se caracterizam pela existência de fraqueza muscular, elevação das enzimas musculares, presença de auto-anticorpos e de aspetos inflamatórios na biópsia muscular. Estima-se que tenham uma prevalência de 9-14 casos por 100 000 pessoas.¹ O conhecimento acerca deste grupo de doenças tem vindo a progredir nos últimos anos. Assim, as miopatias inflamatórias foram melhor caracterizadas e encontram-se subdivididas nos subtipos: miopatia com corpos de inclusão, dermatomiosite, polimiosite e miopatia necrotizante imuno-mediada (MNIM).²

Deste grupo, a MNIM representa 20% - 30% dos casos, sendo que a idade média de início se encontra entre os 40 e os 60 anos.³ Distingue-se das demais miopatias inflamatórias pela existência de necrose das fibras musculares associada a um infiltrado inflamatório escasso. Apresenta uma importante associação com neoplasias e, em alguns casos, há uma história prévia de exposição a estatinas.

Foram descritos dois auto-anticorpos associados à MNIM: anti-SRP (*signal recognition particle*) e anti-HMGCR (*hidroxi-3-metilglutaril-CoA reductase*) e o seu papel na patogénese da doença ainda é objeto de estudo.²

Caso Clínico

Apresentamos um caso de um homem de 62 anos de idade, previamente saudável, que recorreu à consulta de Neurologia em Junho de 2018. Apresentava um quadro insidioso, com evolução progressiva desde há 3 meses, de fraqueza muscular dos membros inferiores, associada a dificuldade na marcha, com progressão para os membros superiores, sem noção de alteração da sensibilidade ou dor. Referia disfagia tanto para sólidos como para líquidos, astenia generalizada e perda ponderal (5 kg no intervalo de 1 mês). Não apresentava antecedentes pessoais relevantes e estava medicado com pantoprazol e trazodona.

Ao exame neurológico salientava-se uma tetraparésia flácida simétrica, de predomínio proximal (grau 3 na abdução dos braços e na flexão das coxas), reflexos miotáticos presentes e simétricos, e uma marcha com padrão miopático. Sem alterações das sensibilidades, fasciculações, ou sinais de fadigabilidade musculoesquelética.

O estudo analítico revelou elevação da creatina cinase (CK) 6488 U/L (N<171) e das enzimas musculares

[aldolase 148 U/L (N<7,6) e mioglobina 3582 ng/mL (N 16-96)], assim como da lactato desidrogenase 773 U/L (N<248) e das transaminases hepáticas [ALT 182 U/L (N<45); AST 287 U/L (N<35)]. As serologias infecciosas, doseamentos hormonais, vitamínicos e o estudo da autoimunidade foram normais, incluindo os anticorpos associados a miosites (**Tabela 1**). A electroforese das proteínas e imunofixação não apresentavam alterações. Os marcadores tumorais encontravam-se negativos (CEA, alfafetoproteína, PSA, CA 19,9, CYFRA 21,1), à excepção do CA 72,4 133 U/mL (< 6,7), neuroenolase específica 20 ng/mL (<15,0) e cromogranina A 232,8 ng/mL (< 85,0).

Tabela 1. Estudo analítico

Serologias	
VIH, VDRL, borrelia, toxoplasma	Negativo
IGRA	Negativo
Hormonologia e vitaminas	
TSH, T4 Livre, anticorpos anti-tiroideus, TRABS	Normal
ACTH, cortisol	Normal
Paratormona	Normal
Vitamina D, ácido fólico e vitamina B12	Normal
Autoimunidade	
Anticorpos antinucleares	Padrão granular fino denso (1:640)
Anti ds-DNA	Negativo
Anti-SSA60, SSB, Sm, RNP, Scl70, JO1	Negativos
Anti-C-ANCA e P-ANCA	Negativos
Anticorpos associados a miosites	Negativos
Anti-CCP	Negativo
Anticorpos antineuronais	Negativos
Anti-cardiolipinas IgM e IgG	Negativos
Anti-factor intrínseco e células parietais gástricas	Negativos
Anticorpo 3-hidroxi,3-metilglutarilcoenzima A reductase (HMGCR)	Negativo
SSA52, OJ, EJ, PL-12, PL-7, SRP, Jo1, PM-Scl75, PM-Scl-100, Ku, SAE1, NXP2, MDA5, TIF1, Mi-2	Negativos

O electromiograma revelou sinais de lesão da fibra muscular.

A ressonância magnética ponderada em T2 dos membros superiores e inferiores proximais demonstrou hipersinal nos músculos curto adutor e obturador exter-

no bilateral, rectos femorais, trapézios, subescapulares e infra-espinhosos, traduzindo áreas de edema (**Fig. 1**).

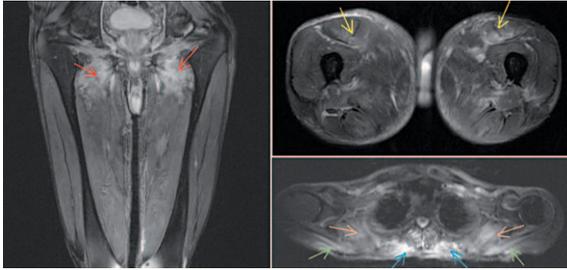


Figura 1. Ressonância magnética (RM) dos membros inferiores – Área de hipersinal em T2 nos músculos curto adutor e obturador externo bilateral (setas vermelhas) rectos femorais (setas amarelas), trapézios (setas azuis), subescapulares (setas laranja) e infra-espinhosos (setas verdes), traduzindo áreas de edema.

Foi efetuada biópsia muscular no músculo quadríceps, que mostrou fibras musculares necróticas e em regeneração assim como infiltrado inflamatório escasso, compatível com miopatia necrotizante imuno-mediada. A marcação para o complexo *major* de histocompatibilidade (MHC-I) revelou uma grande expressão nas fibras necróticas e menor expressão nas fibras não necróticas. (**Fig.s 2. A, B, C**).

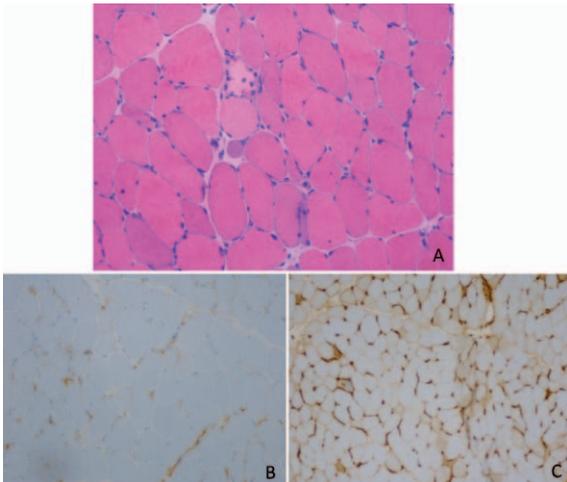


Figura 2. Estudo anatomopatológico do músculo. A (H&E) - Fibras musculares necróticas e em regeneração com infiltrado inflamatório escasso; B (marcação para complemento C5b-9) - Deposição de complexo de ataque à membrana (MAC) no sarcolema de fibras não-necróticas; C (marcação para MHC-I) - Expressão do complexo *major* de histocompatibilidade MHC-I com grande expressão nas fibras necróticas e menor expressão nas fibras não necróticas.

A pesquisa dos auto-anticorpos anti-SRP e anti-HMGCR revelou-se negativa.

Foi realizado estudo para despiste de neoplasia oculta, incluindo a pesquisa de sangue oculto nas fezes, en-

dosopia digestiva alta, tomografia computadorizada (TC) toraco-abdominal e PET com 18F-FDG (doente não deu o consentimento para colonoscopia), não tendo revelado alterações.

O doente iniciou tratamento com prednisolona 60 mg id e micofenolato de mofetil 1000 mg 2 id, verificando-se melhoria progressiva do défice de força e da fadiga. Posteriormente foi reduzida a dose de corticoíde.

Em consulta, 6 meses depois, objetivou-se melhoria global da força muscular, apresentando apenas um discreto défice de força muscular na abdução do polegar, grau 4. Manteve-se terapêutica com micofenolato de mofetil 1000 mg 2 id e foi reduzida a dose de prednisolona para 40/5 mg (dias alternados).

Discussão

A MNIM faz parte do grupo das miopatias inflamatórias idiopáticas às quais pertencem também a polimiosite, dermatomiosite e a miosite por corpos de inclusão.

Foram descritas variações étnicas na prevalência e severidade da MNIM. Os nativos Afro-Americanos apresentam-se geralmente com formas de doença mais severa.^{4,5} O desenvolvimento da MNIM com anticorpos anti-HMGCR+ após a exposição a estatinas parece menos frequente na população asiática, quando comparada com caucasianos.^{4,6,7}

O diagnóstico desta patologia tem por base o quadro clínico, a elevação das enzimas musculares, a presença de auto-anticorpos e alterações específicas na biópsia muscular. Os autoanticorpos anti-SRP e anti-HMGCR estão presentes em apenas 10% dos doentes. O anticorpo anti-SRP está presente em 5% dos doentes, sendo mais frequente nos mais jovens (~40 anos) e clinicamente associa-se a um atingimento muscular mais grave, com menor resposta à terapêutica.¹ A enzima HMGCR participa na biossíntese de colesterol e a presença do anticorpo anti-HMGCR associa-se à exposição a estatinas, estimando-se que cerca de metade a dois terços dos casos de MNIM anti-HMGCR+ tenham história prévia de exposição a estes fármacos.¹ Neste caso, não foram detectados nenhum destes anticorpos no soro, o que ainda assim permite fazer o diagnóstico desta doença, atendendo à presença de um quadro clínico e estudo complementar compatíveis.

Há autores que defendem que na presença de um quadro clínico sugestivo com anti-SRP+ ou anti-HMGCR+, a biópsia muscular não é necessária para confir-

mar o diagnóstico.³ Ainda não foram sistematizados os efeitos da imunossupressão a nível histológico, no que toca à comparação de amostras de músculo no pré e pós tratamento, no entanto, parece que os doentes apresentam alterações histopatológicas apesar de se encontrarem já em tratamento na altura da biópsia.⁸ Os achados do EMG são tipicamente os de uma miopatia com sinais de irritabilidade da membrana,⁹⁻¹² mas estes achados não fazem a distinção entre a MNIM e os outros subtipos de miopatias inflamatórias. Foram também descritas descargas miotónicas e pseudomiótónicas, que parecem ser muito mais frequentes nos casos de doentes expostos a estatinas.¹³

A MNIM associa-se frequentemente a outras patologias, sendo as mais frequentes as neoplasias e as doenças do tecido conjuntivo. A neoplasia síncrona com o diagnóstico de miopatia pode ocorrer desde 3 anos antes até 3 anos após o diagnóstico de miopatia. Não existe um tipo específico de neoplasia com maior associação a esta miopatia.¹⁴ Este risco é maior nos casos em que o doente é seronegativo, como é o caso do doente apresentado.

Apesar da elevação de alguns marcadores tumorais, o estudo para despiste de neoplasia oculta não revelou qualquer alteração. O doente mantém vigilância regular de sinais e sintomas que possam estar relacionados com possíveis neoplasias.

O tratamento de indução da MNIM consiste em corticoterapia oral 1 mg/kg/dia associada a um agente imunossupressor (entre os mais utilizados, o metotrexato ou o rituximab). Como tratamento de manutenção está recomendado reduzir os corticosteróides para a mínima dose eficaz e manter o imunossupressor durante pelo menos 2 anos de doença bem controlada.¹⁴ Este doente iniciou terapêutica com prednisolona e micofenolato de mofetil, com melhoria significativa dos défices. Tratando-se de uma patologia com possível benefício clínico com o tratamento, como ocorreu neste caso, esta deve ser sempre equacionada perante um quadro de uma miopatia.

No entanto, é de salientar que a fraqueza muscular se pode manter mesmo com o uso de terapêutica imunossupressora intensiva.¹⁵ Cerca de metade dos doentes com anticorpos anti-SRP/anti-HMGCR mantêm fraqueza muscular após 2 anos de tratamento.^{14,16} A fraqueza muscular é mais comum nos doentes com anticorpos anti-HMGCR positivos e com envolvimento

do tecido conjuntivo, especificamente do perimísio, sugerindo que a lesão muscular é um fator determinante para o défice de força.¹⁷ Os doentes mais jovens com anticorpos anti-HMGCR e anti-SRP positivos parecem ter um pior prognóstico.^{4,5,18}

Apesar de rara, a MNIM é um diagnóstico a ter em consideração na presença de um quadro clínico de miopatia, uma vez que o seu correto diagnóstico e tratamento, e a vigilância de possíveis patologias concomitantes modificam o prognóstico do doente. ■

Responsabilidades Éticas

Conflitos de Interesse: Os autores declaram a inexistência de conflitos de interesse na realização do presente trabalho.

Fontes de Financiamento: Não existiram fontes externas de financiamento para a realização deste artigo.

Confidencialidade dos Dados: Os autores declaram ter seguido os protocolos da sua instituição acerca da publicação dos dados dos doentes.

Consentimento: Consentimento do doente para publicação obtido.

Proveniência e Revisão por Pares: Não comissionado; revisão externa por pares.

Ethical Disclosures

Conflicts of Interest: The authors have no conflicts of interest to declare.

Financing Support: This work has not received any contribution, grant or scholarship.

Confidentiality of Data: The authors declare that they have followed the protocols of their work center on the publication of data from patients.

Patient Consent: Consent for publication was obtained.

Provenance and Peer Review: Not commissioned; externally peer reviewed.

Referências

1. Pinal-Fernandez I, Casal-Dominguez M, Mammen AL. Immune-mediated necrotizing myopathy. *Curr Rheumatol Rep.* 2018;20:21. doi: 10.1007/s11926-018-0732-6.
2. Day JA, Limaye V. Immune-mediated necrotizing myopathy: A critical review of current concepts. *Semin Arthritis Rheum.* 2019;49:420-9. doi: 10.1016/j.semarthrit.2019.04.002.
3. Allenbach Y, Benveniste O. Peculiar clinicopathological features of immune-mediated necrotizing myopathies. *Curr Opin Rheumatol.* 2018;30:655-63. doi: 10.1097/BOR.0000000000000547.
4. Tiniakou E, Pinal-Fernandez I, Lloyd TE, Albayda J, Paik J, Werner JL, et al. More severe disease and slower recovery in younger patients with anti-3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A reductase-associated autoimmune myopathy. *Rheumatology.* 2017;56:787-94. doi: 10.1093/rheumatology/kew470.
5. Pinal-Fernandez I, Parks C, Werner JL, Albayda J, Paik J, Danoff SK, et al. Longitudinal Course of Disease in a Large Cohort of Myositis Patients With Autoantibodies Recognizing the Signal Recognition Particle. *Arthritis Care Res.* 2017;69:263-70. doi: 10.1002/acr.22920.
6. Watanabe Y, Uruha A, Suzuki S, Nakahara J, Hamanaka K, Takayama K, et al. Clinical features and prognosis in anti-SRP and anti-HMGCR necrotizing myopathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2016;87:1038-44. doi: 10.1136/jnnp-2016-313166.
7. Allenbach Y, Drouot L, Rigolet A, Charuel JL, Jouen F, Rome-

- ro NB, et al. Anti-HMGCR autoantibodies in European patients with autoimmune necrotizing myopathies: inconstant exposure to statin. *Medicine*. 2014;93:150-7. doi: 10.1097/MD.0000000000000028.
8. Chung T, Christopher-Stine L, Paik JJ, Corse A, Mammen AL. The composition of cellular infiltrates in anti-HMG-CoA reductase-associated myopathy. *Muscle Nerve*. 2015;52:189-95. doi: 10.1002/mus.24642.
 9. Day J, Patel S, Limaye V. The role of magnetic resonance imaging techniques in evaluation and management of the idiopathic inflammatory myopathies. *Semin Arthritis Rheum*. 2017;46:642-9. doi: 10.1016/j.semarthrit.2016.11.001.
 10. Van De Vlekkert J, Maas M, Hoogendijk JE, De Visser M, Van Schaik IN. Combining MRI and muscle biopsy improves diagnostic accuracy in subacute-onset idiopathic inflammatory myopathy. *Muscle Nerve*. 2015;51:253-8. doi: 10.1002/mus.24307.
 11. Christopher-Stine L, Casciola-Rosen LA, Hong G, Chung T, Corse AM, Mammen AL. A novel autoantibody recognizing 200-kd and 100-kd proteins is associated with an immune-mediated necrotizing myopathy. *Arthritis Rheum*. 2010;62:2757-66. doi: 10.1002/art.27572.
 12. Mammen AL, Chung T, Christopher-Stine L, Rosen P, Rosen A, Doering KR, et al. Autoantibodies against 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A reductase in patients with statin-associated autoimmune myopathy. *Arthritis Rheum*. 2011;63:713-21. doi: 10.1002/art.30156.
 13. Kassardjian CD, Lennon VA, Alfugham NB, Mahler M, Milone M. Clinical features and treatment outcomes of necrotizing autoimmune myopathy. *JAMA Neurol*. 2015;72:996-1003. doi: 10.1001/jamaneurol.2015.1207.
 14. Allenbach Y, Keraen J, Bouvier AM, Jooste V, Champiaux N, Hervier B, et al. High risk of cancer in autoimmune necrotizing myopathies: usefulness of myositis specific antibody. *Brain*. 2016;139:2131-5. doi: 10.1093/brain/aww054.
 15. Suzuki S, Nishikawa A, Kuwana M, Nishimura H, Watanabe Y, Nakahara J, et al. Inflammatory myopathy with anti-signal recognition particle antibodies: case series of 100 patients. *Orphanet J Rare Dis*. 2015;10:61. doi: 10.1186/s13023-015-0277-y.
 16. Suzuki S, Hayashi YK, Kuwana M, Tsuburaya R, Suzuki N, Nishino I. Myopathy associated with antibodies to signal recognition particle: disease progression and neurological outcome. *Arch Neurol*. 2012;69:728-32. doi: 10.1001/archneurol.2011.1728.
 17. Alshehri A, Choksi R, Bucelli R, Pestronk A. Myopathy with anti-HMGCR antibodies: Perimysium and myofiber pathology. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2015;2:e124. doi: 10.1212/NXI.0000000000000124.
 18. Ge Y, Lu X, Peng Q, Shu X, Wang G. Clinical characteristics of anti-3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme a reductase antibodies in Chinese patients with idiopathic inflammatory myopathies. *PLoS One*. 2015;10:e0141616. doi: 10.1371/journal.pone.0141616.