

INFECCIÓN POR COVID-19 COMO FACTOR DESENCADENANTE DE POLIMIOSITIS

REVISTA ARGENTINA DE MEDICINA

ISSN 2618-4311

Buenos Aires

Aguilar NM, Acosta RE, Illarietti C y col. Infección por covid-19 como factor desencadenante de polimiositis. *Rev Arg Med* 2022;10(3):208-12

ARK CAICYT: <http://id.caicyt.gov.ar/ark:/s26184311/rizx7rxy3>

Recibido: 11 de abril de 2022.

Aceptado: 20 de mayo de 2022.

¹ Médico residente del servicio de Clínica Médica, Hospital Julio C. Perrando, Resistencia, Chaco, Argentina.

² Médico residente del servicio de Clínica Médica, Hospital Julio C. Perrando, Resistencia, Chaco.

³ Jefe del servicio de Clínica Médica, Hospital Julio C. Perrando, Resistencia, Chaco.

⁴ Médica de sala de internación de Clínica Médica, Hospital Julio C. Perrando, Resistencia, Chaco.

⁵ Jefe de residentes de Clínica Médica, Hospital Julio C. Perrando, Resistencia, Chaco.

Informe de caso presentado en el XXIX congreso Nacional de Medicina.

COVID-19 INFECTION AS A TRIGGERING FACTOR FOR POLYMYOSITIS

Nadia M. Aguilar,¹ Romina E. Acosta,² Cecilia Illarietti,³ María D. Quiroz,⁴ Valeria Y. B. Paz⁵

RESUMEN

Las miopatías inflamatorias constituyen un grupo de enfermedades que se caracterizan por afectar la musculatura estriada y por su naturaleza inflamatoria. Las enfermedades de origen autoinmune son genéticamente susceptibles a desencadenarse por infecciones virales debido a la modificación postraduccional de péptidos, el mimetismo molecular que activa las células T. Se presenta el caso de un paciente masculino de 65 años con antecedente de infección por covid-19, que comienza con mialgias y debilidad muscular progresiva de los cuatro miembros, disfagia y pérdida de peso. Presenta estudios complementarios compatibles con miositis y anticuerpos de autoinmunidad positivos. Se infiere que el cuadro es una polimiositis autoinmune; recibe tratamiento inmunosupresor y evoluciona con mejoría de la fuerza muscular. Si bien hay evidencia de que en más del 10% de los pacientes infectados con covid-19 aparecen síntomas miopáticos, nuestro paciente presentó anticuerpos de autoinmunidad, lo que junto con la buena evolución clínica posterior al tratamiento nos permite asumir que la polimiositis fue desencadenada por infección por covid-19.

PALABRAS CLAVE. Covid-19, miositis, polimiositis, autoinmunidad, anticuerpos.

ABSTRACT.

Inflammatory myopathies constitute a group of diseases typically affecting the striated muscles and having inflammatory nature. Autoimmune diseases are genetically susceptible to being triggered by viral infections due to the post-translational modification of peptides, the molecular mimicry that activates T cells. The case of a 65-year-old male patient is presented, with a history of covid-19 infection beginning with myalgia and progressive muscle weakness of his four limbs, dysphagia and weight loss. The patient has complementary studies compatible with myositis and positive autoimmune antibodies. The condition is assumed as autoimmune polymyositis; he receives immunosuppressive treatment, evolving with improvement of muscle strength. Although there is evidence that more than 10% of patients infected with covid-19 develop myopathic symptoms, our patient presented autoimmune antibodies, which, together with the good clinical evolution after treatment, allows us to assume that polymyositis was triggered by covid-19 infection.

KEY WORDS. Covid-19, myositis, polymyositis, autoimmunity, antibodies.

Los autores manifiestan no poseer conflictos de intereses.

AUTORA PARA CORRESPONDENCIA

Nadia María Aguilar. Catamarca 566
 Dto. 4, Corrientes Capital. Tel: (+54)
 379-154002969. Correo electrónico:
nadimariaaguilar@gmail.com

Introducción

Las miopatías inflamatorias (MI) constituyen un grupo de enfermedades que se caracterizan por afectar preferentemente la musculatura estriada y por su naturaleza inflamatoria (1). Bajo este concepto se agrupan fundamentalmente tres entidades: la dermatomiositis (DM); la polimiositis (PM), que agrupa diversos trastornos que presentan inflamación muscular y se consideran un diagnóstico de exclusión; y la miositis con cuerpos de inclusión (1-5). Cada subconjunto tiene características clínicas, patogénesis, respuesta a las terapias y pronósticos diferentes que requieren una correlación clínico-patológica cuidadosa para un diagnóstico correcto y la distinción de los imitadores de la enfermedad (2).

La DM y la PM se consideran enfermedades sistémicas ya que, aunque el principal órgano diana es el músculo estriado, con frecuencia se ven afectadas otras estructuras, como la piel o el sistema articular. También los órganos internos, en especial el pulmón, forma parte del espectro clínico de estas enfermedades (3).

La PM tiene una incidencia estimada de 4 casos por millón de personas por año, por lo que se considera una entidad rara (3). La edad de presentación de estas dos enfermedades tiene una distribución bimodal, con picos en menores de 15 años y entre los 45 y 54 años; sin embargo, la PM muy raramente afecta a niños y aparece principalmente después de los 20 años (2). Las mujeres son más propensas a padecer esta enfermedad, con un predominio mujer a hombre de aproximadamente 2:1. A su vez, esta patología es más común en la raza negra que en la blanca (2-7).

Es importante resaltar que los pacientes adultos con DM y PM tienen un mayor riesgo de neoplasias malignas en comparación con la población general; este riesgo es del triple en pacientes con DM (13,8%) respecto de aquellos con PM (6,2%). El cáncer puede aparecer antes, durante o después del inicio de la miositis. El carcinoma pulmonar y el nasofaríngeo son los más comunes, seguidos del cáncer de mama, de colon, de estómago, hepatobiliar y de ovario. Por este motivo, se recomienda realizar tamizaje para cáncer al momento del diagnóstico de PM y DM (1-8).

La forma de presentación más común de estas enfermedades es la debilidad muscular, que suele afectar de forma característica la musculatura esquelética proximal, es decir la cintura escapular y pelviana, lo que dificulta las actividades diarias (1-3).

La musculatura facial suele estar respetada. Los músculos flexores del cuello y la musculatura estriada de la orofaringe se ven afectados con frecuencia; estos últimos causan la disfagia que presentan los pacientes con miositis, que, en ocasiones, puede ser tan intensa que se manifieste por regurgitación nasal del contenido ali-

mentario durante la deglución y, ocasionalmente, favorecer la neumonía por broncoaspiración (1-7).

La musculatura respiratoria, sobre todo el diafragma, también puede verse afectada por la enfermedad. En la mayoría de los sujetos hay una insuficiencia ventilatoria leve o moderada que corre paralela al curso de la enfermedad y que suele mejorar con el tratamiento de base de la miositis. La disminución de los valores de $PI_{m\acute{a}x}$ y $PE_{m\acute{a}x}$ es característica de esta situación y puede repercutir en el valor de la capacidad vital forzada (CVF), lo que da una falsa impresión al interpretar los valores bajos de CVF como secundarios a neumonitis intersticial (1). La afección respiratoria más conocida en pacientes con DM y PM es la intersticial. Su instauración suele ser subaguda o crónica y los hallazgos clínicos a la exploración pueden detectar estertores crepitantes secos en velcro, característicos de la fibrosis pulmonar (1-4).

La etiopatogenia de las miopatías inflamatorias no es bien conocida. Se han postulado algunas teorías sobre la base de un agente externo físico, químico o infeccioso que actúa en un territorio de predisposición genética (1,2).

El diagnóstico de MI se basa en la combinación de la historia clínica, incluido el patrón de afectación muscular y el ritmo de progresión de la enfermedad, combinado con la determinación de las enzimas musculares séricas, los hallazgos de la biopsia muscular y, en ocasiones, los autoanticuerpos (3).

La principal enzima muscular sérica estudiada es la CK, que puede estar incrementada hasta 50 veces en la DM activa, y entre 5 y 50 veces en pacientes con PM activa. A veces estos valores pueden ser normales, particularmente en niños. Sin embargo, los valores de CK pueden usarse para el seguimiento, pero deben correlacionarse con la evolución clínica del paciente. Otras enzimas que pueden estar alteradas son aldolasa, aspartato aminotransferasa (AST), alanina aminotransferasa (ALT) y lactato deshidrogenasa (LDH).

La presencia de autoanticuerpos es una de las características de las enfermedades autoinmunitarias. En la DM y en la PM, más de la mitad de los pacientes presentan anticuerpos antinucleares positivos, y hasta un 20%, anticuerpos específicos o asociados a la miositis. Entre los anticuerpos que se reconocen en las MI tenemos dos grandes grupos; por un lado se encuentra el de los asociados a miositis, que incluyen anti-Ro; anti-La; anti-PMScI; antirribonucleoproteínas nucleares pequeñas (snRNPs) U1, U2, U4 / 6, U5 y U3; anti-Ku; anti-KJ; anti-Fer; anti-Mas; y anti-hPMS127,28. El anticuerpo PM-ScI se asocia típicamente con un síndrome de superposición y causa esclerosis sistémica con manifestaciones cutáneas mínimas y PM o DM. En el otro grupo se encuentran los anticuerpos específicos de miositis, los cuales están asociados a un menor riesgo de malignidad e incluyen anti-Jo-1 y anti-SRP (1,2).

La electromiografía con aguja muestra potenciales de unidades motoras miopáticas caracterizados por unidades polifásicas de baja amplitud, corta duración y actividad espontánea incrementada con fibrilaciones y ondas agudas positivas y descargas de complejo repetitivos. Los músculos paravertebrales muestran las características más prominentes en el examen electromiográfico, por lo cual se deberían incluir de manera rutinaria. Es de ayuda para guiar el diagnóstico diferenciar de enfermedades neuromusculares e identificar los músculos adecuados para la biopsia en el miembro contrario (2).

Puede usarse la resonancia magnética (RM) para identificar áreas de necrosis muscular, degeneración e inflamación; se caracteriza por el aumento de intensidad de señal en el protocolo STIR, que representa inflamación activa. Las imágenes en T1 son útiles para identificar atrofia y daño muscular crónico. Las imágenes en T2 muestran aumento de señal debido a la inflamación, mientras que en T1 el aumento de señal es producido por el reemplazo de grasa en los músculos atroficos en la enfermedad crónica (2).

La biopsia muscular identifica un infiltrado inflamatorio que, según su localización y distribución, contribuye decisivamente al diagnóstico (1,2,5,6).

La atrofia perifascicular por fenómenos de microisquemia y necrosis por disminución de los capilares musculares, junto a un infiltrado inflamatorio perivascular y perimisial con predominio de linfocitos T CD4+ y células B, es típica de la DM. Técnicas de inmunohistoquímica permiten identificar el complejo de ataque de membrana del complemento (C5b9) como la causa de esta destrucción capilar. Es característica la biopsia en los pacientes con DM. La biopsia muscular puede ser negativa ya que la afectación es parcheada y el uso previo de glucocorticoides durante al menos dos semanas puede minimizar los hallazgos patológicos. Algunos autores proponen que la práctica sistemática de una RM permitiría realizar la biopsia en los músculos previamente identificados como alterados (1).

Los hallazgos histopatológicos en la PM, como la infiltración linfocítica endomisial predominantemente por linfocitos T CD8+ y el fenómeno de invasión parcial, pueden observarse en otras miopatías, principalmente en las distrofias musculares y el deterioro cognitivo leve (MCI, su sigla en inglés). La expresión por parte de las fibras musculares no afectadas del complejo mayor de histocompatibilidad tipo I (MHC-I) apoya el diagnóstico de PM idiopática, aunque ocasionalmente puede observarse en las MCI y en alguna distrofia muscular, especialmente en las disferlinopatías. Todo ello ha llevado a cuestionar la individualización propia de la PM y la convierte en un diagnóstico por exclusión. Las vacuolas ribeteadas subsarcolémicas ricas en amiloide y puestas de manifiesto mediante la tinción de rojo Congo o de filamentos de amiloide en la microscopía electrónica permiten, junto

con el cuadro clínico característico, llegar al diagnóstico de MCI (1).

El tratamiento de las miopatías inflamatorias se basa en la administración de glucocorticoides e inmunosupresores, sin olvidar la terapia física o de rehabilitación, incluso en la fase aguda. Una tercera parte de los pacientes responde al tratamiento único con glucocorticoides, pero la mayoría precisa de la adición de un nuevo inmunosupresor. Entre estos, azatioprina en dosis de 1-2 mg/kg/día (1).

Caso clínico

Paciente de sexo masculino de 65 años de edad, hipertenso, con antecedente de infección por covid-19 en mayo, que refiere comenzar dos meses más tarde con mialgias y debilidad muscular en los cuatro miembros con predominio proximal y aumento progresivo de intensidad, que limita sus actividades, además de disfagia a líquidos y pérdida de peso (20 kg, aproximadamente).

Consulta por dificultad respiratoria, se realizan exámenes de laboratorio, que evidencian anemia moderada normocítica normocrómica, CPK 2025 UI/l, eritrosedimentación elevada (55 mm), transaminasemia con predominio de GOT (231 UI/l) y LDH de 774 U/l. Al examen físico presentaba fuerza muscular 2/5 en miembros inferiores y 3/5 en miembros superiores; debilidad de predominio proximal con reflejos osteotendinosos conservados; se realiza punción lumbar por sospecha de polineuropatía desmielinizante ascendente, con evidencia de proteínas de 0,15 g/l y glucemia de 63 mg/dl, y con recuento de cinco elementos, tinción de Gram y cultivo negativos, se

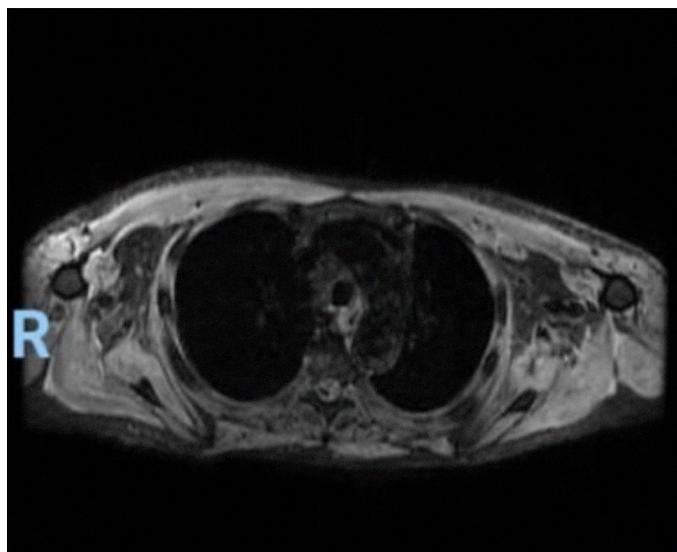


Figura 1. Resonancia con técnica STIR, corte axial de tórax donde se evidencia edema muscular con afectación perifascial e intramuscular de musculatura de la cintura escapular.

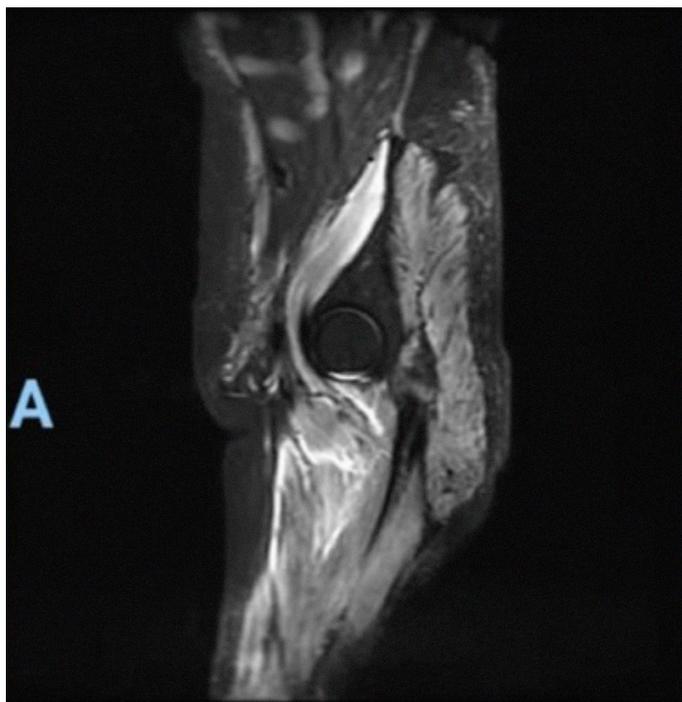


Figura 2. Resonancia con técnica STIR, corte sagital de cadera, con los mismos hallazgos de edema muscular con afectación perifascial e intramuscular.

realiza tomografía de encéfalo, sin evidencia de lesiones intraparenquimatosas agudas. Por dificultad respiratoria se realiza gasometría arterial que evidencia hipoxemia para la edad con medición de $PE_{m\acute{a}x}$ de -34 y $PI_{m\acute{a}x}$ de +36 cm de agua. Al examen otorrinolaringoscópico presentó estasis salival, sin reflejo tusígeno ni nauseoso. Se realiza electromiograma de miembros, que evidencia compromiso miopático a predominio de segmentos proximales. Se realiza resonancia de cintura escapular y pelviana donde se evidencian signos de miositis (Figs. 1 y 2). No se realiza biopsia de músculo por no contar con dicho estudio en nuestra región.

Se realiza, además, tomografía de encéfalo, sin evidencia de lesiones intraparenquimatosas; tórax, abdomen y pelvis sin particularidades.

Se solicitan autoanticuerpos, que arrojaron los siguientes resultados: FAN 1/160 patrón moteado fino, ENA positivo Ac anti Ro-52, Pm-Scl 100, factor reumatoideo negativo, AC anti JO-1 negativo, PCR 24 mg/dl, serologías virales (VIH, hepatitis B y C negativo), virus de Epstein-Barr IgM negativo, IgM e IgG SARS-CoV-2 negativos, Anti S1 SARS-CoV2 positivo 3020. Proteinograma con hipoproteinemia leve.

Se asume el cuadro como PM autoinmune, por lo cual se inicia pulso de metilprednisolona 1 g, y luego se continúa con prednisona 60 mg/día más azatioprina 150 mg/día.

El paciente evoluciona con mejoría progresiva de la fuerza muscular; estable, por lo que luego de 25 días de internación es dado de alta.

Discusión

La PM existe, pero sigue siendo un diagnóstico de exclusión; su forma de presentación, como en nuestro paciente, es debilidad muscular proximal simétrica que progresa durante semanas o meses, con o sin disfagia y/o debilidad diafragmática (2).

Se define mejor como una miopatía proximal subaguda en adultos que no tienen exantema, antecedentes familiares de enfermedad neuromuscular, exposición a fármacos miotóxicos (D-penicilamina, zidovudina), afectación de los músculos faciales y extraoculares, endocrinopatía, o el fenotipo clínico de miositis por cuerpos de inclusión.

Los virus tienen claramente el potencial de romper la tolerancia y desencadenar una miopatía inflamatoria inmunitaria. Aunque se ha observado MI durante o después de una infección viral, los intentos de explorar los virus de los músculos, incluidos los coxsackievirus, influenza, paramixovirus, paperas, citomegalovirus y virus de Epstein-Barr, han fallado (1-5). La conexión viral mejor estudiada hasta ahora ha sido con retrovirus. Los pacientes infectados con VIH o virus linfotrópico de células T humanas-I desarrollan PM o miositis por cuerpos de inclusión con antígenos retrovirales detectados no dentro del parénquima muscular sino dentro de algunos macrófagos endomisiales (3).

Durante la actual pandemia de covid-19, hay evidencia de que más del 10% de los pacientes infectados con covid-19 desarrollan síntomas miopáticos con mialgia, debilidad y CK elevada, a veces con niveles muy altos de CK >10.000, lo que sugiere miositis autoinmune necrotizante (NAM). Aunque la miositis asociada a covid-19 aún no se ha estudiado, sólo se ha caracterizado como "lesión del músculo esquelético" o "rabdomiólisis"; los casos publicados sugieren una NAM desencadenada por covid-19; un inicio agudo de debilidad muscular severa con aumento de marcadores inflamatorios y niveles muy altos de CK es altamente sugestivo de una miopatía inflamatoria autoinmune dentro del espectro de NAM desencadenada por el virus (3-5).

Teniendo en cuenta que se observaron niveles muy altos de CK y debilidad muscular dolorosa en el 10% de los pacientes positivos para covid-19, muchos de estos pacientes podrían tener una miopatía autoinmune potencialmente tratable. Sin embargo, esta noción requiere mucha precaución porque sin la confirmación de la biopsia muscular y la detección de anticuerpos, el diagnóstico de NAM asociado a covid-19 sigue siendo indocumentado (3).

Ninguno de los virus implicados como posibles desencadenantes de la miositis ha demostrado infectar directamente la fibra muscular; en cambio, los virus inducen una autoinvasión de las fibras musculares mediada por células T inmunitarias mediada por la expansión clonal de células T específicas del virus, o mediada por macrófagos, con abundantes citocinas proinflamatorias (1-3).

Estudios previos sobre MERS y SARS sugirieron una invasión de virus o cambios moleculares debido a una respuesta inmunomediada que causa trastornos neuromusculares, como el síndrome de Guillain-Barré (GBS), que podrían ser los mismos en el SARS-CoV-2. Se sabe que el SARS-CoV-2 puede estimular la reacción inmune que ocasiona el asalto de citocinas, especialmente interleucina-6 (IL-6), que activa la cascada inflamatoria y causa daño tisular. La evidencia disponible no está a favor de una alta neurovirulencia de

SARS-CoV-2 o coronavirus relacionados, a diferencia del virus del herpes simple y algunos enterovirus, lo que causa la destrucción de neuronas (4).

Conclusión

Las miopatías inflamatorias, de las cuales la PM es una parte, podrían ser signos de covid-19, ya que más del 10% de los pacientes infectados con covid-19 desarrollan síntomas miopáticos con mialgias, debilidad y CK elevada; esto dificulta el diagnóstico de la causa. En el caso de nuestro paciente, la presencia de autoanticuerpos junto con la buena evolución clínica posterior al tratamiento inmunosupresor nos permite asumir que la PM fue desencadenada por infección por covid-19. [RAM](#)

Referencias bibliográficas

1. Cobo-Ibáñez T y col. Myo-Spain: Registro de pacientes con miopatía inflamatoria idiopática de España. Metodología. *Reumatología Clínica* 2021
2. Dalakas MC. Inflammatory myopathies: update on diagnosis, pathogenesis and therapies, and COVID-19-related implications. *Acta Myologica* 2020;39(4):289. Bertorini T, Meza K, Chunga N. Miopatías autoinmunes: revisión de diagnóstico y manejo. *Anales de la Facultad de Medicina*. UNMSM. Facultad de Medicina, 2019:362-71.
3. Eslamian F, et al. Electrophysiologic findings in patients with COVID-19 and quadriplegia in the northwest of Iran: A case series study and literature review. *Caspian Journal of Internal Medicine* 2021;12:451-59
Callaghan SO y col. Miopatías inflamatorias. Dermatomiositis, polimiositis y miositis con cuerpos de inclusión. *Reumatol clín (Barc.)*; 2008:197-206
4. Musoni L. et al. Polymyositis and covid-19: A morbid association (a case report). *Annals of Medicine and Surgery* 2021;68:102598
5. Lana E, Lana J, Córdova O. Polimiositis: a propósito de un caso. *Rev UNIANDES Cienc Salud*, 2020;3(2):456-67
6. Bravo KG y col. Polimiositis factores de riesgo diagnóstico diferencial y tratamiento. *Recimundo* 2019;3(3):1481-98
7. Song J, et al. Meta-analysis of polymyositis and dermatomyositis microarray data reveals novel genetic biomarkers. *Genes* 2019;10(11):864.
8. Dalakas MC. Inflammatory muscle diseases. *New England Journal of Medicine* 2015;372(18):1734-47