

La biopsia muscular en las miopatías inflamatorias idiopáticas

Dres. Daniel Skuk¹, María del Rosario Mesa²,
Carlos Pizzarossa³, Mario Medici⁴

Resumen

En el presente trabajo se realiza una actualización sobre los hallazgos histopatológicos en la biopsia muscular de las miopatías inflamatorias idiopáticas, en función de los recientes conceptos de etiopatogenia de la dermatomiositis y polimiositis, tomando como punto de partida los casos diagnosticados en un período de 3 años y medio por nuestro equipo. Se destaca el valor de la biopsia muscular para confirmar la afectación muscular, excluir otras enfermedades neuromusculares y definir el diagnóstico de miopatía inflamatoria.

Palabras clave: *Miositis/diagnóstico*
Dermatomiositis/diagnóstico
Biopsia

Introducción

Las miopatías inflamatorias conforman un grupo heterógeno de enfermedades musculares adquiridas, llamadas de esta manera porque el principal elemento histológico que las define es la presencia de infiltrados inflamatorios en el tejido muscular esquelético⁽¹⁾. Dentro de este grupo de miopatías las que revisten mayor importancia son las denominadas idiopáticas, siendo estas últimas tres entidades actualmente bien definidas^(2,3): polimiositis, dermatomiositis y miositis a cuerpos de inclusión. Cada una de estas entidades posee características clínicas, inmunopatológicas e histopatológicas que las definen y diferencian entre sí. En el presente trabajo se realiza una actua-

lización del tema en base a los hallazgos recientes y en relación con nuestra experiencia en el estudio histopatológico de músculo durante los últimos años.

Material y método

En un período de 3 años y medio se estudiaron mediante biopsia muscular 28 pacientes, a nivel privado y hospitalario, en los cuales se realizó diagnóstico histopatológico de miopatía inflamatoria. En todos ellos la biopsia de músculo fue realizada por el propio equipo del laboratorio, escogiéndose el músculo de donde realizar la toma de acuerdo con las características clínicas del paciente.

Las biopsias fueron procesadas inmediatamente a su extracción mediante congelación a -70°C en acetona-hielo seco, realizándose cortes de 10 a 15 micras de espesor en crióstato a -24°C . En los cortes se realizaron de rutina las siguientes técnicas de histología e histoquímica: hematoxilina-eosina, tricómico de Gomori modificado por Engel, ácido periódico de Schiff, negro Sudán B, NADH-diaforasa y ATPasa con preincubación ácida y alcalina. Los cortes fueron estudiados mediante microscopía óptica.

Resultados

De los 28 casos, en los cuales se realizó diagnóstico de

1. Ex Asistente del Instituto de Neurología, Laboratorio de Patología Neuromuscular, Hospital de Clínicas.

2. Ex Asistente del Instituto de Neurología, Laboratorio de Patología Neuromuscular, Hospital de Clínicas.

3. Profesor Agregado del Departamento de Anatomía Patológica, Hospital de Clínicas.

4. Profesor Agregado del Instituto de Neurología, Hospital de Clínicas. Laboratorio de Patología Neuromuscular, Instituto de Neurología, Hospital de Clínicas.

Correspondencia: Dr. Daniel Skuk, Avelino Miranda 2509, Montevideo.

Trabajo presentado en el XXIII Congreso Nacional de Medicina Interna, Montevideo, 1994.

Presentado 8/6/95

Aceptado 4/8/95

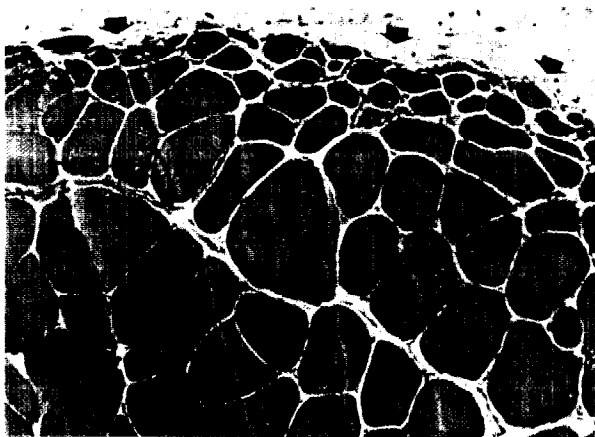


Figura 1. Marcada atrofia perifascicular en una dermatomiositis del adulto (flechas). H.E. Aumento original: 100X.

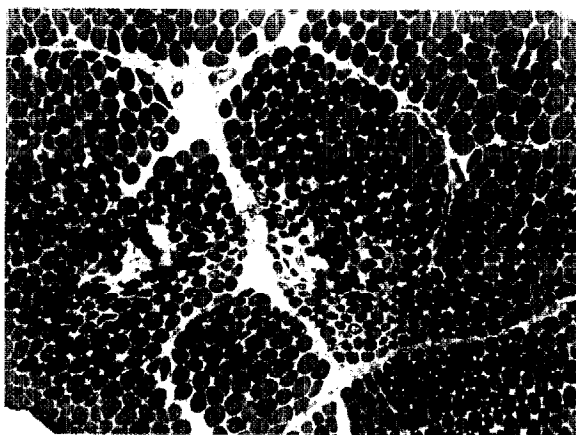


Figura 2. Zona de microinfarto (flechas) en un caso de dermatomiositis en un adolescente. H.E. Aumento original: 40X.

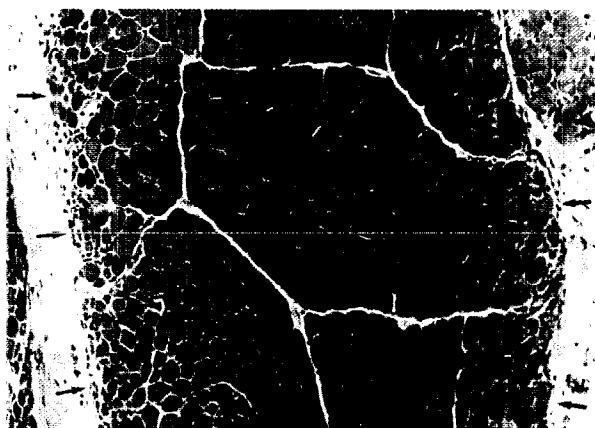


Figura 3. Intensa agresión perifascicular (flechas) con indemnidad del interior de los fascículos en una dermatomiositis infantil. H.E. Aumento original: 40X.

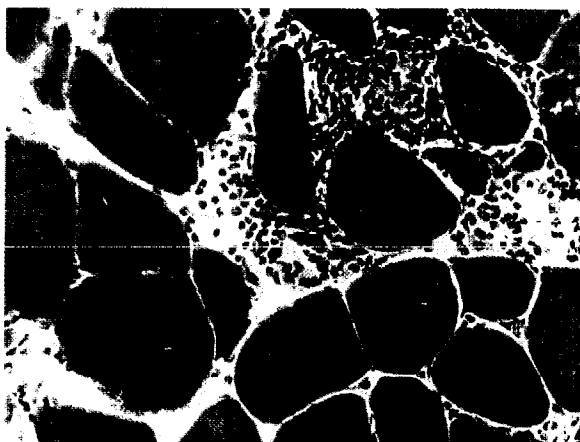


Figura 4. Infiltrado inflamatorio focal rodeando fibras musculares no necróticas. H.E. Aumento original: 200X.

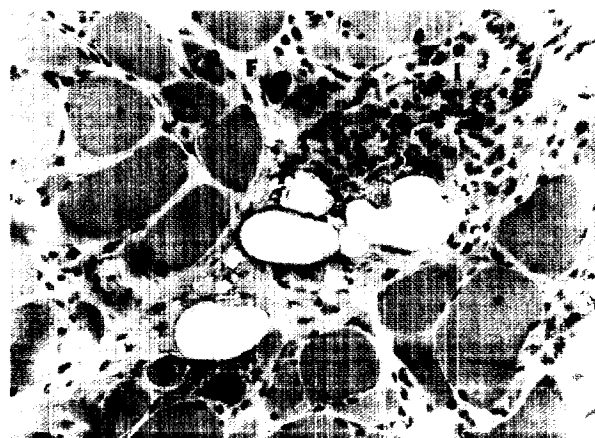


Figura 5. Infiltrado linfocitario (I), aumento de la variación de diámetro de las fibras musculares, fibrosis endomisial (F) y fibras en regeneración con citoplasma basófilo (R). H.E. Aumento original: 200X.

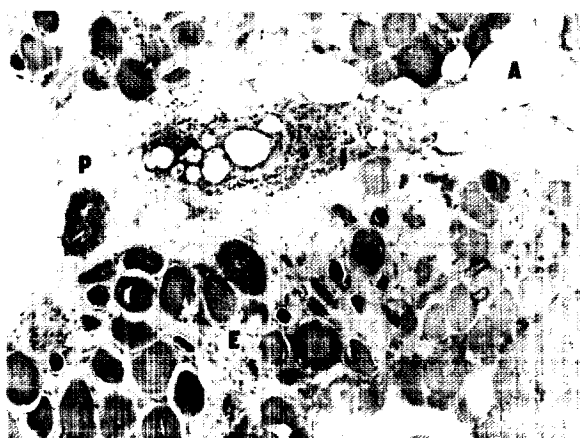


Figura 6. Infiltrado linfocitario (I), marcada fibrosis endomisial (E) y perimisial (P), con infiltrado de tejido adiposo (A). H.E. Aumento original: 100X.

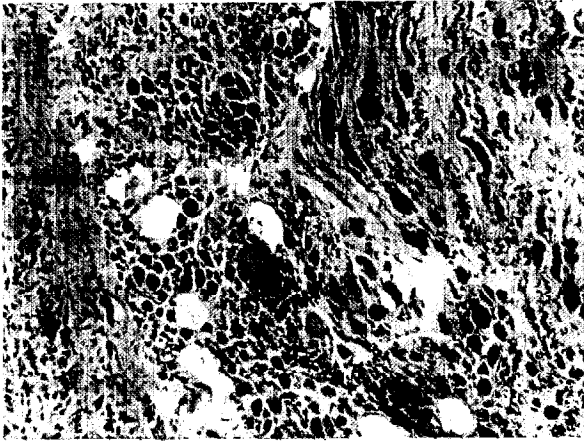


Figura 7. Intensa atrofia de fibras musculares con importante infiltrado inflamatorio y marcada sustitución fibrosa que borra la arquitectura del tejido en un músculo severamente comprometido por una polimiositis crónica. H.E. Aumento original: 100X.

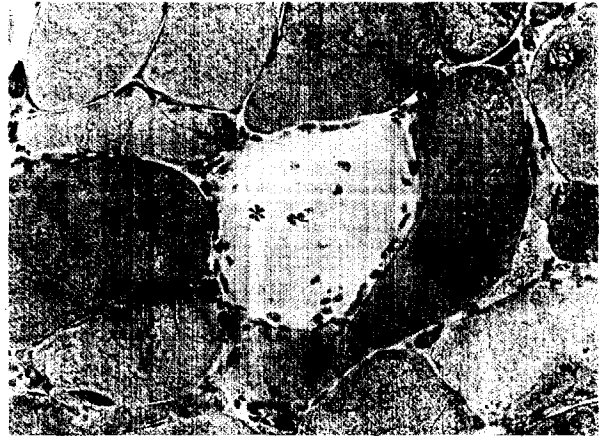


Figura 8. Fibra muscular en necrosis tipo «fibra fantasma», con desaparición de la reacción a todas las técnicas histoquímicas (asterisco). P.A.S. Aumento original: 200X.

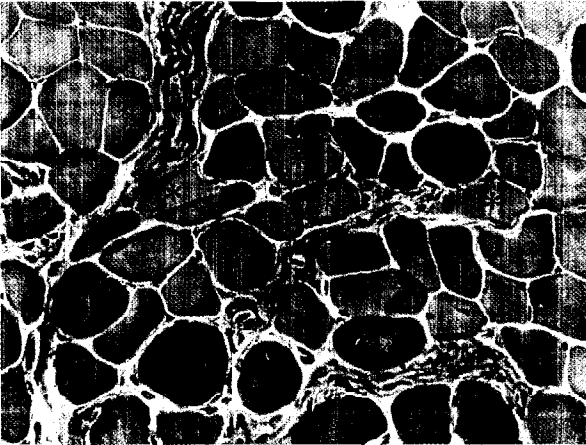


Figura 9. Abundantes fibras en necrosis hialina (asteriscos) en una polimiositis donde el tratamiento corticoideo ha disminuido francamente el infiltrado linfocitario. H.E. Aumento original: 100X.

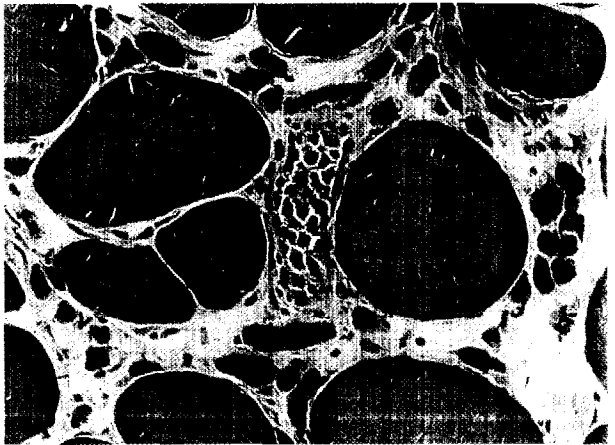


Figura 10. Completa invasión de una fibra muscular por macrófagos (flecha). H.E. Aumento original: 200X.

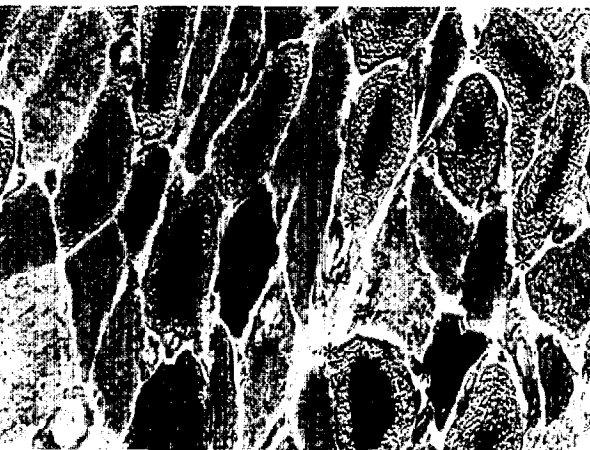


Figura 11. Fibras musculares con aumento de la reacción oxidativa a nivel central (asteriscos). NADH. Aumento original: 400X.

miopatía inflamatoria, 16 casos correspondieron a sexo femenino y 12 casos a sexo masculino. Las edades estuvieron comprendidas en un rango de 9 a 77 años. El músculo biopsiado fue en 13 casos el cuádriceps, en 10 casos el deltoides y en 5 casos el bíceps.

En todos los casos se observó atrofia de fibras musculares, la cual, teniendo en cuenta el porcentaje de fibras de calibre reducido, fue catalogada como «marcada» en 16 pacientes (incluidos los 7 casos de dermatomiositis) «moderada» en 7 casos y «leve» en 5 casos. 12 casos presentaron fibras atroficas anguladas. Sólo 7 casos presentaron hipertrofia de fibras musculares, la que fue muy marcada en un caso de dermatomiositis.

Elementos sugestivos de cierta participación neurogénica en el proceso fueron advertidos en algunos casos, si bien siempre de entidad leve. Estas modificaciones consistieron en agrupamientos pequeños de fibras atroficas

anguladas (5 casos) y agrupamientos por tipo histoquímicos (2 casos).

La presencia de atrofia perifascicular (figura 1) permitió el diagnóstico histopatológico preciso de dermatomiositis en los 7 casos confirmados de esta entidad. En algunos casos fue notoria la presencia de microinfartos en el tejido muscular (figura 2), mientras que en una niña de 9 años la agresión perifascicular fue muy notoria, con indemnidad del tejido muscular en las regiones centrales y marcada presencia de necrosis, regeneración y atrofia exclusivamente en la zona periférica (figura 3).

La presencia de infiltrados inflamatorios en el tejido muscular, de variada entidad (figuras 4, 5, 6 y 7), fue elemento indispensable del diagnóstico en todos los casos. El aumento del tejido conjuntivo endomisial (figuras 5, 6 y 7) se observó en 22 casos, siendo marcado en 3, moderado en 10 y leve en 9. Solo en 11 casos se describió aumento del perimysio (figuras 6 y 7).

Otros elementos importantes en el diagnóstico de las miopatías inflamatorias, como los fenómenos de necrosis (figuras 8 y 9), fagocitosis (figura 10) y regeneración de fibras musculares (figura 5) se presentaron en forma variable. 22 casos presentaron necrosis de fibras musculares, 17 casos fagocitosis y en 14 casos se observaron fibras basófilas en regeneración.

Otros cambios encontrados fueron internalización de los núcleos en 22 casos, modificaciones inespecíficas de la trama intermiofibrilar en 17 casos y escisión sarcoplásmica («splitting») en 7 casos. La única modificación histoquímica referida como característica de las miopatías inflamatorias, constituida por aumento central de la reacción oxidativa (figura 11) se observó en un solo caso.

La frecuencia de los distintos hallazgos histológicos se representa en forma de diagrama de barras (figura 12).

Las diferentes combinaciones en que se presentaron estos elementos permitieron el diagnóstico de dermatomiositis en 7 casos, como se mencionó. Solo en 9 casos se planteó el diagnóstico de franca polimiositis y en 12 casos se hizo referencia, en forma inespecífica, simplemente a miopatía inflamatoria.

Discusión

La biopsia muscular es el estudio definitivo no sólo para confirmar la presencia de una afectación muscular y establecer el diagnóstico de polimiositis, dermatomiositis o miositis a cuerpos de inclusión, sino también para excluir otras enfermedades neuromusculares. Los elementos que permiten el diagnóstico de una miopatía inflamatoria en la microscopía óptica son (2): 1) infiltrados de células inflamatorias en el tejido muscular; 2) fibras musculares en degeneración, necrosis, fagocitosis y regeneración; 3) incremento del tejido conjuntivo endo y peri-

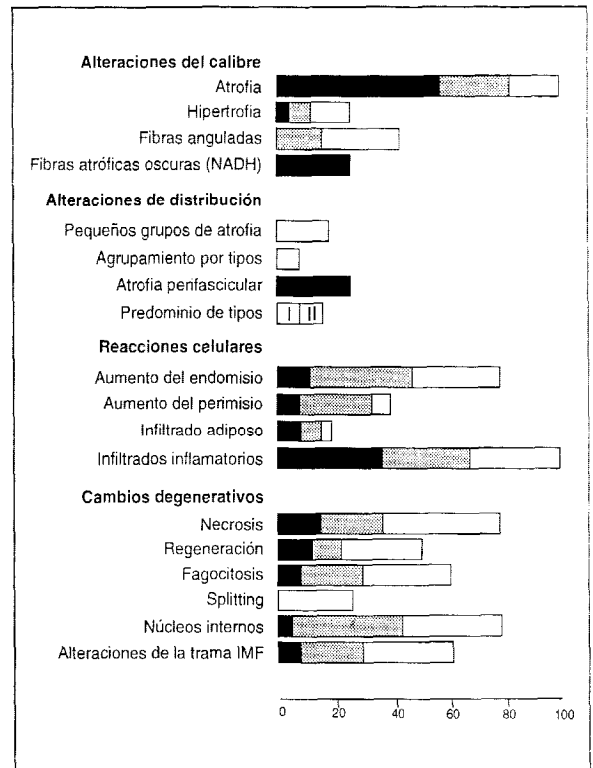


Figura 12. Frecuencia de los distintos hallazgos histopatológicos. El relleno de las barras indica la intensidad de las alteraciones: marcada (negro), moderada (punteado) y leve (blanco).

misial. La presencia, localización y distribución de los hallazgos son distintos para cada una de las entidades consideradas.

En la dermatomiositis los infiltrados inflamatorios son predominantemente perivasculares o interfasciculares, hallándose con más frecuencia en el tejido conectivo perimisial que en el interior de los fascículos musculares. En la polimiositis y en la miositis a cuerpos de inclusión, los infiltrados se ven en general dispersos en el endomysio dentro de los fascículos, envolviendo o invadiendo fibras musculares no necróticas. En la dermatomiositis los vasos sanguíneos intramusculares muestran hiperplasia endotelial, frecuentes trombos de fibrina (sobre todo en niños) y obliteración de los capilares (4). En la dermatomiositis las fibras musculares necróticas y atroficas se ven frecuentemente dispuestas en grupos, como resultado de microinfartos, mientras que en la polimiositis estas fibras tienden a estar distribuidas de forma aleatoria y no necesariamente vecinas a áreas de inflamación (2,4). Una distribución topográfica específica de la dermatomiositis es la atrofia perifascicular, caracterizada por la distribución de las fibras atroficas predominantemente en la periferia los fascículos. Esta distribución se considera patognomónica de la dermatomiositis y es más frecuente en niños (5).

En algunos pacientes portadores de una miopatía adquirida, que reúne criterios clínicos de polimiositis, pueden no encontrarse elementos inflamatorios en el tejido muscular, a pesar de la presencia de necrosis y degeneración⁽⁶⁻⁸⁾. En ocasiones esto puede ocurrir cuando el paciente está bajo tratamiento con corticoides, pero puede verse aun sin el mismo. En estos pacientes lo más adecuado es realizar el diagnóstico de probable polimiositis y no es de descartar, en algunos casos, la posibilidad de repetir la biopsia en otra topografía⁽²⁾.

De acuerdo con estas consideraciones actualmente restringimos el diagnóstico histopatológico de polimiositis o dermatomiositis a aquellos casos en donde se presenten todos los elementos que definen histológicamente ambas entidades. En aquellos casos en que se presenta en el músculo un componente inflamatorio de variada entidad y en ausencia de rasgos que configuren otras entidades en las cuales el mismo pueda estar presente, optamos por hacer referencia al término «miopatía inflamatoria», sin aludir específicamente a entidades definidas. En tales casos puede tratarse de una miopatía inflamatoria idiopática de tipo polimiositis/dermatomiositis en la cual el músculo o la zona biopsiada son poco expresivos o en la cual un tratamiento corticoideo previo haya determinado una modificación del cuadro histológico. Por otro lado no puede descartarse la presencia de miopatías inflamatorias inespecíficas, de carácter moderado a leve, componiendo el cuadro de enfermedades sistémicas como artritis reumatoidea, polimialgia reumática, lupus eritematoso sistémico e incluso en casos de influenza⁽⁵⁾.

Respecto a la patogenia de las miopatías inflamatorias idiopáticas, su origen autoinmune está sostenido por la frecuente asociación con otras enfermedades autoinmunes, virales o enfermedades del tejido conjuntivo⁽²⁾. Las tres entidades consideradas, por su parte, parecen responder a distintos mecanismos patogénicos.

En la dermatomiositis diversos elementos apoyan la idea de un mecanismo mediado en forma primaria por un proceso humoral. Este proceso está dirigido contra la microvasculatura intramuscular⁽⁹⁾ y es mediado por el complejo de ataque de membrana del complemento⁽¹⁰⁻¹²⁾. Ello está sugerido por el alto porcentaje de linfocitos B en los infiltrados del tejido muscular, con un índice CD4+/CD8+ aumentado, proximidad de los linfocitos CD4+ a las células B y macrófagos y una relativa ausencia de invasión linfocitaria en células musculares no necróticas⁽¹³⁻¹⁵⁾. Se ha demostrado por otro lado que la agresión vascular ocurre con anterioridad a los cambios inflamatorios y degenerativos en el tejido muscular⁽¹¹⁾. La obliteración de los capilares causaría microinfartos en el tejido muscular y la atrofia perifascicular sería el re-

flejo de la hipoperfusión endofascicular, más prominente a nivel distal⁽¹⁰⁻¹²⁾.

En la polimiositis y miositis a cuerpos de inclusión no hay evidencia de microangiopatía. La presencia de linfocitos T citotóxicos CD8+ y de macrófagos que rodean e invaden células musculares no necróticas refiere a una citotoxicidad antígeno-dirigida mediada por células T citotóxicas⁽¹⁶⁻¹⁹⁾. Se ha demostrado que las células musculares en estos casos expresan antígenos clase I del complejo mayor de histocompatibilidad (MHC-I), normalmente ausente de las fibras musculares sanas^(20,21). La presencia de ubiquitina en las vacuolas autofágicas de la miositis a cuerpos de inclusión, por otro lado, estaría señalando un mecanismo patogénico diferente con respecto a la polimiositis⁽²²⁾.

Résumé

On réalise ici une mise à jour des découvertes histopathologiques à la biopsie musculaire des myopathies inflammatoires idiopathiques, basée sur les nouvelles conceptions en étiopathogénie de la dermatomyosite et la polymyosite; on a pris, pour ce faire, les cas diagnostiqués par notre équipe, pendant trois ans et demi. On souligne la valeur de la biopsie musculaire afin de confirmer l'engagement musculaire, d'exclure d'autres maladies neuromusculaires et de définir le diagnostic de myopathie inflammatoire.

Summary

The present work updates histopathologic findings in the muscle biopsy of idiopathic inflammatory myopathies in conjunction with recent concepts regarding the etiopathogeny of dermatomyositis and polymyositis on the basis of cases diagnosed over 3 years and a half by our team. Stress is laid on the significance of muscle biopsy to confirm muscle involvement and exclude other neuromuscular diseases and define the diagnosis of inflammatory myopathy.

Bibliografía

1. **Gherardi R, Poirier J.** Myopathies inflammatoires. Editions Techniques. *Encycl Méd Chirurg (Paris-France), Neurologie* 1994;17-185-A-10, 6 p.
2. **Dalakas MC.** Polymyositis, dermatomyositis, and inclusion-body myositis. *N Engl J Med* 1991;325:1487-98.
3. **Askanas V, Engel WK, Mirabella M.** Idiopathic inflammatory myopathies: inclusion-body myositis, polymyositis, and dermatomyositis. *Curr Opin Neurol Neurosurg* 1994;7:448-56.
4. **Engel AG, Hohlfeld R, Banker BQ.** The polymyositis and dermatomyositis syndromes. In: Engel AG, Franzini-Armstrong C, eds. *Myology*, 2nd ed. New York: McGraw-Hill, 1994:1335-83.

5. **Dubowitz V, Brooke MH.** Muscle biopsy: a modern approach. London: WB Saunders. 1973:475 pp.
6. **Whitaker JN.** Inflammatory myopathy: a review of etiologic and pathogenetic factors. *Muscle Nerve* 1982;5:573-92.
7. **Engel AG, Emslie-Smith AM.** Inflammatory myopathies. *Curr Opin Neurol Neurosurg* 1989;2:695-700.
8. **Walton J.** The idiopathic inflammatory myopathies and their treatment. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1991;54:285-7.
9. **Whitaker JN, Engel WK.** Vascular deposits of immunoglobulin and complement in idiopathic inflammatory myopathy. *N Engl J Med* 1972;286:333-8.
10. **Kissel JT, Mendell JR, Rammohan KW.** Microvascular deposition of complement membrane attack complex in dermatomyositis. *N Engl J Med* 1986;314:329-34.
11. **Emslie-Smith AM, Engel AG.** Microvascular changes in early and advanced dermatomyositis: a quantitative study. *Ann Neurol* 1990;27:343-56.
12. **Kissel JT, Halterman RK, Rammohan KW, Mendel JR.** The relationship of complement-mediated microvasculopathy to the histologic features and clinical duration of disease in dermatomyositis. *Arch Neurol* 1991;48:26-30.
13. **Arahata K, Engel AG.** Monoclonal antibody analysis of mononuclear cells in myopathies. I. Quantitation of subsets according to diagnosis and sites of accumulation and demonstration and counts of muscle fibers invaded by T cells. *Ann Neurol* 1984;16:193-208.
14. **Engel AG, Arahata K.** Mononuclear cells in myopathies: quantitation of functionally distinct subsets, recognition of antigen-specific cell-mediated cytotoxicity in some diseases and implications for the pathogenesis of the different inflammatory myopathies. *Hum Pathol* 1986;17:704-21.
15. **Ringel SP, Carry MR, Aquilera AJ, Starcevic JM.** Quantitative histopathology of the inflammatory myopathies. *Arch Neurol* 1986;43:1004-9.
16. **Engel AG, Arahata K.** Monoclonal antibody analysis of mononuclear cells in myopathies. II. Phenotypes of autoinvasive cells in polymyositis and inclusion body myositis. *Ann Neurol* 1984;16:209-15.
17. **Arahata K, Engel AG.** Monoclonal antibody analysis of mononuclear cells in myopathies. V. Identification and quantitation of T8+ cytotoxic and T8+ suppressor cells. *Ann Neurol* 1988;23:493-9.
18. **Mantegazza R.** Analysis of T cell receptor repertoire of muscle-infiltrating T lymphocytes in polymyositis. *J Clin Invest* 1993;91:2880-6.
19. **Kanai Y, Tokano Y, Tsuda H, Hashimoto H, Okumura K, Hirose SI.** HLA-DP positive T cells in patients with polymyositis/dermatomyositis. *J Rheumatol* 1993;20:77-9.
20. **Karpati G, Pouliot Y, Carpenter S.** Expression of immunoreactive major histocompatibility complex products in human skeletal muscles. *Ann Neurol* 1989;23:64-72.
21. **Bartoccioni E.** MHC Class I, MHC Class II and intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) expression in inflammatory myopathies. *Clin Exp Immunol* 1994;95:166-72.
22. **Askanas V, Serdaroglu P, Engel WK, Alvarez RB.** Immunocytochemical localization of ubiquitin inclusion body myositis allows its light-microscopic distinction from polymyositis. *Neurology* 1992;42:460-1.