

Causes Severe Hypomagnesemia Amenable to Treatment with Spironolactone. *Int J Mol Sci.* 2022 30;23:7284. PMID: 35806288.

6. García-Castaño A, Madariaga L, Antón-Gamero M, Mejía N, Ponce J, Gómez-Conde S, et al. Novel variant in the CNNM2 gene associated with dominant hypomagnesemia. *PLoS One.* 2020;15:e0239965. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0239965>.

Alicia Pérez-Pérez^{a,*}, Virginia Courel del Río^a,
Sonia García Fernández^a, Luis Castaño González^b
e Isolina Riaño Galán^c

^a Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo, España

^b Hospital Universitario Cruces, UPV/EHU. IIS Biocruces Bizkaia, CIBERDEM/CIBERER, Endo-ERN, Barakaldo/Bilbao, España

^c Universidad de Oviedo, Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo, España

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: alicia.p1993@gmail.com

(A. Pérez-Pérez).

<https://doi.org/10.1016/j.anpedi.2024.01.015>

1695-4033/ © 2024 Asociación Española de Pediatría. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND

(<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Miositis necrosante autoinmune: anticuerpos que marcan el pronóstico. Revisión de la literatura[☆]



Immune-mediated necrotizing myopathy: Antibodies and forecast. A literature review

Sra. Editora,

Las miopatías inflamatorias autoinmunes tienen un espectro clínico muy amplio y, en función de los diferentes autoanticuerpos implicados, pueden condicionar un peor pronóstico con afectación de diferentes órganos. Los anticuerpos anti-SRP aparecen en menos del 1% de los niños diagnosticados de esta enfermedad, siendo de mal pronóstico, condicionando una miopatía necrosante con mala respuesta al tratamiento corticoideo y afectación multisistémica con una elevada morbimortalidad.

Presentamos el caso de una paciente de 11 años que refería un cuadro progresivo de debilidad muscular y mialgias de 3 meses de evolución, sin poder subir escalones ni levantarse desde el suelo en la última semana. No presentaba antecedentes personales ni familiares de interés. En la exploración destacaba una disminución importante de la fuerza en la musculatura axial cervical, la cintura pélvica, la cintura escapular y la musculatura dorsolumbar, y en ocasiones presentaba atragantamientos con los líquidos, con una puntuación en la Childhood Myositis Assessment Scale de 9/52. Su peso era de 52 kg y su superficie corporal de 1,51 m². El análisis sanguíneo mostró una CPK elevada, de 11.426 U/L (26-192), aldolasa 94,2 UI/L (1-7,5), LDH 1.513 U/L (120-300), ALT 137 UI/L (5-31) y AST 193 U/L (10-31).

Durante su ingreso se realizó un amplio diagnóstico diferencial, descartando causas infecciosas, neurológicas, metabólicas, tóxicas, endocrinológicas y neoplásicas. En

el estudio de autoinmunidad destacaron anticuerpos anti-SRP-54 y anti-SSA/Rol 52 Kd positivos. El electromiograma mostró afectación miopática inflamatoria importante y en la resonancia magnética nuclear presentaba afectación muscular con patrón miofascial, parcheado, multifocal, bilateral y simétrico, con edema de predominio en la cintura pélvica y la musculatura proximal de los miembros inferiores (fig. 1 a). Ante la sospecha de miositis inflamatoria autoinmune se inició corticoterapia sistémica a altas dosis, sin respuesta clínica ni analítica inicialmente (bolos intravenosos de metilprednisolona a 125 mg/día durante 5 días y posteriormente prednisona a 60 mg/día). La biopsia muscular mostró cambios miopáticos con algunas fibras necróticas y regenerativas, y escasa inflamación. Se observó expresión inmunohistoquímica sarcolémica focal de HLA-I y expresión citoplasmática granular difusa de p62 en salpicadas fibras, todo ello compatible con una miositis necrosante autoinmune (fig. 1b y c). Debido a la posible afectación multisistémica, se llevaron a cabo múltiples estudios que incluyeron: valoración cardiológica con ecocardiografía, con buena función biventricular sin insuficiencias valvulares, espirometría y test de difusión, con adecuada función pulmonar, y valoración de la deglución por tránsito digestivo superior, con videofluoroscopia normal. Debido a la refractariedad al tratamiento corticoideo, precisó añadir inmunoglobulinas intravenosas (1 g/kg), metotrexato (6,6 mg/m²/semanal: 10 mg) y rituximab (375 mg/m²; primera dosis: 500 mg y segunda dosis a los 15 días), junto con terapia física intensiva, con descenso progresivo de las enzimas musculares. Actualmente, 2 años después del diagnóstico, recibe metotrexato semanal (5 mg) e inmunoglobulinas intravenosas mensuales (1 g/kg), permaneciendo estable clínica y analíticamente. La paciente no ha presentado nueva sintomatología, sin experimentar disfagia y con estudio cardiaco y pulmonar sin complicaciones, con mejoría significativa de la fuerza muscular, siendo independiente en sus actividades diarias (Childhood Myositis Assessment Scale 45/52).

Ante un paciente con debilidad muscular e hiperCKemia se debe establecer un amplio diagnóstico diferencial que incluye etiologías infecciosas, neurológicas, metabólicas, tóxicas, endocrinológicas, neoplásicas y autoinmunes. El estudio de autoinmunidad puede dar información sobre el pronóstico del paciente y las posibles alteraciones de la

[☆] Presentación previa en congresos: García L, Toledo B, Rodríguez FJ, Nieto JC, Trives L, Vila S, et al. Miositis inflamatoria, anticuerpos que marcan el pronóstico (segundo premio a los mejores casos clínicos). Comunicación oral en el 68.º Congreso de la AEP, celebrado en Palma de Mallorca del 2 al 4 de junio de 2022.

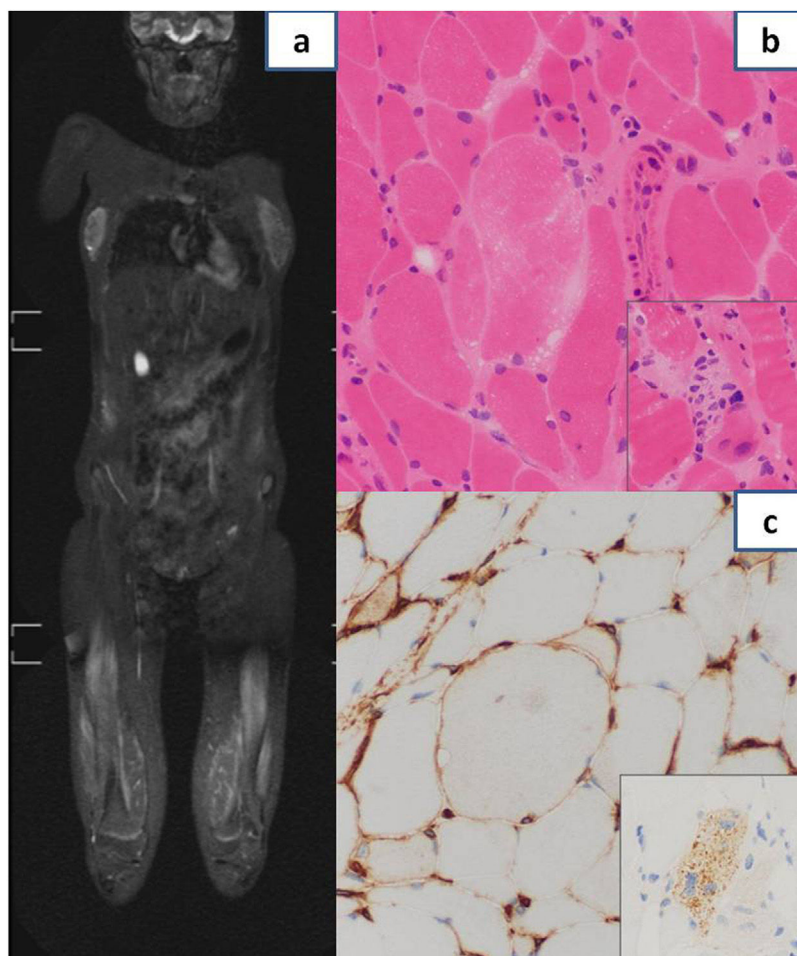


Figura 1 a: Resonancia magnética nuclear que muestra afectación muscular con patrón miofascial, parcheado, multifocal, bilateral y simétrico, con importante afectación de cuádriceps, isquiotibiales y aductores. b: Anatomía patológica de biopsia muscular: se aprecia variabilidad en el tamaño de las fibras musculares y una fibra necrótica centrada en la imagen sin inflamación significativa. El recuadro incluye una imagen de miofagocitosis. c: Anatomía patológica de biopsia muscular: se observa positividad sarcoplasmática focal de HLA-I. El recuadro muestra la positividad granular citoplasmática difusa frente a p62 en una fibra muscular.

biopsia muscular. Las miopatías inflamatorias de peor pronóstico son las miopatías necrosantes, las cuales se asocian a los anticuerpos SRP y HMGCR.

Actualmente, en la literatura científica solo hay notificados 40 casos de pacientes pediátricos diagnosticados de miositis necrosante autoinmune anti-SRP (revisión de PubMed hasta julio de 2023). En la [tabla 1](#) se recogen las características clínicas, el tratamiento y la evolución de estos pacientes.

Es importante diferenciar esta entidad de otras miopatías inflamatorias idiopáticas en la edad pediátrica debido a su escasa respuesta a tratamientos convencionales, con afectación sistémica que puede conllevar una importante morbimortalidad con recaídas frecuentes. Debe sospecharse ante una debilidad proximal importante con ausencia o mínimas lesiones cutáneas y valores de CK por encima de 10.000 UI/L (20-50 veces por encima de los valores normales)¹.

Los casos publicados en la literatura coinciden en la escasa respuesta a metotrexato/ciclofosfamida asociados a corticoides. Los artículos más recientes muestran mejo-

res resultados con el tratamiento pautado mensual con inmunoglobulina intravenosa 1-2 g/kg, asociado a corticoides y metotrexato, además de rituximab y fisioterapia intensiva. El uso de fármacos anticélulas B, principalmente rituximab, está mostrando buenos resultados en pacientes adultos con esta enfermedad, recomendándose en la literatura actual como parte de una terapia precoz intensiva en esta afección²⁻⁵. Otros fármacos que han sido empleados en la literatura son azatioprina, micofenolato de mofetilo, tacrolimus, ciclosporina y abatacept, aunque con evidencia limitada².

El pronóstico de esta enfermedad es peor en edades tempranas, existiendo una rápida sustitución de las fibras musculares afectadas por grasa, por lo que terapias iniciales intensivas parecen ser la mejor opción para evitar la discapacidad³.

En conclusión, se debe sospechar una miositis necrosante ante una paciente con debilidad muscular proximal de rápida evolución con elevación significativa de CK para realizar un diagnóstico precoz e instaurar un tratamiento intensivo desde fases iniciales dada la refractariedad a los

Tabla 1 Revisión de la literatura de los casos pediátricos diagnosticados de miositis necrosante anti-SRP

Artículo (autores y año de publicación)	Caso clínico (sexo/edad/raza)	Clínica al inicio	Analítica	Síntomas asociados	Tratamiento	Evolución
Rider et al., 1994	Mujer, 10 años, caucásica	Dolor abdominal, vómitos, pérdida de peso y debilidad	CK 8.316 UI/L Aldolasa 89 UI/L	Exantema cutáneo Capilares periungueales dilatados Artritis rodilla y tobillos Afectación pulmonar leve	Corticoterapia Metotrexato IGIV (1 g/kg)	Mejoría clínica
Suzuki et al., 2008	Varón, 11 años, asiático	Debilidad miembros y tronco con atrofia escapulohumeral	CK 4.180 UI/L	Disfagia	Corticoterapia	Mejoría clínica
Rouster-Stevens et al., 2008 (3 casos)	Mujer, 16 años, afroamericana	Debilidad miembros superiores y flexores del cuello, artritis muñecas y Raynaud	CK 22.155 IU/L	Afectación pulmonar intersticial Hipertrofia VI	Corticoterapia Metotrexato Hidroxiclороquina Ciclofosfamida Tacrolimus Micofenolato Infliximab	Fallo ovárico SHU Nuevo episodio postinfeccioso Alteración movilidad grave
	Mujer, 14 años, afroamericana	Debilidad de miembros inferiores y superiores, artritis de muñecas tras cuadro infeccioso	CK 22.857 UI/L	Afectación pulmonar intersticial	Corticoterapia Metotrexato Micofenolato Ciclosporina Infliximab IGIV IV (1 g/kg)	Recidiva con nueva infección Alteración movilidad grave
	Mujer, 11 años, afroamericana	Debilidad proximal de miembros, artritis y Raynaud tras infección respiratoria viral	CK 33.000 UI/L	Disfagia Hipertrofia VI	Corticoterapia Metotrexato Micofenolato Ciclosporina Infliximab Azatioprina IGIV (1 g/kg)	Alteración movilidad leve
Takada et al., 2009	Mujer, 17 años, asiática	Rash cutáneo	CK 6.543 UI/L	-	Corticoterapia Ciclosporina	Mejoría clínica
Suzuki et al., 2011 (2 casos)	Mujer, 5 años, asiática	Caídas frecuentes Debilidad muscular proximal en miembros y atrofia muscular	CK 4.629 UI/L	-	Corticoterapia	Alteración motilidad grave
	Mujer, 9 años, asiática	Siete meses de debilidad de miembros y tronco, caídas frecuentes	CK 2.467 UI/L	-	Corticoterapia Metotrexato Ciclofosfamida Tacrolimus	Alteración motilidad grave

Tabla 1 (continuación)

Artículo (autores y año de publicación)	Caso clínico (sexo/edad/raza)	Clínica al inicio	Analítica	Síntomas asociados	Tratamiento	Evolución
Kawabata et al., 2012	Mujer, 15 años, asiática	Elevación asintomática de CK tras proceso infeccioso. Al mes, debilidad proximal miembros y astenia progresiva	CK 20.375 UI/L Aldolasa 236 UI/L	Disfagia	Corticoterapia Ciclofosfamida Azatioprina Plasmaféresis	Alteración motilidad leve
Luca et al., 2012	Mujer, 12 años	Un mes de debilidad proximal, alopecia, disfagia y fenómeno de Raynaud	CK 8.825 UI/L	Afectación pulmonar	Corticoterapia Metotrexato Azatioprina IGIV Rituximab Leflunomida	Marcada mejoría
Rider et al., 2013 (6 casos)	4 mujeres, 2 varones 11,6-16,1 años	Dos curso insidioso, uno lento y 3 inicio agudo de debilidad muscular	CK 9.111-22.857 UI/L	Disfagia 50% Afectación pulmonar 83% -Afectación cardiaca 50% -Afectación cutánea 66%	-	-
Monomura et al., 2014	Mujer, 15 años, asiática	Debilidad MMSS tras proceso infeccioso, posteriormente debilidad MMII y astenia	CK 20.375 IU/L Aldolasa 263 IU/L	Disfagia	Corticoterapia Plasmaféresis Ciclofosfamida Azatioprina	Marcada mejoría al año. Puede hacer footing
Suzuki et al., 2015 (5 casos)	8 pacientes	-	-	-	-	-
Kobayashi et al., 2016	Mujer, 8 años, asiática	Debilidad y dolor muscular de 2 años de evolución Avance agudo tras infección por influenza	CK 5.896 IU/L Aldolasa 63,9 IU/L	-	Corticoterapia Metotrexato IGIV Tacrolimus	Mejoría de la debilidad
Zao et al., 2017 (3 casos)	Mujer, 4 años	Debilidad MMII y MMSS de 6 meses de evolución. Mialgias	CK 4.020 IU/L	-	IGIV (0,4 mg/kg) Corticoterapia	Tras 12 meses bipedestación sin ayuda Marcada mejoría
	Mujer, 11 años	Debilidad proximal MMSS y MMII, evolución rápida de 2 meses	CK 4.660 UI/L	-	IGIV (0,4 mg/kg) Corticoterapia	A los 18 meses marcha sin asistencia, marcada mejoría
	Mujer, 12 años	Debilidad MMII de 2 años con rápida evolución a MMSS	CK 13.265 UI/L	Disfagia	IGIV (0,4 mg/kg) Corticoterapia	Marcada mejoría

Tabla 1 (continuación)

Artículo (autores y año de publicación)	Caso clínico (sexo/edad/raza)	Clínica al inicio	Analítica	Síntomas asociados	Tratamiento	Evolución
Binns et al., 2017 (3 casos)	Mujer, 14 años	4 meses de debilidad proximal, edemas tobillos, mialgias y cefalea	CK 23.111 UI/L	Disfagia Afectación pulmonar	Corticoterapia Metotrexato Rituximab IGIV (2 g/kg)	Neumonitis CMV Marcada mejoría
	Mujer, 13	Cuatro semanas de debilidad proximal, edemas párpados, mialgias y disnea	CK 25.937 UI/L	Afectación pulmonar	Corticoterapia Metotrexato Rituximab Ciclofosfamida IGIV (2 g/kg)	Marcada mejoría
	Mujer, 11	Una semana de debilidad proximal, mialgias y artralgias tras infección respiratoria	CK 19.808 UI/L	Afectación pulmonar Broncoaspiración	Corticoterapia Metotrexato Rituximab Ciclofosfamida IGIV (2 g/kg)	Marcada mejoría
Kishi et al., 2017 (8 casos)	10,7-16 años	-	-	-	-	-
Yi et al., 2021	Mujer, 8 años, asiática	Debilidad muscular aguda	CK 28.819 UI/L	Disfagia	Corticoterapia Rituximab	Marcada mejoría
Della Marina et al., 2021	Mujer, 8 años	Debilidad muscular 8 meses de evolución	CK 10.710 UI/L Aldolasa 127 UI/L	Disfagia Afectación pulmonar	Corticoterapia Metotrexato IGIV (2 g/kg) Rituximab	Mejoría pero mantenía Gower positivo y dificultad para subir escaleras Isquemia avascular fémur
Toledo del Castillo et al., 2024	Mujer, 10 años, caucásica	Tres meses de debilidad muscular proximal de miembros y tronco	CK 11.426 UI/L Aldolasa 94,2 UI/L	Disfagia	Corticoterapia Metotrexato Rituximab IGIV	Marcada mejoría

CK: creatina cinasa; CMV: citomegalovirus; IGIV: inmunoglobulina intravenosa; MMII: miembros inferiores; MMSS: miembros superiores; VI: ventrículo izquierdo.

tratamientos habituales y el mal pronóstico al comenzar en edades tempranas. La realización de resonancia magnética, y sobre todo la biopsia muscular, en casos graves y refractarios, son útiles no solo para la orientación diagnóstica, sino también por su valor pronóstico.

Bibliografía

1. Binns EL, Moraitis E, Maillard S, Tansley S, McHugh N, Jacques TS, et al., UK Juvenile Dermatomyositis Research Group (UK and Ireland). Effective induction therapy for anti-SRP associated myositis in childhood: A small case series and review of the literature. *Pediatr Rheumatol Online J.* 2017;15:77.
2. Weeding E, Tiniakou E. Therapeutic management of immune-mediated necrotizing myositis. *Curr Treatm Opt Rheumatol.* 2021;7:150–60.
3. Pinal-Fernandez I, Casal-Dominguez M, Mammen AL. Immune-mediated necrotizing myopathy. *Curr Rheumatol Rep.* 2018;20:21.
4. Ma X, Bu BT. Anti-SRP immune-mediated necrotizing myopathy: A critical review of current concepts. *Front Immunol.* 2022;13:1019972.
5. Wang CH, Liang WC. Pediatric immune-mediated necrotizing myopathy. *Front Neurol.* 2023;14:1123380.

Blanca Toledo del Castillo^{a,*},
Francisco Javier Rodríguez Represa^b, Francisco Arias Lotto^c
y Juan Carlos Nieto González^d

^a *Sección de Pediatría Interna Hospitalaria, Servicio de Pediatría, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, España*

^b *Servicio de Pediatría, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, España*

^c *Servicio de Anatomía Patológica, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, España*

^d *Servicio de Reumatología, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, España*

* Autor para correspondencia.

Correos electrónicos: blanca.toledo@salud.madrid.org,
btoledodc@hotmail.com (B. Toledo del Castillo).

<https://doi.org/10.1016/j.anpedi.2024.02.008>
1695-4033/ © 2024 Asociación Española de Pediatría. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).