

CUANDO EL SISTEMA INMUNE ATACA AL MÚSCULO SIN PREVIO AVISO: MIOPATÍA NECROTIZANTE INMUNOMEDIADA POR ANTICUERPOS HMGCRC, REPORTE DE UN CASO

WHEN THE IMMUNE SYSTEM ATTACKS THE MUSCLE WITHOUT PREVIOUS WARNING: NECROTISING MYOPATHY IMMUNE MEDIATED BY HMGCRC ANTIBODIES, A CASE REPORT

Jatniel Delgado Valdivia(1), Nataly Torres Carvajal(1), Caleb Epifani Villalobos(1), Susana Loyola Aguilera(1), Karina Cortes Cáceres(2)

(1) Interno de Medicina Universidad Católica del Norte.

(2) Médico Internista, Hospital San Pablo de Coquimbo. Departamento de clínicas, Universidad Católica del Norte.

Correspondencia a: jatniel.delgado@alumnos.ucn.cl

RESUMEN

INTRODUCCIÓN: La miopatía necrotizante inmunomediada asociada a anticuerpos anti-HMGCRC es una entidad poco frecuente, caracterizada por debilidad muscular proximal progresiva y elevación significativa de enzimas musculares, asociada en muchos casos al uso previo de estatinas. **CASO CLÍNICO:** Presentamos el caso de una mujer de 63 años con antecedentes de dislipidemia en tratamiento crónico con atorvastatina, que desarrolló debilidad muscular severa, cefaloparesia, disfagia y compromiso respiratorio, requiriendo soporte ventilatorio. Los estudios complementarios revelaron niveles elevados de creatina quinasa (>20.000 U/L), panel de miositis negativo. La paciente fue tratada inicialmente con corticoides, inmunoglobulina intravenosa y ciclofosfamida, sin respuesta adecuada. Se inició terapia con plasmaféresis, seguida de rituximab, micofenolato e inmunoglobulina con evolución clínica favorable. **DISCUSIÓN:** La detección posterior de anticuerpos anti-HMGCRC confirmó el diagnóstico. Este caso destaca la importancia del diagnóstico precoz y el abordaje terapéutico multidisciplinario en una entidad potencialmente grave, subdiagnosticada en la práctica clínica, especialmente en regiones con escasa literatura como América Latina.

PALABRAS CLAVE: Miositis, Miopatía Necrotizante, Anticuerpos anti-HMGCRC, estatinas.

ABSTRACT

INTRODUCTION: Immune-mediated necrotizing myopathy associated with anti-HMGCRC antibodies is a rare autoimmune disease characterized by progressive proximal muscle weakness and markedly elevated muscle enzymes, often associated to prior statin exposure. **CASE PRESENTATION:** We report the case of a 63-year-old woman with a history of dyslipidemia on long-term atorvastatin therapy who developed severe muscle weakness, cephaloparesis, dysphagia, and respiratory failure requiring mechanical ventilation. Complementary studies showed markedly elevated creatine kinase levels (>20,000 U/L) and negative myositis panel. She was initially treated with corticosteroids, intravenous immunoglobulin, and cyclophosphamide without satisfactory response. Therapeutic plasma exchange was initiated, followed by rituximab, mycophenolate, and additional immunoglobulin, leading to clinical improvement. **DISCUSSION:** Anti-HMGCRC antibodies were subsequently detected, confirming the diagnosis. This case highlights the critical role of early diagnosis and multidisciplinary management in a potentially life-threatening and often underrecognized condition, particularly in regions like Latin America where clinical reports remain scarce.

KEY WORDS: Myositis, Necrotizing myopathy, Antibodies anti-HMGCRC, statin.

INTRODUCCIÓN

La miopatía necrotizante inmunomediada por anticuerpos anti-3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A reductasa (anti-HMGCR) representa una entidad clínica específica dentro del espectro de las miopatías inflamatorias idiopáticas. Se caracteriza por la presencia de anticuerpos dirigidos contra la HMGCR, enzima clave en la síntesis del colesterol y blanco terapéutico de las estatinas¹.

Presenta una prevalencia estimada de 10 a 30 casos por cada 100,000 habitantes, representando entre el 10% y 30% de las miopatías inflamatorias. Su incidencia estimada es de aproximadamente 2 por cada 100,000 pacientes tratados con estatinas,² mientras que en la población general la prevalencia de los anticuerpos es menor al 1%.³ Sin embargo, también puede presentarse en pacientes sin exposición a estatinas, sugiriendo la participación de otros factores en su patogénesis.³ Existe un predominio del sexo femenino, correspondiendo al 60-70% de los casos, con una edad de debut más frecuente entre los 40 y 55 años.⁴

Clínicamente se caracteriza por debilidad muscular de predominio proximal y simétrico.⁵ Las manifestaciones extramusculares son infrecuentes en esta entidad. Desde el punto de vista fisiopatológico, los anticuerpos se unen a la enzima expresada en las células musculares, desencadenando una respuesta inflamatoria que resulta en necrosis muscular y regeneración inadecuada.⁶

El diagnóstico se basa en la clínica, la elevación significativa de enzimas musculares, alteraciones electromiográficas y la presencia de anticuerpos anti-HMGCR. La biopsia muscular puede mostrar necrosis de fibras musculares con infiltrado inflamatorio mínimo.⁷ El manejo terapéutico requiere inmunosupresión agresiva, típicamente iniciando con corticosteroides sistémicos, seguidos de agentes inmunosupresores como metotrexato, azatioprina o micofenolato. En casos refractarios, se han utilizado otras terapias como rituximab, inmunoglobulina intravenosa o plasmaféresis.⁸

Las complicaciones incluyen falla respiratoria, disfagia y con menor frecuencia la rabdomioli-

sis severa con compromiso renal.⁹ La morbilidad significativa y las complicaciones graves hacen de esta entidad una emergencia médica que requiere reconocimiento temprano y manejo especializado.

La escasez de reportes en la literatura latinoamericana y la necesidad de caracterizar mejor en la población justifica la presentación de este caso clínico.

PRESENTACIÓN DEL CASO

Paciente femenina de 63 años con antecedentes de hipertensión arterial crónica, diabetes mellitus tipo 2 y dislipidemia, en tratamiento con metformina, losartán y atorvastatina. Ingresó por cuadro de un mes y medio de evolución, caracterizado por compromiso del estado general, debilidad generalizada de forma progresiva con predominio de cintura escapular y pélvica, evolucionando a dependencia absoluta para actividades básicas de la vida diaria, con pérdida del sostén cefálico al momento de consultar y mialgias 6/10 en la escala visual analógica. Además, refiere exantema no pruriginoso, eritematoso violáceo periorbitario y en cara anterior del cuello, que evoluciona a hiperpigmentación en algunas áreas. Presenta además disfagia, artralgias de manos sin rigidez matutina, constipación y meteorismo.

Al examen físico, paciente en decúbito supino, sin lograr sedestación, regulares condiciones generales, debilidad marcada de predominio proximal M1 en la escala de MRC (Medical Research Council) y M2 a nivel distal. No logra sostén cefálico. Además, con eritema violáceo descamativo a nivel periorbital. Se ingresa en el Servicio de Medicina Interna para estudio y manejo.

La paciente evoluciona con mayor debilidad proximal, asociado a limitación de esfuerzo inspiratorio y tos inefectiva. Se ingresa a la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) ante alto riesgo de falla ventilatoria para manejo y estudio con sospecha de miopatía inflamatoria.

Se solicitaron exámenes de laboratorio que evidenciaron una creatina quinasa (CK) total de 21,579 U/L, aspartato aminotransferasa (AST) de

736 U/L, alanina aminotransferasa (ALT) de 1,458 U/L y lactato deshidrogenasa (LDH) de 1,831 U/L. El panel de miositis inicial resultó negativo; sin embargo, este no incluía la determinación de anticuerpos anti-HMGCR.

Se inician pulsos con metilprednisolona e inmunoglobulina endovenosa. Es evaluada por reumatología quien además indica inicio de ciclofosfamida. Frente al panel de miositis negativo y la alta sospecha de miopatía inflamatoria, se planteó la posibilidad de etiología secundaria a estatinas dado el antecedente de uso.

Evoluciona de manera desfavorable con falla ventilatoria progresiva secundaria a debilidad de la musculatura respiratoria, por lo que se inicia ventilación mecánica.

Debido a la mala respuesta a la terapia inicial después de 3 semanas de tratamiento, fue reevaluada, indicándose 10 sesiones de plasmaféresis (PLEX), a lo que mostró respuesta parcial con mejoría de la fuerza muscular y disminución significativa de los niveles de CK total a 63 U/L, sin embargo, persistió deterioro en las pruebas de fuerza diafragmática, por lo que se plantea traqueostomía (TQT) precoz y se progresa weaning de intubación endotraqueal (TOT).

Dos días después de completar las sesiones de plasmaféresis se traslada a Unidad de Terapia Intensiva (UTI) donde se inicia soporte nutricional enteral, rehabilitación multidisciplinaria con fisioterapia, kinesioterapia motora y respiratoria, terapia ocupacional, progresando de manera favorable en lo ventilatorio, realizándose retiro de traqueostomía con rehabilitación posterior. Además, evoluciona con trastorno de deglución con nivel de Escala Funcional de Ingesta Oral (FOIS) 1.

Tras la respuesta parcial a plasmaféresis, reumatología inicia tratamiento multimodal con corticoides, rituximab, micofenolato e inmunoglobulina endovenosa por 5 días como terapia de consolidación. Ante la alta sospecha de miopatía necrotizante inmunomediada asociada al antecedente de uso de estatinas, se solicitó determinación específica de anticuerpos anti-HM-

GCR mediante técnica de ELISA, la cual resultó positiva, confirmando el diagnóstico de miositis necrotizante inmunomediada por anticuerpos anti-HMGCR.

Dado la buena evolución y rehabilitación se decide alta con tratamiento de mantención con prednisona en dosis decrecientes y micofenolato, con seguimiento por equipo de reumatología.

DISCUSIÓN

La miopatía necrotizante inmunomediada asociada a anticuerpos anti-HMGCR representa un subgrupo emergente en el espectro de las miopatías autoinmunes, cuyo reconocimiento ha transformado la comprensión de las complicaciones musculares relacionadas con estatinas. Presentamos este caso para ilustrar los desafíos diagnósticos y terapéuticos de esta entidad, particularmente en el contexto de su presentación tardía en relación al inicio del tratamiento con estatinas y evolución clínica compleja.

La miopatía anti-HMGCR se caracteriza por una respuesta autoinmune dirigida contra la enzima 3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A reductasa, diana farmacológica de las estatinas. Mammen et al. demostraron que la exposición a estatinas puede desencadenar una cascada inmunológica que perpetúa la destrucción muscular incluso después de la suspensión del fármaco, diferenciándose claramente de la miopatía tóxica convencional por estatinas². En este caso, la paciente desarrolló síntomas miopáticos aproximadamente hace un año después del uso de atorvastatina, lo que subraya la naturaleza impredecible del inicio de esta condición y la importancia de mantener un alto índice de sospecha clínica independientemente del tiempo transcurrido desde la exposición.

La presentación con debilidad muscular proximal severa, disfagia y elevación marcada de CK (>20.000 U/L) es consistente con el fenotipo clínico característico de la miopatía anti-HMGCR, donde valores de CK superiores a 10.000 U/L o que exceden 50 veces el valor normal son un hallazgo distintivo de esta entidad. La progresión hacia falla ventilatoria en la paciente ilustra el poten-

cial devastador de esta enfermedad cuando el diagnóstico se retrasa, fenómeno documentado en series que muestran que hasta el 30% de los pacientes pueden requerir soporte ventilatorio durante la fase aguda¹⁰.

El diagnóstico diferencial de las miopatías inflamatorias ha evolucionado significativamente con la identificación de anticuerpos específicos. La detección de anticuerpos anti-HMGCR mediante técnicas de inmunoprecipitación ha permitido distinguir esta entidad de otras miopatías necrotizantes, como aquellas asociadas a anticuerpos anti-SRP, que presentan diferencias pronósticas y terapéuticas importantes¹¹. En este caso, la confirmación serológica fue crucial para orientar el tratamiento inmunosupresor específico, ya que las biopsias musculares en miopatía anti-HMGCR pueden mostrar hallazgos inespecíficos de necrosis y regeneración muscular sin infiltrado inflamatorio significativo.

La asociación temporal entre el uso de estatinas y el desarrollo de miopatía autoinmune plantea interrogantes sobre los mecanismos de pérdida de tolerancia inmunológica. Estudios recientes sugieren que la sobreexpresión de HMGCR inducida por estatinas puede actuar como neoantígeno, desencadenando una respuesta inmune aberrante en individuos genéticamente susceptibles¹².

El manejo de la miopatía anti-HMGCR requiere un enfoque inmunosupresor agresivo y sostenido. Aunque los corticosteroides sistémicos constituyen la primera línea de tratamiento, la experiencia clínica demuestra que la mayoría de los pacientes requieren terapias coadyuvantes para lograr la remisión¹³. En este caso, la respuesta parcial inicial a corticosteroides y la posterior mejoría con rituximab refleja el patrón de respuesta terapéutica descrito en la literatura, donde los agentes anti-CD20 han mostrado eficacia en casos refractarios o dependientes de corticosteroides.

La decisión de utilizar rituximab se basó en evidencia emergente que sugiere su eficacia en miopatías necrotizantes autoinmunes, particularmente en pacientes con anticuerpos anti-HMGCR que muestran respuesta subóptima

a terapias convencionales¹. La mejoría funcional progresiva observada en la paciente, evidenciada por la recuperación de la fuerza muscular y la independencia ventilatoria, subraya la importancia del tratamiento inmunosupresor oportuno y adecuado.

El uso de plasmaféresis no es una terapia de primera línea en las miopatías inflamatorias¹⁴. La decisión de iniciar PLEX se basó en la severidad del cuadro clínico, la falla ventilatoria progresiva y la respuesta insuficiente a la terapia convencional con corticoides, inmunoglobulina y ciclofosfamida. Estudios han demostrado que el intercambio plasmático terapéutico puede desempeñar un papel en el manejo de la miopatía autoinmune necrotizante, particularmente en pacientes con anticuerpos HMGCR que son refractarios a la inmunosupresión farmacológica¹⁴. En nuestro caso, la PLEX mostró utilidad como terapia de rescate, con mejoría significativa de marcadores bioquímicos y fuerza muscular, aunque su indicación debe reservarse para casos severos con pobre respuesta a terapias estándar¹⁴.

Por otra parte, la rehabilitación multidisciplinaria es esencial para optimizar la recuperación, como se evidenció en la evolución favorable de la paciente.

En este sentido, la importancia de este reporte radica en contribuir al cuerpo de evidencia sobre una entidad emergente que requiere mayor reconocimiento en la práctica clínica, particularmente dado el uso generalizado de estatinas en la población general y el potencial impacto devastador de esta complicación autoinmune cuando no se diagnostica y trata oportunamente.

REFERENCIAS

- 1 Mammen AL, Tiniakou E. Intravenous immune globulin for statin-triggered autoimmune myopathy. *N Engl J Med*. 2015;373(17):1680-2. Disponible en: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMc1506163>
- 2 Rueda Carrasco L, Fuentes Caraballo AE. Miopatía necrotizante inmunomediada por estatinas. Sociedad Extremeña de Medicina Interna. VII Libro de Casos Clínicos. 2020;50-53. Disponible en: <https://www.sexmi.es/img/docmanager/VII-Libro-Casos-Clinicos.pdf#page=53>
- 3 Khoo T, Chinoy H. Miopatía necrosante inmunomediada por anti-HMGCR: Abordando los problemas pendientes. *Autoimmun Rev*. 2023;22(12):103468. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.autrev.2023.103468>
- 4 Mammen AL, Chung T, Christopher-Stine L, Rosen P, Rosen A, Doering K, et al. Autoantibodies against 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A reductase in patients with statin-associated autoimmune myopathy. *Arthritis Rheum*. 2011;63(3):713-21. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21360500/>
- 5 Pinal-Fernandez I, Parks C, Werner JL, Albayda J, Paik J, Danoff S, 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(2):263-70. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27111848/>
- 6 Mohassel P, Mammen AL. Anti-HMGCR myopathy. *J Neuromuscul Dis*. 2018;5(1):11-20. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29480216/>
- 7 Christopher-Stine L, Casciola-Rosen LA, Hong G, Chung H, Corse A, Mammen A. A novel autoantibody recognizing 200-kd and 100-kd proteins is associated with an immune-mediated necrotizing myopathy. *Arthritis Rheum*. 2010;62(9):2757-66. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20496415/>
- 8 Tiniakou E. Statin-Associated Autoimmune Myopathy: Current Perspectives. *Ther Clin Risk Manag*. 2020;16:483-92. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32581543/>
- 9 Nazir S, Lohani S, Tachamo N, Poudel D, Donatoet A. Anti-HMGCR myopathy: A systematic review of case reports and case series. *Cureus*. 2017;9(4):1246. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28277343/>
- 10 Allenbach Y, Mammen AL, Benveniste O, Stenzel W. 224th ENMC International Workshop: Clinico-sero-pathological classification of immune-mediated necrotizing myopathies. *Neuromuscul Disord*. 2018;28(1):87-99. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29221629/>
- 11 Watanabe Y, Uruha A, Suzuki S, Nakahara J, Hamanaka K, Takayama K, et al. Clinical features and prognosis in anti-SRP and anti-HMGCR necrotising myopathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2016;87(10):1038-44. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27147697/>
- 12 Mammen AL. Statin-associated autoimmune myopathy. *N Engl J Med*. 2016;374(7):664-9. Disponible en: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMra1515161>
- 13 Tiniakou E, Pinal-Fernandez I, Lloyd TE, Albayda J, Paik J, Werner J 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(5):787-94. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kew470>.
- 14 Kruse RL, Albayda J, Vozniak SO, Lawrence CE, Goel R, Lokhandwala PM, et al. Therapeutic plasma exchange for the treatment of refractory necrotizing autoimmune myopathy. *J Clin Apher*. 2022;37(4):340-348. doi: 10.1002/jca.21968.

DECLARACIÓN DE CONFLICTOS DE INTERÉS Y FINANCIAMIENTO

Los autores declaran no percibir financiamiento externo ni poseer conflictos de interés para la realización de este caso clínico.

Citar como: Delgado Valdivia, J., Torres Carvajal, N. ., Epifani Villalobos, C., Loyola Aguilera, S., & Cortes Caceres, K. Cuando el sistema inmune ataca al músculo sin previo aviso: miopatía necrotizante inmunomediada por anticuerpos HMGCR, reporte de un caso. *Revista Chilena De Estudiantes De Medicina*, 15(1), 34-38. <https://doi.org/10.5354/0718-672X.2025.79144>

© 2025 Autores(s). Este es un artículo de acceso abierto distribuido bajo los términos de la Licencia de Atribución de Creative Commons (CC-BY-NC4.0), que permite al usuario copiar, distribuir y transmitir el trabajo siempre que se acrediten el autor o autores originales y la fuente.