LA ASOCIACIÓN HLA-DRB1*11:01 DIFERENCIA LA MIOPATÍA NECROTIZANTE INMUNOMEDIADA POR ANTI-HMGCR DE LA MIOTOXICIDAD POR ESTATINAS NO INMUNOMEDIADA.

Cristina Corrales-Selaya[1,2], Diana Prieto-Peña[1,2], Gonzalo Ocejo-Vinyals[2,3], Alfonso Corrales[1,2], Carmen Ibarbia[4], Zaida Salmon-González[2,4], Marta Martin-Millán[2,4], Virginia Portilla[1,2], Nerea Mota-Perez,[3], M. Sebastián-Mora Gil[2], J.C. Batista-Liz[2], Verónica Pulito-Cueto[2], Raquel López-Mejías[2], Ricardo Blanco[1,2], Jose Luis Hernandez[2,4]

[1]Reumatología, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander, Spain, [2]IDIVAL Health Research Institute of Cantabria, Santander, Spain [3]Inmunología, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, IDIVAL, Santander, Spain [4]Medicina Interna, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, IDIVAL, Santander, Spain.

P309

INTRODUCCIÓN

Los factores de riesgo genéticos pueden explicar por qué sólo una pequeña proporción de pacientes que toman estatinas desarrollan casos graves de miopatía necrotizante inmunomediada (MNIM) anti-3-hidroxi-3-metilglutaril-CoA reductasa (HMGCR). Se ha descrito una alta prevalencia de portadores de HLA-DRB1*11:01 en pacientes con MNIM anti-HMGCR. Sin embargo, se desconoce si este alelo se asocia específicamente con la MNIM anti-HMGCR o si también se asocia con la miotoxicidad no inmunomediada por estatinas.

OBJETIVO

Dilucidar si la MNIM anti-HMGCR y la miotoxicidad por estatinas no inmunomediada presentan una asociación HLA-DRB11 diferente.

MÉTODOS

Se realizó la tipificación HLA-DRB1 mediante el sistema Luminex 100 en 11 pacientes con diagnóstico de MNIM anti-HMGCR, 20 pacientes con miotoxicidad por estatinas no inmunomediada y 29 controles emparejados étnicamente que recibían estatinas sin miotoxicidad. Se realizaron comparaciones entre los tres grupos.

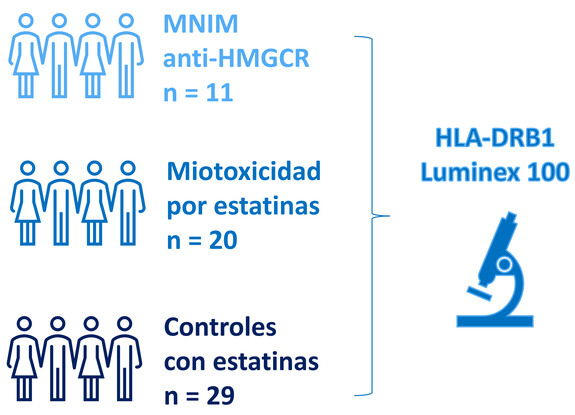

Tabla 1. Características demográficas, clínicas y parámetros de laboratorio en pacientes con MNMI anti-HMGCR, miotoxicidad por estatinas no inmunomediada y pacientes que tomaban estatinas sin miotoxicidad (controles).

VARIABLES	PACIENTES CON MNIM ANTI-HMGCR (N=11)	MIOTOXICIDAD NO INMUNOMEDIADA (N=20)	CONTROLES (N=29)	P (IMNM ANTI-HMGCR FRENTE A MIOTOXICIDAD)
CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS				
Edad al diagnóstico (años), media±DE	66.7±7.9	58.3±9.5	67.0±10.6	0.018
Sexo (mujeres), n (%)	6 (54.5)	10 (50)	21 (72.4)	0.81
Fumadores y ex fumadores, n (%)	5 (45.5)	13 (65)	10 (34.5)	0.29
Hipertensión, n (%)	9 (81.8)	8 (40)	14 (48.3)	0.03
Diabetes mellitus tipo 2, n (%)	9 (81.8)	0(0)	2 (6.8)	<0.01
Diagnóstico previo de hipotiroidismo que requiere sustitución hormonal, n (%)	4 (36.4)	3 (15)	3 (10.3)	0.21
EXPOSICIÓN A ESTATINAS				
Número de estatinas recibidas, mediana [RIC]	1 [1-2]	2 [1-2]	1[1-1]	0.23
Tipo de estatina				
Atorvastatina, n (%)	11 (100)	12 (60)	20 (68.9)	0.01
Rosuvastatina, n (%)	2 (18.2)	9 (45)	5(17.2)	0.14
Simvastatina, n (%)	1 (9.1)	6 (30)	7(24.1)	0.18
Pitavastatina, n (%)	1 (9.1)	7(35)	3(10.3)	0.12
Tiempo de tratamiento con estatinas (meses), mediana [RIC]	72 [24-84]	54 [22-96]	60 [36-84]	0.92
MANIFESTACIONES CLÍNICAS				
Duración de los síntomas tras el diagnóstico (meses), media±DS	4 [3-6]	3.5 [2-8]	-	0.65
Mialgias, n (%)	10 (90.9)	11(55)	0(0)	0.04
Debilidad muscular, n (%)	11 (100)	4 (20)	0(0)	<0.01
Predominio de miembros inferiores proximales, n (%)	9 (81.8)	0(0)	0(0)	<0.01
Debilidad cervical, n (%)	2 (25)	0(0)	0(0)	0.05
Disfagia, n (%)	2 (25)	0(0)	0(0)	0.05
PARÁMETROS DE LABORATORIO				
CK elevada, n (%)	11(100)	17 (85)	0(0)	0.54
CK (UI/L), mediana [RIC]	4276 [2294-9271]	494 [214-828]	-	<0.01
LDH (mg/dL), mediana [RIC]	466 [375-876]	216[194-314]	-	<0.01
AST (mg/dL), mediana [RIC]	122 [88-272]	38 [27-66]	-	<0.01
ALT (mg/dl), mediana [RIC]	160 [144-377]	41[27-56]	-	<0.01
PCR (mg/dL), mediana [RIC]	0.8 [0.6-3.0]	0.2 [0.2-0.6]	-	<0.01
VSG (mm/1.ª hora), mediana [RIC]	27.0 [12-60]	18 [12-20]	-	0.09
Hipovitaminosis D, n/N (%)	9/9 (100)	12/16(75)	2 (6.9)	0.26
TSH elevada, n (%)	4 (36)	3 (15)	0 (0)	0.17
FRECUENCIAS ALELO HLA-DRB1*11				
HLA-DRB1*11	9 (81.8)	5 (25)	5 (17.2)	0.0024
***11:01**	8 (72.7)	2 (10)	3 (10.3)	0.0004
***11:02**	0 (0)	1 (5)	1 (3.5)	0.73
***11:04**	1 (9.1)	2 (10)	1 (3.5)	0.90

RESULTADOS

Las características demográficas, clínicas y las pruebas de laboratorio fueron diferentes entre los pacientes con MNIM anti-HMGCR y con miotoxicidad no inmunomediada (Tabla 1). La frecuencia del fenotipo HLA-DRB1*11 fue significativamente mayor en los pacientes con MNIM anti-HMGCR en comparación con los controles (81,8% frente a 17,2%, respectivamente; p < 0,001; odds ratio-OR [intervalo de confianza del 95%-IC =21,6 [2,87-237,4]). Sorprendentemente, se observó una mayor proporción de portadores de HLA-DRB1*11 en los pacientes con MNIM anti-HMGCR en comparación con la miotoxicidad por estatinas no inmunomediada (81,8% frente a 25%; p < 0,001; OR [IC del 95%] =13,5 [1,73-153,21]). Esta asociación se debió principalmente al alelo HLA-DRB1*11:01. Los pacientes con miotoxicidad no inmunomediada por estatinas y los controles no mostraron diferencias entre los alelos HLA-DRB1*11 (Tabla 2).

Tabla 2. Diferencias genéticas de las frecuencias alélicas HLA-DRB1*11 entre pacientes con MNIM anti-HMGCR, pacientes con miotoxicidad por estatinas no inmunomediada y controles.

	PACIENTES CON MIOTOXICIDAD FRENTE A CONTROLES		PACIENTES CON MNIM ANTI-HMGCR FRENTE A CONTROLES		PACIENTES CON MNIM ANTI-HMGCR FRENTE A PACIENTES CON MIOTOXICIDAD	
	P	OR [95% IC]	p	OR [95% IC]	p	OR [95% IC]
HLA-DRB1*11	0.51	1.60 [0.31-8.21]	0.0001	21.6 [2.87-237-4]	0.0024	13.5 [1.73-153.21]
***11:01**	0.97	0.96 [0.07-9.33]	0.0001	23.1 [3.03-199.5]	0.0004	24 [2.17-293.86]
***11:02**	0.79	1.47 [0.02-119.74]	0.90	0.83[0.03-21.8]	0.73	0.57 [0.02-15.06]
***11:04**	0.35	3.11 [0.15-189.95]	0.48	2.8 [0.15-49.1]	0.90	0.08 [0.07-11.2]

OR: Odds Ratio; IC: Intervalo de Confianza

CONCLUSIÓN

El **HLA-DRB1*11**, en particular el alelo **HLA-DRB1*11:01, está fuertemente asociado con la MNIM anti-HMGCR** mientras que esta asociación **no se observó en pacientes con miotoxicidad no inmunomediada por estatinas.** El **HLA-DRB1*11:01 podría ser útil** como **marcador genético específico** para identificar a los pacientes con **alto riesgo de MNIM anti-HMGCR.**

N.º 309