

Experiencia de 10 años en dermatomiositis juvenil

Eliaana Muñoz B.¹, Macarena Sat T.¹, Raúl Escobar H.²,
Eduardo Talesnik G.³, Cecilia Méndez R.³

Resumen

Introducción: La dermatomiositis juvenil es una enfermedad multisistémica caracterizada por inflamación de los músculos y la piel, de la cual existe escasa información en la literatura nacional. **Objetivos:** Analizar las manifestaciones clínicas y las alteraciones de laboratorio al diagnóstico, la evolución clínica y la respuesta al tratamiento. **Paciente y Métodos:** Estudio retrospectivo de pacientes con dermatomiositis juvenil, diagnosticados entre los años 1993 y 2003, provenientes del Hospital Sótero Del Río y del Hospital Clínico Universidad Católica de Chile. **Resultados:** Se incluyeron 9 mujeres y 2 varones, mediana de edad al diagnóstico fue 8 años. El intervalo entre inicio de síntomas y diagnóstico, mediana 5 meses (rango: 0-17 meses) y mediana del tiempo de seguimiento, 2 años (rango: 6 meses-4 años 10 meses). Los hallazgos más frecuentes fueron debilidad muscular y compromiso cutáneo. Todos los pacientes recibieron esteroides y el 73% metotrexato. Al término del seguimiento, el 73% de los enfermos estaban en remisión. **Conclusiones:** La evolución favorable de la mayoría de los pacientes pudiera relacionarse al corto tiempo de latencia entre inicio de síntomas y diagnóstico y el uso de fármacos inmunopresores.

(Palabras clave: dermatomiositis juvenil, miopatía, manifestaciones clínicas, laboratorio, tratamiento).

Rev Chil Pediatr 76 (4); 404-409, 2005

Juvenile dermatomyositis: A 10 -year-old experience

Introduction: Juvenile dermatomyositis is an idiopathic multisystemic disease characterized by striated muscle and skin inflammation. There is limited information about this entity in Chile. **Objective:** Describe clinical features, therapy and outcome of patients with Juvenile Dermatomyositis in Santiago, Chile. **Methods:** A retrospective study including all patients with diagnosis of juvenile dermatomyositis belonging to Hospital Clínico Universidad Católica and Hospital Sótero del Río between 1993 and 2003. **Results:** 9 girls and 2 boys were included with median age at diagnosis of 8 years-old. The interval between onset of symptoms and diagnosis was median 5 months and average follow-up period was 2 years (interval 6 months-58 months). The most common findings at onset were weakness and a characteristic skin rash. All patients were treated with steroids and 73% cases received metotrexate. At the end of the study, 73% of all patients achieved disease-remission. **Conclusions:** Favourable outcome of most patients could be related to early diagnosis and the use of immunosuppressor agents. **(Key words:** Juvenile Dermatomyositis, myopathy, clinical features, laboratory, therapy).

Rev Chil Pediatr 76 (4); 404-409, 2005

1. Médico, Departamento de Pediatría. Escuela de Medicina. Pontificia Universidad Católica de Chile.
2. Médico, Departamento de Neonatología. Escuela de Medicina. Pontificia Universidad Católica de Chile.
3. Médico, Departamento de Inmunología. Clínica y Reumatología. Escuela de Medicina. Pontificia Universidad Católica de Chile.

Trabajo recibido el 29 de diciembre de 2004, devuelto para corregir el 18 de marzo de 2005, segunda versión el 30 de mayo de 2005, aceptado para publicación el 1 de junio de 2005.

Correspondencia a: Dra. Eliaana Muñoz B. Teléfono: 4583360. E-mail: eamunozb@puc.cl

INTRODUCCIÓN

La dermatomiositis juvenil es una enfermedad multisistémica de etiología desconocida, con inflamación de los músculos y la piel por compromiso de vasos pequeños, como arteriolas y capilares. Constituye la miopatía inflamatoria idiopática más frecuente en la niñez¹⁻⁴.

La etiología es aún desconocida y la mayoría de los estudios sugieren una patogenia de tipo autoinmune sustentada en la evidencia de miocitotoxicidad mediada por linfocitos T, microangiopatía mediada por complemento, posible microquimerismo materno y la respuesta clínica a inmunosupresores⁵⁻⁸.

Su incidencia se ha estimado entre 1,7 y 3,0 por millón de niños^{2,4,6,9} y en nuestro medio corresponde al 5% de las enfermedades del tejido conectivo en menores de 15 años⁴, siendo más frecuente en mujeres y con una distribución menores de 16 años, de distribución bimodal, con puntas de edad de inicio a los 6 y 12 años^{1,9,10}.

Existe un amplio espectro de manifestaciones clínicas, siendo lo más característico el compromiso cutáneo y el muscular. Dentro de las manifestaciones cutáneas se describen el exantema eritematovioláceo de párpados, simétrico, con o sin edema (rash heliótropo) y las pápulas de Gottron, las que corresponden a placas eritematodescamativas en superficies extensoras de las articulaciones interfalángicas proximales y metacarpofalángicas. Se puede encontrar también eritema periungueal y telangetasias^{3,11,17}.

El compromiso muscular se manifiesta por dolor y debilidad muscular de predominio proximal, asociado a alteraciones electromiográficas y/o de enzimas musculares^{7,10}. Los pacientes habitualmente se presentan también con síntomas constitucionales como fiebre, fatiga y disminución de peso^{9,13}. En 3-5% de los casos sólo se encuentra compromiso cutáneo sin manifestaciones musculares¹⁸. El espectro de manifestaciones clínicas es muy amplio ya que se pueden comprometer el sistema gastrointestinal, respiratorio, cardiovascular y renal^{1,2,7,10,19-21}. A diferencia de los adultos, en la dermatomiositis juvenil es muy rara la asociación con neoplasias^{13,14}.

Dada la escasa información acerca de esta patología en la literatura nacional y la importancia para el pronóstico, del diagnós-

tico y tratamiento precoz, se realizó un análisis de la experiencia en los últimos 10 años en el Hospital Sótero del Río y Hospital Clínico de la Universidad Católica de Chile, con el objetivo de analizar las manifestaciones clínicas, las alteraciones de laboratorio y la respuesta al tratamiento.

PACIENTES Y MÉTODO

Se efectuó un estudio retrospectivo descriptivo, en que se incluyeron todos los pacientes con diagnóstico de Dermatomiositis juvenil entre los años 1993 y 2003, provenientes de los Servicios de Pediatría y Unidades de Reumatología y Neurología infantil del Hospital Clínico de la Universidad Católica de Chile y del Hospital Sótero del Río. Se consignó la edad, los síntomas y signos presentes al inicio de la enfermedad. Se analizaron los exámenes de laboratorio al diagnóstico y durante la evolución clínica: velocidad de sedimentación (VHS) (mm/h), proteína C reactiva (PCR) (mg/dl), lactato deshidrogenasa (LDH) (U/L) y creatinquinasa (CK) (U/L) efectuados con técnicas de laboratorio habituales. También se revisaron las electromiografías (EMG) y las biopsias musculares, cuando se contó con ellas. El examen EMG se realizó en equipo Nicolet® Viking IV, con electrodos de superficie y de aguja adecuados a la edad del paciente. Se revisó la latencia, amplitud y velocidad de conducción sensitiva y motora así como los hallazgos en la explotación electromiográfica de diferentes músculos. Las biopsias musculares se realizaron en muestras obtenidas con técnica quirúrgica desde vasto lateral izquierdo y preprocesadas de inmediato a -70 °C, en cortes criostáticos y con tinciones H&E, Gomori-tricromo, ATP 9, 4, NADH y PAS. Se revisó especialmente el tamaño, tipo y variabilidad de las fibras musculares, posición de los núcleos, estructura miofibrilar, presencia de células inflamatorias en las fibras musculares y vasos sanguíneos, así como el patrón de distribución mitocondrial.

Se evaluaron los tratamientos utilizados; fármacos, dosis, modificaciones en la terapia y los efectos adversos de los medicamentos utilizados.

Se evaluó la respuesta clínica a los 3 y 6 meses después del diagnóstico y al momento del último control. Se consideró remisión de la enfermedad en este estudio a

la regresión de manifestaciones clínicas generales y cutáneas, normalización de fuerzas musculares, rango 5/5 de la escala Medical Research Council (MRC), de enzimas musculares (CK y LDH) y reducción de la dosis de esteroides en $\geq 50\%$ de la inicial. Los resultados de variables numéricas se expresaron como medianas con rangos por no cumplirse el supuesto de normalidad. En el caso de variables categóricas, los resultados se presentan como frecuencia y porcentaje.

RESULTADOS

Se incluyeron 11 pacientes, 9/11 (82%) de los pacientes correspondió al sexo femenino.

La mediana de edad al inicio de los síntomas fue de 8 años (rango: 3 años 10 meses a 12 años 3 meses), la mediana de edad al momento del diagnóstico fue 8 años 8 meses (rango: 4 años 9 meses a 13 años 4 meses). La mediana del tiempo de latencia promedio entre el inicio de los síntomas y el diagnóstico fue 5 meses (rango: 0 a 17 meses) y la mediana del tiempo de seguimiento fue de 2 años (rango 6 meses a 4 años 10 meses).

Al momento del diagnóstico todos los enfermos presentaban deterioro del estado general y compromiso muscular, caracterizado por debilidad de predominio proximal en 100% de los casos, dolor muscular en 9/11 (82%) enfermos e impotencia funcional en 8/11 (73%) pacientes. Las manifestaciones cutáneas al diagnóstico se observaron en 8/11 (73%) de los pacientes; en 6/11 (54%) rash heliotropo, en 5/11 (45%) pápulas de Gottron, en 3/11 (27%) alteraciones ungueales y en 1/11 (9%) úlcera periorbitaria. En 4/11 (36%) de estos enfermos el compromiso cutáneo se manifestó desde el inicio de la enfermedad (un paciente presentó calcinosis a los 2 años 2 meses de evolución).

Al diagnóstico el 73% (8/11) de los enfermos presentaban alteración de laboratorio: elevación de la CK en el 54% y de LDH en 36% de los pacientes (tabla 1). Después del sexto mes la CK se normalizó en el 100% de los pacientes y la LDH disminuyó en el 50% de aquellos que al diagnóstico la tenía elevada.

En los 9 pacientes en los cuales se con-

tó con EMG, los hallazgos electrofisiológicos fueron similares. El estudio de conducción motora y sensitiva fue normal en latencia, amplitud y velocidad de conducción. El examen EMG de aguja mostró en músculos proximales (deltoides, bíceps braquial, tríceps braquial, iliopsoas, gluteo medio y vasto lateral) un trazado mixto, caracterizado por unidades motoras-compuestas de baja amplitud, corta duración y con reclutamiento aumentado, hallazgos compatibles con un proceso miopático, y actividad espontánea compatible con denervación aguda (fibrilaciones y ondas positivas).

En los 5 casos en los cuales se contó con biopsia muscular, los hallazgos morfológicos se caracterizaron por la presencia de variabilidad en el tamaño de las fibras musculares, aumento del número de núcleos internalizados y atrofia perifascicular.

El total de los 11 enfermos tuvieron criterios de diagnóstico de esta enfermedad de acuerdo a Bohan-Peter (tabla 1).

Se usaron corticoides como tratamiento inicial en el 100% de los pacientes, 10/11 (91%) iniciaron prednisona oral en dosis de 1-2 mg/kg/día y a 1 enfermo se le administró metilprednisolona ev. Uno de los pacientes recibió gammaglobulina endovenosa al inicio de la terapia.

Se agregó metotrexato en 8/11 (73%) pacientes dentro de los primeros 4 meses de tratamiento con esteroides, mediana de 2 meses (rango 1 a 4 meses). En los casos en que no hubo respuesta con este fármaco se indicó azatioprina o ciclosporina y 4 recibieron esteroides ev en forma de pulso. A 2 de los enfermos se les administró hidroxicloroquina orientado al tratamiento de los síntomas cutáneos. Los motivos de modificación en la terapia fueron: recaída de síntomas músculo esqueléticos en 6 pacientes, elevación enzimática en 2 pacientes, síntomas cutáneos en 2 pacientes y efectos adversos al uso prolongado de esteroides orales en 2 pacientes.

En relación al tratamiento 10/11 (91%) de los pacientes presentaron efectos adversos, 8/11 (73%) Cushing, 1/11 (9%) leucopenia y 1/11 (9%) retraso de la talla y osteoporosis. Al término del periodo de seguimiento el 73% de los pacientes presentaba remisión de la enfermedad de acuerdo a los criterios definidos para este estudio. Continuaban recibiendo tratamiento 10/11 (91%) de estos enfermos.

Tabla 1. Criterios diagnósticos de Bohan-Peter en 11 pacientes con Dermatomiositis²¹

Criterios diagnósticos DMJ (Bohan-Peter)	N° presente al diagnóstico	% presente al diagnóstico
1) Debilidad muscular proximal simétrica	11/11	100%
2) Compromiso cutáneo:		
Total con compromiso cutáneo	8/11	73%
Rash heliotropo	6/11	54%
Pápulas de Gottron	5/11	45%
Otros	5/11	45%
3) Elevación de enzimas musculares:		
LDH (UL)	4/11	36%
CK (UL)	6/11	54%
4) EMG: tríada característica observada en miositis	9/9	100%
5) Evidencias de inflamación crónica en biopsia muscular	5/5	100%

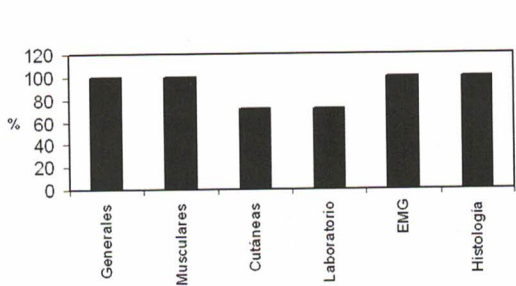


Figura 1. Manifestaciones clínicas, alteraciones de laboratorio, histológicas y en la EMG al diagnóstico en 11 pacientes con dermatomiositis.

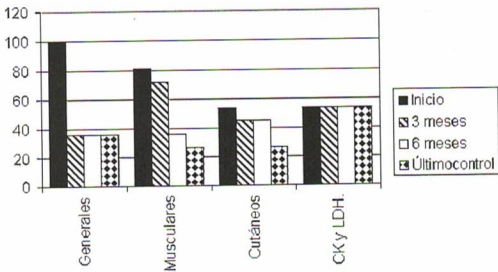


Figura 2. Evolución de manifestaciones clínicas y exámenes de laboratorio en 11 pacientes con dermatomiositis.

DISCUSIÓN

En esta serie, el 100% de los pacientes cumplían criterios de Bohan-Peter²¹ para diagnóstico de Dermatomiositis, al momento del ingreso a control médico durante los primeros meses de enfermedad y confirma la utilidad de estos criterios de diagnóstico. Si bien es cierto la sensibilidad y especificidad reportada es menor al 100%², resulta evidente su utilidad en la práctica clínica para un diagnóstico precoz de esta enfermedad, en especial si se cuenta no sólo con los criterios clínicos, sino también con la EMG y la biopsia muscular.

Destaca en esta serie la alta frecuencia de sexo femenino, relación sexo femenino/sexo masculino 4,5/1, distinto a lo comunicado en EE.UU. de Norteamérica (relación 2,3/1), pero similar a lo reportado previamente en Chile, Inglaterra e Irlanda^{3,8,9,11}. El 73% de los pacientes tuvo manifestaciones cutáneas al momento del diagnóstico con predominio de lesiones de Gottron, rash heliótrofo y vasculopatía capilar periungueal. En el resto de los enfermos las manifestaciones cutáneas se hicieron evidentes durante las primeras semanas del inicio de los síntomas musculares de enfermedad, coincidente con lo previamente reportado².

Un paciente presentó calcinosis, con una enfermedad de curso grave. Su frecuencia en la literatura se ha calculado entre 30-70% y se ha relacionado con la severidad de la enfermedad y con retardo en el diagnóstico. Se ha postulado que su frecuencia ha disminuido en los últimos años. Su patogenia es aún desconocida y estudios preliminares han sugerido la utilidad del tratamiento con alendronato^{3,9,15,23}.

El tratamiento óptimo de esta enfermedad no ha sido establecido. En el 27% de los casos fue suficiente el tratamiento con prednisona como droga única mientras que en el resto se utilizó la combinación de esteroides y metotrexato que se ha comunicado como la terapia de mayor utilidad^{8,15}. La administración de metilprednisolona *ev* se ha empleado tanto como terapia de inicio en casos agudos como para aquellos refractarios a dosis altas de prednisona oral. Dos casos que no respondieron a metotrexato recibieron tratamiento con otros inmunosupresores; ciclosporina o azatioprina, lo que corresponde también a esquemas recomendados para el manejo de esta enfermedad¹⁴⁻¹⁶.

La gammaglobulina *ev* se ha empleado con éxito en pacientes refractarios a terapias convencionales o de inicio agudo y se ha demostrado recientemente que este tratamiento atenúa la amplificación de complemento, estimulando la inactivación de C3 convertasa^{23,24}.

La favorable evolución observada en el 73% de los pacientes podría relacionarse con el tiempo de latencia, entre el comienzo de la enfermedad, el diagnóstico e inicio de tratamiento, mediana de 5 meses (rango 0-17 meses), comparable a lo encontrado por Pachman *et al* en un estudio de 79 pacientes, con intervalo entre inicio de los síntomas y el diagnóstico, mediana de 3 meses (rango 0,5-20 meses)¹¹. La adición temprana de metotrexato u inmunosupresor en aquellos casos refractarios a esteroides también puede haber contribuido al control de la actividad de la enfermedad en la mayoría de los enfermos.

En conclusión, en esta serie de 11 pacientes con Dermatomiositis juvenil destaca la utilidad de los criterios de diagnóstico de Bohan-Peter, la alta frecuencia de sexo femenino y el resultado favorable de la terapia en la mayoría de los pacientes al término del período de seguimiento lo que se pudiera relacionar con el corto tiempo de

latencia entre inicio de síntoma y el diagnóstico, así como con el uso de metotrexato u otros inmunosupresores en una alta proporción de estos enfermos.

REFERENCIAS

- 1.- Peloro T, Miller F, Hahn T, Newman E: Juvenile Dermatomyositis: a retrospective review of 30 year experience. *J Am Acad Dermatol* 2001; 45: 28-34.
- 2.- Ramanan AV, Feldman BM: Clinical features and outcomes of juvenile dermatomyositis and other childhood onset myositis. *Rheum Dis Clin North Am* 2002; 28: 833-57.
- 3.- Miranda M, Carballo A: Dermatomiositis Juvenil: Manifestaciones clínicas y de laboratorio. *Rev Chil Ped* 1991; 62: 28-33.
- 4.- Miranda M, Talesnik E, González B, *et al*: Enfermedades reumáticas y del tejido conectivo en niños de Santiago, Chile. *Rev Chil Ped* 1996; 67: 200-5.
- 5.- Tosso MS: Dermatomiositis juvenil. *Reumatología* 1992; 8: 71-5.
- 6.- Miller ML, Lantner R, Pachman LM: Natural and antibody dependent cellular cytotoxicity in children with systemic lupus erythematosus and juvenile dermatomyositis. *J Rheumatol* 1983; 10: 640-2.
- 7.- Wargula JC: Update on juvenile dermatomyositis: new advances in understanding its etiopathogenesis. *Curr Opin Rheumatol* 2003; 15: 595-601.
- 8.- Symmons DP, Sills JA, Davis SM: The incidence of juvenile dermatomyositis: result of a nationwide study. *Br J Rheumatol* 1995; 34: 732-6.
- 9.- Kovacs S, Kovacs C: Dermatomyositis. *J Am Acad Dermatol* 1998; 39: 899-16.
- 10.- Pachman LM: Juvenile Dermatomyositis: immunogenetics, pathophysiology and disease expression. *Rheum Dis Clin North Am* 2002; 28: 579-602.
- 11.- Pachman LM, Hayford JL, Chung A, *et al*: Juvenile Dermatomyositis at diagnosis: clinical characteristics of 79 children. *J Rheumatol* 1998; 25: 1198-204.
- 12.- Sallum A, Bittencourt M, Sachrtti S, *et al*: Juvenile dermatomyositis: clinical, laboratorial, histological, therapeutical and evolutive parameters of 35 patients. *Arq Neuropsiquiatr* 2002; 60: 889-99.
- 13.- Scola R, Werneck L, Prevedello D, *et al*: Diagnosis of dermatomyositis and polymyositis: a study of 102 cases. *Arq Neuro-Psiquiatr* 2000; 58: 789-99.
- 14.- Callen J: "Dermatomyositis" *Lancet* 2000; 355: 53-7.
- 15.- Sell-Salazar F: Dermatomyositis Juvenil. *Rev Neurol* 2002; 34: 178-80.

- 16.- *Dalakas MC, Hohfeld R*: Polymyositis and dermatomyositis. *Lancet* 2003; 362: 971-82.
- 17.- *Euwer RL, Sonheimer RD*: Dermatologic aspects of myositis. *Curr Opin Rheumatol* 1994; 6: 583-9.
- 18.- *El-Azhary R, Paksad S*: Amyopathic Dermatomyositis: Retrospective review of 37 cases. *J Am Acad Dermatol* 2002; 46: 560-5.
- 19.- *Pachman LM*: Juvenile dermatomyositis. Pathophysiology and disease expression. *Pediatr Clin North Am* 1995; 42: 1071-98.
- 20.- *Bowyer S, Blane C, Sullivan D, Cassidy J*: Childhood Dermatomyositis. Factors predicting functional outcome and development of dystrophic calcification. *J Pediatr* 1983; 103: 882-8.
- 21.- *Bohan A, Peter JB*: Polymyositis and dermatomyositis. *N Engl J Med* 1975; 13: 344-7.
- 22.- *Kimball AB, Summers RM, Turner R, et al*: Magnetic resonance detection of occult skin and subcutaneous abnormalities in juvenile dermatomyositis. Implications from diagnosis and therapy. *Arthritis Rheum* 2000; 43: 1866-73.
- 23.- *Mukamel M, Horev G, Mimouni M*: New insight into calcinosis of juvenile Dermatomyositis: A study of composition and treatment. *J Pediatr* 2001; 158: 763-6.
- 24.- *Al-Mayouf SM, Laxer R, Schneider R, et al*: Intravenous immunoglobulin therapy for Juvenile Dermatomyositis: efficacy and security. *J Rheumatol* 2000; 27: 2498-503.
- 25.- *Lutz HL, Stammler P, Bianchi V*: Intravenous applied IgG stimulates complement attenuation in a complement dependent autoimmune disease at the amplifying C3 convertase level. *Blood* 2004; 103: 465-72.
- 26.- *Hernández MI, Talesnik E, García C, et al*: Enfrentamiento clínico de la osteoporosis en el niño. *Rev Chil Ped* 2003; 74: 568-77.