

11237



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACION
SECRETARIA DE SALUD
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRIA

240

DERMATOMIOSITIS JUVENIL, REVISION DE LA LITERATURA, CON ENFASIS EN LA PATOGENESIS E INMUNOGENETICA.

TRABAJO DE FIN DE CURSO
QUE PRESENTA:
DR. OSCAR ZAVALETA MARTINEZ
PARA OBTENER EL DIPLOMA DE
ESPECIALISTA EN PEDIATRIA



México, D. F.

292688

2001



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

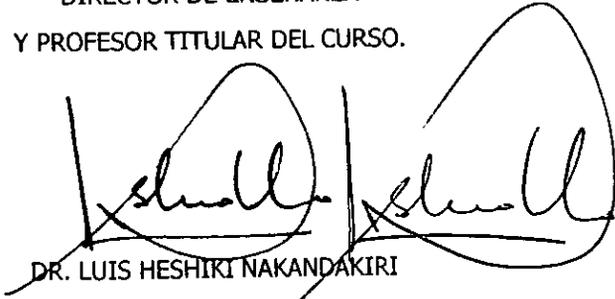
El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

**DERMATOMIOSITIS JUVENIL. REVISION DE LA LITERATURA, CON
ENFÁSIS EN LA PATOGÉNESIS E INMUNOGENÉTICA.**

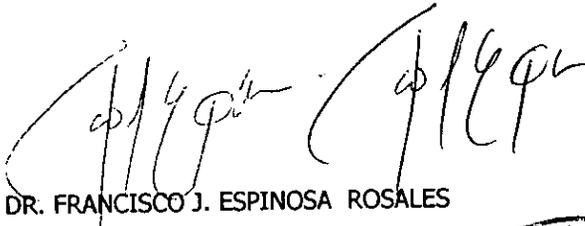
CARTA DE APROBACION



DR. PEDRO A. SANCHEZ MARQUEZ
DIRECTOR DE ENSEÑANZA
Y PROFESOR TITULAR DEL CURSO.



DR. LUIS HESHIKI NAKANDAKIRI
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE
ENSEÑANZA DE PRE Y POSGRADO.



DR. FRANCISCO J. ESPINOSA ROSALES
MEDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE INMUNOLOGÍA
TUTOR DEL TRABAJO FINAL.



**Dermatomiositis juvenil. Revisión de la literatura, con énfasis en la patogené-
sis e inmunogenética.**

CONTENIDO

	Página
I. Definición	1
II. Epidemiología	1
III. Cuadro clínico	1
IV. Laboratorio y gabinete	4
V. Anatomía Patológica	5
VI. Diagnóstico	5
VII. Diagnóstico diferencial	6
VIII. Tratamiento	6
IX. Complicaciones	7
X. Patogénesis	7
XI. Inmunogenética	8
XII. Bibliografía	12

Dermatomiositis Juvenil. Revisión de la literatura, con énfasis en la patogénesis e inmunogenética.

Oscar Zavaleta-Martinez¹ , Francisco J. Espinosa-Rosales².

DEFINICION

La Dermatomiositis Juvenil (DMJ) es una enfermedad multisistémica cuya etiopatogenia no se conoce por completo. Se caracteriza por la inflamación no supurativa del músculo estriado y lesiones cutáneas típicas. Se piensa que la enfermedad representa un espectro que incluye desde la polimiositis (sin afección cutánea), hasta el cuadro florido de afección cutánea y muscular (dermatomiositis) (1,2).

EPIDEMIOLOGIA

La incidencia de DMJ es de 1 a 3.2 casos por millón en habitantes americanos blancos y 7.7 para la raza negra. La frecuencia en nuestro medio es desconocida. La edad de aparición de la DMJ tiene una edad de distribución bimodal, de los 5 a los 14 años (promedio a los 7 años) y de los 45 a 64 años. Es más frecuente en el sexo femenino, con relación 2:1 con los varones. La DMJ es 10 a 20 veces más frecuente que la polimiositis y tiende a tener un inicio más agudo y severo (3).

CUADRO CLINICO

El inicio de la sintomatología puede ser agudo, aunque con mayor frecuencia es insidioso y se presenta con fatiga, febrícula, y un exantema intermitente frecuentemente precedido de artralgiás, con debilidad muscular próximal y dolor. Las manifestaciones cutáneas y musculares pueden ser precipitadas por exposición solar, mientras el cuadro clínico se hace más evidente. Los síntomas más frecuentes de DMJ, con menos de 6 meses de evolución en el momento del diagnóstico reportados en el Instituto Nacional de Pediatría son mostrados en la tabla I (4).

¹ .Médico Residente de Pediatría de Tercer Año. Instituto Nacional de Pediatría.

² .Médico Adscrito al Servicio de Inmunología. Instituto Nacional de Pediatría.

Dermatomiositis Juvenil. Revisión de la literatura, con énfasis en la patogénesis e inmunogenética.

Oscar Zavaleta-Martínez¹, Francisco J. Espinosa-Rosales².

DEFINICION

La Dermatomiositis Juvenil (DMJ) es una enfermedad multisistémica cuya etiopatogenia no se conoce por completo. Se caracteriza por la inflamación no supurativa del músculo estriado y lesiones cutáneas típicas. Se piensa que la enfermedad representa un espectro que incluye desde la polimiositis (sin afección cutánea), hasta el cuadro florido de afección cutánea y muscular (dermatomiositis) (1,2).

EPIDEMIOLOGIA

La incidencia de DMJ es de 1 a 3.2 casos por millón en habitantes americanos blancos y 7.7 para la raza negra. La frecuencia en nuestro medio es desconocida. La edad de aparición de la DMJ tiene una edad de distribución bimodal, de los 5 a los 14 años (promedio a los 7 años) y de los 45 a 64 años. Es más frecuente en el sexo femenino, con relación 2:1 con los varones. La DMJ es 10 a 20 veces más frecuente que la polimiositis y tiende a tener un inicio más agudo y severo (3).

CUADRO CLINICO

El inicio de la sintomatología puede ser agudo, aunque con mayor frecuencia es insidioso y se presenta con fatiga, febrícula, y un exantema intermitente frecuentemente precedido de artralgiás, con debilidad muscular próximal y dolor. Las manifestaciones cutáneas y musculares pueden ser precipitadas por exposición solar, mientras el cuadro clínico se hace más evidente. Los síntomas más frecuentes de DMJ, con menos de 6 meses de evolución en el momento del diagnóstico reportados en el Instituto Nacional de Pediatría son mostrados en la tabla I (4).

¹ .Médico Residente de Pediatría de Tercer Año. Instituto Nacional de Pediatría.

² .Médico Adscrito al Servicio de Inmunología. Instituto Nacional de Pediatría.

Dermatomiositis Juvenil. Revisión de la literatura, con énfasis en la patogénesis e inmunogenética.

Oscar Zavaleta-Martínez¹, Francisco J. Espinosa-Rosales².

DEFINICION

La Dermatomiositis Juvenil (DMJ) es una enfermedad multisistémica cuya etiopatogenia no se conoce por completo. Se caracteriza por la inflamación no supurativa del músculo estriado y lesiones cutáneas típicas. Se piensa que la enfermedad representa un espectro que incluye desde la polimiositis (sin afección cutánea), hasta el cuadro florido de afección cutánea y muscular (dermatomiositis) (1,2).

EPIDEMIOLOGIA

La incidencia de DMJ es de 1 a 3.2 casos por millón en habitantes americanos blancos y 7.7 para la raza negra. La frecuencia en nuestro medio es desconocida. La edad de aparición de la DMJ tiene una edad de distribución bimodal, de los 5 a los 14 años (promedio a los 7 años) y de los 45 a 64 años. Es más frecuente en el sexo femenino, con relación 2:1 con los varones. La DMJ es 10 a 20 veces más frecuente que la polimiositis y tiende a tener un inicio más agudo y severo (3).

CUADRO CLINICO

El inicio de la sintomatología puede ser agudo, aunque con mayor frecuencia es insidioso y se presenta con fatiga, febrícula, y un exantema intermitente frecuentemente precedido de artralgias, con debilidad muscular próximal y dolor. Las manifestaciones cutáneas y musculares pueden ser precipitadas por exposición solar, mientras el cuadro clínico se hace más evidente. Los síntomas más frecuentes de DMJ, con menos de 6 meses de evolución en el momento del diagnóstico reportados en el Instituto Nacional de Pediatría son mostrados en la tabla I (4).

¹.Médico Residente de Pediatría de Tercer Año. Instituto Nacional de Pediatría.

².Médico Adscrito al Servicio de Inmunología. Instituto Nacional de Pediatría.

Tabla 1. Síntomas en pacientes con DMJ. Con menos de 6 meses de evolución.

Síntomas	n=57	%
Debilidad muscular	55	96.4
Mialgias	48	84.2
Artralgias	40	70.1
Fotosensibilidad	33	57.8
Adinamia	37	65
Astenia	36	63.1
Anorexia	30	52.6
Fiebre	31	54.3
Disfagia	24	42.1
Disfonía	15	26.3
Prurito	9	5.7
Alopecia	11	19.2
Pérdida ponderal	11	19.2

Las manifestaciones cutáneas se caracterizan por la presencia de una coloración violácea de los párpados ("en heliotropo"), con edema o telangiectasias palpebrales. Otras áreas afectadas por el exantema son las mejillas, puente nasal, zona superior del tórax (V del escote) y proximal de brazos. Este exantema aparece antes o después de la debilidad muscular. Además, pueden aparecer lesiones eritemato-escamosas (pápulas de Gottron) sobre los nudillos y con menor frecuencia en articulaciones Inter-falángicas, codos, rodillas y maleolos. Los datos de vasculitis cutánea incluyen infartos peri-ungueales, úlceras digitales u orales y nódulos subcutáneos dolorosos, que indican actividad y se asocian a enfermedad severa y prolongada. Además,

también pueden presentarse fotosensibilidad, alopecia, prurito, y fenómeno de Raynaud (3).

En casos crónicos y severos puede presentarse calcinosis (acumulación de calcio) en tejidos blandos, rodillas, codos y glúteos. La calcinosis puede ocasionar extrusión a través de la piel y semejar a un absceso (3).

La debilidad muscular es de predominio proximal, suele ser insidiosa, con una duración previa (promedio) antes del diagnóstico de 3 meses. Se manifiesta por pérdida progresiva para realizar actividades de la vida diaria, como dificultad para correr, subir escaleras, levantarse del suelo (signo de Gowers) o de la silla, peinarse o incluso vestirse por sí sólo. Los músculos afectados ocasionalmente están edematosos e indurados. Hay mialgias en la mayoría de los casos y los músculos de la cintura escapular y pélvica están afectados. Puede haber atrofia de músculos maseteros provocando dificultad para la masticación. A menudo está afectada la musculatura faríngea con el resultado de disfagia y dificultad para la deglución con riesgo de bronco-aspiración. Otros músculos afectados son los faciales, extra-oculares y respiratorios. Además, es importante mencionar que el niño se siente más cómodo con las extremidades flexionadas, lo que promueve la formación de contracturas de flexión (3).

Las alteraciones cardio-vasculares se manifiestan en orden de frecuencia como cambios electrocardiográficos caracterizados por desnivel del s-t, bloqueos de rama, fibrilación ventricular, extrasístoles, las cuales generalmente cursan asintomáticas y resuelven al controlar la actividad de la enfermedad (3). También se han reportado coronariopatía, miocarditis, pericarditis y prolapso de la válvula mitral (5).

Las manifestaciones pulmonares son consecuencia de enfermedad restrictiva, neumonitis intersticial y neumonía por aspiración. Los datos clínicos habituales son tos y disnea, aunque pueden cursar asintomáticos (3).

Entre las alteraciones gastrointestinales la disfagia es el síntoma más frecuente, y otras manifestaciones son el reflujo gastroesofágico, retardo en el vaciamiento gástrico, y disminución de la motilidad intestinal. La vasculitis visceral es rara, su

presencia denota un pronóstico desfavorable, y se caracteriza por dolor abdominal, melena y hematemesis; la perforación de víscera hueca suele ser mortal, ya que puede ser sub-clínica y quedar enmascarada por el empleo de esteroides (3,5).

A nivel ocular se reporta la presencia de telangiectasias en margen conjuntival, y edema periorbitario. En la enfermedad activa pueden presentar exudados retinianos "cotonosos", y hemorragia retiniana que puede progresar a trombosis de vasos marginales, provocando disminución de la agudeza visual e incluso atrofia óptica(3). Los pacientes que reciben tratamiento prolongado con esteroides pueden presentar glaucoma y cataratas.

A nivel renal se puede desarrollar insuficiencia renal aguda secundaria a ruptura de fibras musculares durante la enfermedad activa. El compromiso del parenquima renal puede ocurrir debido a que se han encontrado colecciones tubulares citoplásmicas a nivel del endotelio glomerular renal. Además presentan hematuria, leucocituria y proteinuria, y son consecuencia de vasculitis y daño de la membrana basal glomerular, lo que aumenta su permeabilidad (3).

La vasculitis que afecta al sistema nervioso central puede ser asociada con depresión o cambios de conducta que pueden exacerbarse durante o inmediatamente después de la terapia con esteroides (3).

También puede haber fiebre, pérdida ponderal, artritis y adenomegalias, y esplenomegalia.

LABORATORIO Y GABINETE

Los hallazgos de laboratorio más frecuentes son la presencia de enzimas musculares (CPK, aldolasa, DHL, AST, ALT) elevadas en suero, el hemograma puede ser normal o mostrar diversos grados de anemia y/o leucocitosis. La velocidad de sedimentación globular y la proteína C reactiva pueden estar elevadas o normales. Los anticuerpos anti-nucleares pueden ser positivos con patrón moteado y con frecuencia se reporta hiper-gammaglobulinemia (3).

La electromiografía apoya el diagnóstico de DMJ cuando reporta datos de miopatía y denervación. La serie esófago-gastro-duodenal puede reportar datos

presencia denota un pronóstico desfavorable, y se caracteriza por dolor abdominal, melena y hematemesis; la perforación de víscera hueca suele ser mortal, ya que puede ser sub-clínica y quedar enmascarada por el empleo de esteroides (3,5).

A nivel ocular se reporta la presencia de telangiectasias en margen conjuntival, y edema periorbitario. En la enfermedad activa pueden presentar exudados retinianos "cotonosos", y hemorragia retiniana que puede progresar a trombosis de vasos marginales, provocando disminución de la agudeza visual e incluso atrofia óptica(3). Los pacientes que reciben tratamiento prolongado con esteroides pueden presentar glaucoma y cataratas.

A nivel renal se puede desarrollar insuficiencia renal aguda secundaria a ruptura de fibras musculares durante la enfermedad activa. El compromiso del parenquima renal puede ocurrir debido a que se han encontrado colecciones tubulares citoplásmicas a nivel del endotelio glomerular renal. Además presentan hematuria, leucocituria y proteinuria, y son consecuencia de vasculitis y daño de la membrana basal glomerular, lo que aumenta su permeabilidad (3).

La vasculitis que afecta al sistema nervioso central puede ser asociada con depresión o cambios de conducta que pueden exacerbarse durante o inmediatamente después de la terapia con esteroides (3).

También puede haber fiebre, pérdida ponderal, artritis y adenomegalias, y esplenomegalia.

LABORATORIO Y GABINETE

Los hallazgos de laboratorio más frecuentes son la presencia de enzimas musculares (CPK, aldolasa, DHL, AST, ALT) elevadas en suero, el hemograma puede ser normal o mostrar diversos grados de anemia y/o leucocitosis. La velocidad de sedimentación globular y la proteína C reactiva pueden estar elevadas o normales. Los anticuerpos anti-nucleares pueden ser positivos con patrón moteado y con frecuencia se reporta hiper-gammaglobulinemia (3).

La electromiografía apoya el diagnóstico de DMJ cuando reporta datos de miopatía y denervación. La serie esófago-gastro-duodenal puede reportar datos

de escape faringonasal, reflujo gastro-esofágico y vaciamiento gástrico retardado. El electrocardiograma puede reportar desnivel del segmento S-T, bloqueos de rama, crecimiento de cavidades, taquicardia, extrasístoles y fibrilación auricular (3,5).

ANATOMIA PATOLOGICA

La biopsia muscular se realiza cuando hay duda diagnóstica y por lo general se realiza en un músculo afectado, distinto al examinado para la electromiografía, ya que pueden presentarse anormalidades transitorias locales. Se reporta necrosis, fagocitosis, basofilia, núcleos grandes, vesiculares y nucleolos prominentes; atrofia y degeneración de fibras tipo I y II, con distribución perifascicular, infiltrado inflamatorio mononuclear con predominio perivascular (4). Las lesiones son focales, por ello hasta el 10 a 15 % de las biopsias pueden ser normales.

En lo que respecta a la vasculitis esta es oclusiva y afecta a las arteriolas, vénulas, y capilares del tejido conectivo de piel, lecho ungueal, tejido subcutáneo y músculo. En la piel afectada se describe un adelgazamiento de la epidermis con edema y vasculitis de la dermis. La vasculitis del aparato digestivo puede producir ulceraciones de la mucosa e infartos. En base a la vasculitis se describen dos tipos de DMJ, el tipo I, descrito por Banker y Victor, de inicio rápido, dramático, y curso severo, que puede ser mortal, y esta asociado a angiopatía. El tipo II descrito por Brusting y Roberts de inicio insidioso, curso crónico, que suele ser benigno, y es el más frecuente (6).

DIAGNOSTICO

El diagnóstico definitivo de DMJ puede establecerse cuando se tiene alguna de las alteraciones cutáneas características y tres de los cuatro criterios adicionales establecidos por Bohan y Peter en 1975 (1,2) que son: a) debilidad muscular proximal y simétrica; b) elevación de enzimas musculares; c) cambios electromiográficos que muestren una miopatía inflamatoria y c) biopsia muscular compatible. El diagnóstico de DMJ se considera probable cuando están

de escape faringonasal, reflujo gastro-esofágico y vaciamiento gástrico retardado. El electrocardiograma puede reportar desnivel del segmento S-T, bloqueos de rama, crecimiento de cavidades, taquicardia, extrasístoles y fibrilación auricular (3,5).

ANATOMIA PATOLOGICA

La biopsia muscular se realiza cuando hay duda diagnóstica y por lo general se realiza en un músculo afectado, distinto al examinado para la electromiografía, ya que pueden presentarse anormalidades transitorias locales. Se reporta necrosis, fagocitosis, basofilia, núcleos grandes, vesiculares y nucleolos prominentes; atrofia y degeneración de fibras tipo I y II, con distribución perifascicular, infiltrado inflamatorio mononuclear con predominio perivascular (4). Las lesiones son focales, por ello hasta el 10 a 15 % de las biopsias pueden ser normales.

En lo que respecta a la vasculitis esta es oclusiva y afecta a las arteriolas, vénulas, y capilares del tejido conectivo de piel, lecho ungueal, tejido subcutáneo y músculo. En la piel afectada se describe un adelgazamiento de la epidermis con edema y vasculitis de la dermis. La vasculitis del aparato digestivo puede producir ulceraciones de la mucosa e infartos. En base a la vasculitis se describen dos tipos de DMJ, el tipo I, descrito por Banker y Victor, de inicio rápido, dramático, y curso severo, que puede ser mortal, y esta asociado a angiopatía. El tipo II descrito por Brusting y Roberts de inicio insidioso, curso crónico, que suele ser benigno, y es el más frecuente (6).

DIAGNOSTICO

El diagnóstico definitivo de DMJ puede establecerse cuando se tiene alguna de las alteraciones cutáneas características y tres de los cuatro criterios adicionales establecidos por Bohan y Peter en 1975 (1,2) que son: a) debilidad muscular proximal y simétrica; b) elevación de enzimas musculares; c) cambios electromiográficos que muestren una miopatía inflamatoria y c) biopsia muscular compatible. El diagnóstico de DMJ se considera probable cuando están

de escape faringonasal, reflujo gastro-esofágico y vaciamiento gástrico retardado. El electrocardiograma puede reportar desnivel del segmento S-T, bloqueos de rama, crecimiento de cavidades, taquicardia, extrasístoles y fibrilación auricular (3,5).

ANATOMIA PATOLOGICA

La biopsia muscular se realiza cuando hay duda diagnóstica y por lo general se realiza en un músculo afectado, distinto al examinado para la electromiografía, ya que pueden presentarse anormalidades transitorias locales. Se reporta necrosis, fagocitosis, basofilia, núcleos grandes, vesiculares y nucleolos prominentes; atrofia y degeneración de fibras tipo I y II, con distribución perifascicular, infiltrado inflamatorio mononuclear con predominio perivascular (4). Las lesiones son focales, por ello hasta el 10 a 15 % de las biopsias pueden ser normales.

En lo que respecta a la vasculitis esta es oclusiva y afecta a las arteriolas, vénulas, y capilares del tejido conectivo de piel, lecho ungueal, tejido subcutáneo y músculo. En la piel afectada se describe un adelgazamiento de la epidermis con edema y vasculitis de la dermis. La vasculitis del aparato digestivo puede producir ulceraciones de la mucosa e infartos. En base a la vasculitis se describen dos tipos de DMJ, el tipo I, descrito por Banker y Victor, de inicio rápido, dramático, y curso severo, que puede ser mortal, y esta asociado a angiopatía. El tipo II descrito por Brusting y Roberts de inicio insidioso, curso crónico, que suele ser benigno, y es el más frecuente (6).

DIAGNOSTICO

El diagnóstico definitivo de DMJ puede establecerse cuando se tiene alguna de las alteraciones cutáneas características y tres de los cuatro criterios adicionales establecidos por Bohan y Peter en 1975 (1,2) que son: a) debilidad muscular proximal y simétrica; b) elevación de enzimas musculares; c) cambios electromiográficos que muestren una miopatía inflamatoria y c) biopsia muscular compatible. El diagnóstico de DMJ se considera probable cuando están

presentes el exantema y dos de los criterios, y posible cuando existe un sólo criterio además del exantema característico (1,2).

DIAGNOSTICO DIFERENCIAL

El diagnóstico diferencial se debe realizar con miositis infecciosa por virus Influenza A y B, Coxsackie A y B, parásitos (triquinosis, cisticercosis, tripanosomiasis, toxoplasmosis), distrofias musculares, miopatías congénitas, síndromes miotónicos y alteraciones metabólicas. También se deben descartar alteraciones neuro-musculares como la miastenia gravis, el síndrome de Guillain-Barre y la poliomielitis. Deben considerarse también otras patologías que cursan con dermatosis como lupus eritematoso sistémico, enfermedad mixta del tejido conectivo, artritis reumatoide juvenil y exantema alérgico y/o medicamentoso (3).

TRATAMIENTO

En los sesentas, uno de cada tres niños con DMJ fallecía por la vasculitis, y actualmente la mortalidad ha disminuido a cerca del 7% con el empleo de esteroides en el manejo. El tratamiento comprende el uso de esteroides como la prednisona de 1 a 2 mg/kg/día. Cuando hay datos de vasculitis o la prednisona no controla la actividad, se pueden utilizar bolos de metil-prednisolona de 10 a 30mg/kg/dosis. Los inmunosupresores se utilizan cuando la enfermedad no se ha controlado con esteroides o los efectos colaterales de los mismos son muy intensos. Los más utilizados son el metotrexate, azatioprina, ciclofosfamida y ciclosporina. Otra modalidad terapéutica es la gammaglobulina intravenosa con buenos resultados, aunque con efecto transitorio (3,9). El uso de anticoagulantes para la calcinosis en etapa temprana de la enfermedad ha sido sugerido por algunos investigadores (7), pero es peligroso para el niño con actividad, y no se ha probado su utilidad en etapas avanzadas de la enfermedad (3).

En el tratamiento del niño con DMJ también incluye la terapia física en caso de contracturas de flexión, los cuidados de piel, la protección del sol usando agentes

presentes el exantema y dos de los criterios, y posible cuando existe un sólo criterio además del exantema característico (1,2).

DIAGNOSTICO DIFERENCIAL

El diagnóstico diferencial se debe realizar con miositis infecciosa por virus Influenza A y B, Coxsackie A y B, parásitos (triquinosis, cisticercosis, tripanosomiasis, toxoplasmosis), distrofias musculares, miopatías congénitas, síndromes miotónicos y alteraciones metabólicas. También se deben descartar alteraciones neuro-musculares como la miastenia gravis, el síndrome de Guillain-Barre y la poliomielitis. Deben considerarse también otras patologías que cursan con dermatosis como lupus eritematoso sistémico, enfermedad mixta del tejido conectivo, artritis reumatoide juvenil y exantema alérgico y/o medicamentoso (3).

TRATAMIENTO

En los sesentas, uno de cada tres niños con DMJ fallecía por la vasculitis, y actualmente la mortalidad ha disminuido a cerca del 7% con el empleo de esteroides en el manejo. El tratamiento comprende el uso de esteroides como la prednisona de 1 a 2 mg/kg/día. Cuando hay datos de vasculitis o la prednisona no controla la actividad, se pueden utilizar bolos de metil-prednisona de 10 a 30mg/kg/dosis. Los inmunosupresores se utilizan cuando la enfermedad no se ha controlado con esteroides o los efectos colaterales de los mismos son muy intensos. Los más utilizados son el metotrexate, azatioprina, ciclofosfamida y ciclosporina. Otra modalidad terapéutica es la gammaglobulina intravenosa con buenos resultados, aunque con efecto transitorio (3,9). El uso de anticoagulantes para la calcinosis en etapa temprana de la enfermedad ha sido sugerido por algunos investigadores (7), pero es peligroso para el niño con actividad, y no se ha probado su utilidad en etapas avanzadas de la enfermedad (3).

En el tratamiento del niño con DMJ también incluye la terapia física en caso de contracturas de flexión, los cuidados de piel, la protección del sol usando agentes

presentes el exantema y dos de los criterios, y posible cuando existe un sólo criterio además del exantema característico (1,2).

DIAGNOSTICO DIFERENCIAL

El diagnóstico diferencial se debe realizar con miositis infecciosa por virus Influenza A y B, Coxsackie A y B, parásitos (triquinosis, cisticercosis, tripanosomiasis, toxoplasmosis), distrofias musculares, miopatías congénitas, síndromes miotónicos y alteraciones metabólicas. También se deben descartar alteraciones neuro-musculares como la miastenia gravis, el síndrome de Guillain-Barre y la poliomielitis. Deben considerarse también otras patologías que cursan con dermatosis como lupus eritematoso sistémico, enfermedad mixta del tejido conectivo, artritis reumatoide juvenil y exantema alérgico y/o medicamentoso (3).

TRATAMIENTO

En los sesentas, uno de cada tres niños con DMJ fallecía por la vasculitis, y actualmente la mortalidad ha disminuido a cerca del 7% con el empleo de esteroides en el manejo. El tratamiento comprende el uso de esteroides como la prednisona de 1 a 2 mg/kg/día. Cuando hay datos de vasculitis o la prednisona no controla la actividad, se pueden utilizar bolos de metil-prednisolona de 10 a 30mg/kg/dosis. Los inmunosupresores se utilizan cuando la enfermedad no se ha controlado con esteroides o los efectos colaterales de los mismos son muy intensos. Los más utilizados son el metotrexate, azatioprina, ciclofosfamida y ciclosporina. Otra modalidad terapéutica es la gammaglobulina intravenosa con buenos resultados, aunque con efecto transitorio (3,9). El uso de anticoagulantes para la calcinosis en etapa temprana de la enfermedad ha sido sugerido por algunos investigadores (7), pero es peligroso para el niño con actividad, y no se ha probado su utilidad en etapas avanzadas de la enfermedad (3).

En el tratamiento del niño con DMJ también incluye la terapia física en caso de contracturas de flexión, los cuidados de piel, la protección del sol usando agentes

bloqueadores, y el evitar realizar ejercicio físico importante durante la fase activa de la enfermedad hasta la recuperación.

En el pasado, en el niño con DMJ se describieron varios tipos de curso de la enfermedad (monocíclica, recurrente, continua), y es difícil predecir la respuesta al inicio de la enfermedad, aunque algunos estudios indican que el pronóstico esta directamente relacionado con el grado de vasculitis (3).

COMPLICACIONES

Las complicaciones de la DMJ comprenden las que son propias de la enfermedad como la calcinosis, atrofia muscular o contracturas en flexión, y complicaciones secundarias al tratamiento prolongado con esteroides como crisis hipertensiva, aumento ponderal, psicosis, osteonecrosis, hiperglucemia, aumento del riesgo de infección y hemorragia gastrointestinal. Y por el uso de inmunosupresores se reporta depresión médular, hepato-tóxicidad y nefro-tóxicidad.

PATOGENESIS

Se piensa que la etiología de esta enfermedad es autoinmune debido a la alta prevalencia, al menos en poblaciones adultas, de auto-anticuerpos contra antígenos musculares como anti-M1, anti-M2, anti-Jo-1, anti-ScI-70, anti-nucleares, etc. (3,10,11). Además, el análisis histopatológico por lo general revela que el músculo estriado afectado tiene un infiltrado inflamatorio compuesto por células B DR+, con un incremento en la proporción CD4+/CD8+ de linfocitos T. Parece existir una relación entre las células T CD4+, células B, y macrófagos, lo que sugiere un mecanismo celular de citotoxicidad, probablemente dirigido en contra de células endoteliales dañadas por el depósito de complejos inmunes (12). También se ha documentado el depósito en la microvasculatura muscular del complejo de ataque de membrana del complemento (C5b-9) (13).

Después de la lesión inicial en la DMJ que se activa por un evento no conocido, ocurren cambios tempranos en el endotelio de pequeños vasos, capilares primarios y arteriolas. Estas células endoteliales cambian de configuración, de células pequeñas a células de mayor tamaño, y frecuentemente se asocian con

bloqueadores, y el evitar realizar ejercicio físico importante durante la fase activa de la enfermedad hasta la recuperación.

En el pasado, en el niño con DMJ se describieron varios tipos de curso de la enfermedad (monocíclica, recurrente, continua), y es difícil predecir la respuesta al inicio de la enfermedad, aunque algunos estudios indican que el pronóstico esta directamente relacionado con el grado de vasculitis (3).

COMPLICACIONES

Las complicaciones de la DMJ comprenden las que son propias de la enfermedad como la calcinosis, atrofia muscular o contracturas en flexión, y complicaciones secundarias al tratamiento prolongado con esteroides como crisis hipertensiva, aumento ponderal, psicosis, osteonecrosis, hiperglucemia; aumento del riesgo de infección y hemorragia gastrointestinal. Y por el uso de inmunosupresores se reporta depresión médular, hepato-tóxicidad y nefro-tóxicidad.

PATOGENESIS

Se piensa que la etiología de esta enfermedad es autoinmune debido a la alta prevalencia, al menos en poblaciones adultas, de auto-anticuerpos contra antígenos musculares como anti-M1, anti-M2, anti-Jo-1, anti-Sci-70, anti-nucleares, etc. (3,10,11). Además, el análisis histopatológico por lo general revela que el músculo estriado afectado tiene un infiltrado inflamatorio compuesto por células B DR+, con un incremento en la proporción CD4+/CD8+ de linfocitos T. Parece existir una relación entre las células T CD4+, células B, y macrófagos, lo que sugiere un mecanismo celular de citotoxicidad, probablemente dirigido en contra de células endoteliales dañadas por el depósito de complejos inmunes (12). También se ha documentado el depósito en la microvasculatura muscular del complejo de ataque de membrana del complemento (C5b-9) (13).

Después de la lesión inicial en la DMJ que se activa por un evento no conocido, ocurren cambios tempranos en el endotelio de pequeños vasos, capilares primarios y arteriolas. Estas células endoteliales cambian de configuración, de células pequeñas a células de mayor tamaño, y frecuentemente se asocian con

bloqueadores, y el evitar realizar ejercicio físico importante durante la fase activa de la enfermedad hasta la recuperación.

En el pasado, en el niño con DMJ se describieron varios tipos de curso de la enfermedad (monocíclica, recurrente, continua), y es difícil predecir la respuesta al inicio de la enfermedad, aunque algunos estudios indican que el pronóstico está directamente relacionado con el grado de vasculitis (3).

COMPLICACIONES

Las complicaciones de la DMJ comprenden las que son propias de la enfermedad como la calcinosis, atrofia muscular o contracturas en flexión, y complicaciones secundarias al tratamiento prolongado con esteroides como crisis hipertensiva, aumento ponderal, psicosis, osteonecrosis, hiperglucemia, aumento del riesgo de infección y hemorragia gastrointestinal. Y por el uso de inmunosupresores se reporta depresión médular, hepato-tóxicidad y nefro-tóxicidad.

PATOGENESIS

Se piensa que la etiología de esta enfermedad es autoinmune debido a la alta prevalencia, al menos en poblaciones adultas, de auto-anticuerpos contra antígenos musculares como anti-M1, anti-M2, anti-Jo-1, anti-Scl-70, anti-nucleares, etc. (3,10,11). Además, el análisis histopatológico por lo general revela que el músculo estriado afectado tiene un infiltrado inflamatorio compuesto por células B DR+, con un incremento en la proporción CD4+/CD8+ de linfocitos T. Parece existir una relación entre las células T CD4+, células B, y macrófagos, lo que sugiere un mecanismo celular de citotoxicidad, probablemente dirigido en contra de células endoteliales dañadas por el depósito de complejos inmunes (12). También se ha documentado el depósito en la microvasculatura muscular del complejo de ataque de membrana del complemento (C5b-9) (13).

Después de la lesión inicial en la DMJ que se activa por un evento no conocido, ocurren cambios tempranos en el endotelio de pequeños vasos, capilares primarios y arteriolas. Estas células endoteliales cambian de configuración, de células pequeñas a células de mayor tamaño, y frecuentemente se asocian con

frecuentemente se asocian con incremento del antígeno del factor de Von Willebrand (Ag:FVW) , un marcador de daño de célula endotelial. El incremento en la expresión del HLA-DR sobre las células endoteliales reflejan la activación inmune y pueden ser relacionadas con presentadores de antígeno. Otra observación temprana es un incremento en el número de células mononucleares halladas en el músculo, algunas de las cuales son macrófagos, que se cree que son fuente de los niveles elevados de neopterin, un factor inflamatorio derivado de macrófagos. En sangre periférica en etapas tempranas de la enfermedad existe linfopenia, con un incremento relativo en el porcentaje de células B (sin incremento en el número absoluto), y una disminución en las células CD8. Si este proceso inflamatorio progresa, la localización anatómica y la distribución particular de los linfocitos CD4 y CD8 puede cambiar. Una vez que el proceso inflamatorio se establece, incrementa la oclusión de capilares y arteriolas llevando a infartos tisulares y la salida es en "gotas". Una de las consecuencias del proceso inflamatorio se relaciona con el metabolismo del calcio: la osteopenia esta presente frecuentemente al diagnosticar la enfermedad y puede ser aminorada por una ingesta adecuada de suplementos de calcio y vitamina D. Por otra parte la calcinosis, consecuencia de la severidad y cronicidad de la enfermedad puede ser disminuida con terapia médica oportuna y agresiva (3).

INMUNOGENETICA

La presencia de DMJ en más de un miembro de la familia se da de manera esporádica(14), pero la enfermedad ha sido diagnosticada en gemelos monocigóticos(15). Existen asociaciones genéticas entre enfermedades autoinmunes y las proteínas codificadas (HLA) por el complejo principal de histocompatibilidad (MHC). En un estudio grande de niños con DMJ y sus familiares, se observó un incremento significativo de los antígenos HLA B-8 (riesgo relativo 2.8, $P < 0.01$) y DR3 (riesgo relativo 3.8, $P < 0.01$) en población caucásica; en Latino Americanos, el riesgo relativo para DR3 fue de 18.5, $P < 0.05$ (16,17,18).

frecuentemente se asocian con incremento del antígeno del factor de Von Willebrand (Ag:FVW) , un marcador de daño de célula endotelial. El incremento en la expresión del HLA-DR sobre las células endoteliales reflejan la activación inmune y pueden ser relacionadas con presentadores de antígeno. Otra observación temprana es un incremento en el número de células mononucleares halladas en el músculo, algunas de las cuales son macrófagos, que se cree que son fuente de los niveles elevados de neopterinina, un factor inflamatorio derivado de macrófagos. En sangre periférica en etapas tempranas de la enfermedad existe linfopenia, con un incremento relativo en el porcentaje de células B (sin incremento en el número absoluto), y una disminución en las células CD8. Si este proceso inflamatorio progresa, la localización anatómica y la distribución particular de los linfocitos CD4 y CD8 puede cambiar. Una vez que el proceso inflamatorio se establece, incrementa la oclusión de capilares y arteriolas llevando a infartos tisulares y la salida es en "gotas". Una de las consecuencias del proceso inflamatorio se relaciona con el metabolismo del calcio: la osteopenia esta presente frecuentemente al diagnosticar la enfermedad y puede ser aminorada por una ingesta adecuada de suplementos de calcio y vitamina D. Por otra parte la calcionsis, consecuencia de la severidad y cronicidad de la enfermedad puede ser disminuida con terapia médica oportuna y agresiva (3).

INMUNOGENETICA

La presencia de DMJ en más de un miembro de la familia se da de manera esporádica(14), pero la enfermedad ha sido diagnosticada en gemelos monocigóticos(15). Existen asociaciones genéticas entre enfermedades autoinmunes y las proteínas codificadas (HLA) por el complejo principal de histocompatibilidad (MHC). En un estudio grande de niños con DMJ y sus familiares, se observó un incremento significativo de los antígenos HLA B-8 (riesgo relativo 2.8, $P < 0.01$) y DR3 (riesgo relativo 3.8, $P < 0.01$) en población caucásica; en Latino Americanos, el riesgo relativo para DR3 fue de 18.5, $P < 0.05$ (16,17,18).

Otras enfermedades asociadas al HLA B8 y DR3 incluyen a la Miastenia Gravis, Diabetes Mellitus tipo I (insulinodependiente) y la enfermedad de Graves. La asociación del supratipo A1, Cw7, B8 y DR3 sugiere que puede existir un componente genético para la susceptibilidad y expresión de la enfermedad (14).

Parece existir una variación étnica en la susceptibilidad genética, ya que al menos un estudio en pacientes checos con DMJ no identificó incremento en la frecuencia de algún alelo del HLA en comparación con controles sanos (15).

En los Estados Unidos, trabajos recientes muestran un incremento significativo del HLA DQA1, alelo 0501 en pacientes negativos para DR3 caucásicos, negros e hispanos con DMJ comparados con un grupo control para el mismo grupo étnico (20,21,22).

El HLA DRB1 0301 y los alelos relacionados DQA1 0501 y DRB1 fueron factores de mayor riesgo genético para el desarrollo de miositis inflamatoria idiopática en americanos blancos. Y al compararlo con pacientes coreanos el HLA DRB1 14 fue un factor protector en los mismos (23).

En Japón, se encontró una mayor frecuencia del alelo HLA B7 en un grupo de pacientes con miopatías de tipo inflamatorio y una disminución de la frecuencia del HLA A24 y B52 en pacientes con polimiositis comparado con pacientes que tenían dermatomiositis. En el mismo estudio se reporta también un incremento en la frecuencia de HLA CW3 en pacientes con polimiositis al compararlos con pacientes con dermatomiositis (24).

Muchos investigadores han realizado pruebas para determinar si la infección juega un papel en la etiología de la DMJ. Una hipótesis de trabajo es que la susceptibilidad y severidad de la enfermedad está bajo control genético. Esta hipótesis es sugerida por la observación de que niños con DMJ de reciente diagnóstico, en Chicago IL, USA durante 1974 a 1980 tuvieron un incremento en

la frecuencia de títulos de anticuerpos neutralizantes y fijadores del complemento, para virus Coxsackie B e incremento en la frecuencia del antígeno de histocompatibilidad B8/ DR3 (17).

En la actualidad se piensa que muchas enfermedades autoinmunes se asocian a algún proceso infeccioso. La DMJ se ha asociado con infecciones virales crónicas como Coxsackie A y B, Parvovirus B19, Epstein Barr, Sincicial respiratorio, Citomegalovirus, Influenza, Parainfluenza y/o parasitarias como *Toxoplasma gondii* (14,21).

En un estudio reciente de niños con DMJ tratados por el servicio de inmunología del Instituto Nacional de Pediatría, se encontró una frecuencia de 38.7% de infección reciente (definida como títulos elevados de IgM contra el agente infeccioso) viral o parasitaria asociada con el diagnóstico de DMJ. Los principales gérmenes involucrados en nuestro medio son enterovirus (coxsackie, ECHO) y *T. Gondii*. Este último parásito tiene una importancia especial, ya que en teoría, el tratamiento específico para erradicar al parásito, podría mejorar los síntomas clínicos de la DMJ (26).

Es probable que la susceptibilidad para el desarrollo de DMJ después de la infección por alguno de los gérmenes mencionados esté determinada genéticamente por el repertorio de HLA del individuo (26).

Según nuestra hipótesis, se deben dar los siguientes eventos una vez que el individuo susceptible para desarrollar DMJ sufre la infección por alguno de estos gérmenes: 1) El germen (virus o parásito) que habitualmente tiene tropismo muscular infecta células musculares causando daño local, inflamación y liberación de antígenos citoplásmicos. 2) Durante la respuesta inflamatoria local se activa el endotelio vascular y tanto las células endoteliales como células musculares son capaces de expresar moléculas del MHC clase II y por tanto, en teoría, serían capaces de activar a los linfocitos T CD4+. 3) Las células

presentadoras de antígeno profesionales fagocitan el tejido muscular necrótico infectado y migran al tejido linfóide para activar a los LT con receptor capaz de reconocer el péptido viral o muscular en el contexto de una molécula de clase II.

4) En individuos normales, los pasos anteriores dan lugar a una respuesta combinada celular y humoral que eliminará al germen y/o las células infectadas para restablecer la homeostasis local. 5) En los individuos que desarrollan DMJ se desarrolla una respuesta contra antígenos musculares que perpetúa el daño muscular aún después de haber sido eliminado el microorganismo desencadenante.

La etiología de esta respuesta puede ser por reconocimiento cruzado de péptidos que se comparten o son muy parecidos entre la célula muscular y el virus o parásito; o por una respuesta que no se logra auto-limitar contra antígenos citoplásmicos normalmente no expresados en la superficie de la célula muscular y para los que no hay tolerancia periférica.

Aunque se desconoce la causa de la DMJ, se han documentado alteraciones en la respuesta inmune celular y humoral, ya que se sabe que los linfocitos en pacientes con DMJ liberan linfoquinas capaces de destruir miocitos en cultivos tisulares y también se han descrito depósitos de complemento e inmunoglobulinas en los vasos de los músculos afectados. Toda esta evidencia apoya nuestra hipótesis de trabajo (9,27).

BIBLIOGRAFIA

1. Bohan A, Peter JB. Polymiositis and dermatomyositis (first of two parts). *N Engl J Med* 1975; 292:344-7.
2. Bohan A, Peter JB. Polymiositis and dermatomyositis (second of two parts). *N Engl J Med* 1975; 292:403-7.
3. Pachman LM. Juvenile dermatomyositis. Pathophysiology and disease expression. *Pediatr Clin North Am* 1995; 42:1071-99.
4. Francisco J, Espinosa-Rosales, Juan P, Gómez-García, Alicia González-Zamora, Ernesto Onuma-Takane, Renato Berrón-Pérez, María C.Sosa-de Martínez, Jose A. Ortega-Martell. Dermatomiositis juvenil: perfil clínico en niños mexicanos. *Acta Ped. Méx* 1996; 17: 237-44.
5. Askari AD. Cardiac abnormalities. *Clin Rheum Dis* 1984; 10:131-49.
6. Jones ME, Callen JF. Collagen vascular diseases of childhood. *Pediatr dermatol* 1991; 38: 1019-39.
7. Berger RG, Featherstone GL, Raasch RH, Mc-Carthy IH, Hadler NM. Treatment of calcinosis universalis with low dose warfarin. *Am J Med* 1987;83:72-6.
8. Pedro E, Grau JM, Casademont J, Cid MC, Masanes F, Sola JF, Marquez AU. Idiopathic inflammatory myopathies. Immunohistochemical analysis of the major histocompatibility complex antigen expression; Inflammatory infiltrate phenotype and activation cell markers. *Clin Neuropathol* 1995; 14: 179-84
9. Ansell BM. Juvenile dermatomyositis. *Rheum Dis Clin North Am* 1991;17:931-42.
10. Targoff IN. Update on myositis specific and myositis associated autoantibodies. *Curr Opin in Reumathol* 2000; 12:475-81.
11. Kubo R, Ihn H, Yazahua N, Sato S, Kikuchi K, Tamaki K. Prevalence and antigen specificity of anti-histone antibodies in patients with polymyositis/dermatomyositis. *Dermatol* 1999; 112:711-15.

12. 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.
13. Kissel JT, Mendell JR, Rammohan KW. Microvascular deposition of complement membrane attack complex in dermatomyositis. *N Engl J Med* 1986;314:329-34.
14. Plamondon S, Dent PB, Reed AM. Familial dermatomyositis. *The J Rheumatol* 1999 ; 26:2691-2 .
15. Harati Y, Niakan E, Bergnan E. Childhood dermatomyositis in monozygotic twins. *Neurology* 1986;36:721.
16. Pachman LM, Jonasson O, Cannon RA, Friedman JM. HLA-B8 in Juvenile Dermatomyositis. *The Lancet*, Sep 10 : 1977; 2 : 8050 :567-8.
17. Friedman JM, Pachman LM, Maryjowski ML, Radvany RM, Crowe WE, Hanson V, Levinson JE, Spencer CH. Immunogenetic studies of juvenile dermatomyositis: HLA-DR antigen frequencies. *Arthritis Rheum* 1983;26:214-6.
18. Pachman LM. Inflammatory myopathy in children. *Rheum Dis Clin North Am* 1994;20:919-41.
19. Vavrincova P, Havelka S, Cerna M, Stasny P. HLA class II alleles in juvenile dermatomyositis. *J Rheumatol* 1993;20(Suppl 37):17-8.
20. Reed AM, Stirling JD. Association of the HLA DQA1 0501 allele in multiple racial groups with juvenile dermatomyositis. *Hum Immunol* 1995; 44:131-35
21. Reed AM, Pachman LM, Ober C. Molecular genetic studies of major histocompatibility complex genes in children with juvenile dermatomyositis: increased risk associated with HLA-DQA1 0501. *Hum Immunol* 1991;32:235-40.
22. Reed AM, Pachman LM, Hayford J, Ober C. Immunogenetic studies in families of children with juvenile dermatomyositis. *J Rheumatol* 1998;25:1000-2.

23. Rider LG, Sshamim E, Okada S, Pandey JP, Targoff IN, O'Hanlon TP, Kim HA, Lim YS, Han H, Ssong YW, Miller FW . Genetic risk and protective factors for idiopathic inflammatory myopathy in Koreans and American whites .*Arthritis Rheum* 1999; 42:1285-90.
24. Furuya T, Hakoda M, Higami K, Ueda H, Tsuchiya N, Tokunaga K, Kamatani N, Kashiwazaki S. Association of Class I and Class II alleles with myositis in Japanese patients. *J Rheumatol* 1998;25:1109-14 .
25. Raymond M, Lewkonja , Horne D and Dawood M. Juvenil Dermatomyositis in a child infected with human parvovirus B19. *Clin Infect Dis* 1995;21:430-32 .
26. García-Hernández ML, Espinosa-Rosales FJ, Berrón-Pérez R, Gutiérrez-Castrellón P. Frecuencia de diversos agentes virales y *T. gondii* en niños con dermatomyositis juvenil atendidos en una institución de tercer nivel. Tesis para obtener el grado de Especialista en Pediatría. UNAM – INP marzo 2000. Pags. 13 – 15.
27. Dalakas MC. Polymyositis, dermatomyositis, and inclusion body myositis. *N Engl J Med* 1991;325:1487-98.