



Universidad Nacional Autónoma de México

División de Estudios de Posgrado E Investigación

Facultad de Medicina

Hospital Infantil de México Federico Gómez

**SERIE DE CASOS PEDIÁTRICOS CON
DERMATOMIOSITIS /POLIMIOSITIS DEL HOSPITAL
INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ:
FRECUENCIA Y CARACTERÍSTICAS DE LA
AFECCIÓN HEPÁTICA**

T E S I S

Que presenta el:
Dr. Rodrigo Vázquez Frias

Para obtener el Diploma de la Especialidad de:
Gastroenterología y Nutrición Pediátrica

Directora de Tesis:
Dra. Alejandra Consuelo Sánchez



México, D. F.

2007



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 esta 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.

Directora de Tesis:

Dra. Alejandra Consuelo Sánchez

Médico adscrito al departamento de
Gastroenterología y Nutrición del
Hospital Infantil de México
Federico Gómez

Tesista:

Dr. Rodrigo Vázquez Frías

AGRADECIMIENTOS:

“Sabia no es la persona que tiene una gran cantidad de conocimientos acumulados, sino aquella que tiene la capacidad de transmitirlos”

Anónimo

A la doctora **Alejandra Consuelo Sánchez**, con toda la admiración y respeto hacía una gran mujer y profesional de la salud, excelente maestra y guía, de quien he obtenido una cantidad invaluable de enseñanzas tanto pediátricas, gastroenterológicas así como de vida y quien sin duda alguna representa el mejor ejemplo a seguir. Gracias por su gran dedicación y paciencia para la elaboración y supervisión de esta tesis. Pero sobre todo por creer en mí, por ayudar a desarrollarme en el aspecto profesional y humano. Gracias por todas sus palabras de aliento. ¡No la defraudaré!

Al doctor Pedro Valencia Mayoral por su apoyo en la observación e interpretación de las biopsias de esta tesis y por sus grandes enseñanzas.

Al doctor Héctor Carrillo, nuevamente, “Gracias” por las ¡palabras precisas en el momento justo!

DEDICATORIAS:

A Marcos ¡Otra mas!

A mi hermano del alma, que Dios sabe porqué hace las cosas!
SAYO te quiero y te extraño mucho!

A Marcos y Alicia, mis papás, que les puedo decir, sino gracias por todo su apoyo y comprensión en las pocas horas que llegamos a convivir. Gracias por todo lo que han hecho por mí y para mí. Nuevamente gracias por los principios y valores que forjaron en mí.

A Marco y Daniel por dar alegría a mi vida.

A Silvia y Alejandro, por siempre unidos!

A mi abuelita ANA, por su cariño entrañable y grandes enseñanzas.

A Marco y Adriana, por los grandes momentos vividos en familia.

A Edgar, hermanos por siempre!

A Vicky por todos sus cuidados y atenciones!

A Tere Fortoul por creer ciegamente en mí. Gracias por el apoyo SIEMPRE!

A mis grandes amigos y cómplices: Andrea, Bernie, Deno, Edu, Emilio, Glen, Hania, Jessica, José Manuel, José Miguel, Marcela, Martina ("la diseñadora"), Oli, Paco, Ursu. Gracias por soportarme y enseñarme el verdadero significado de la AMISTAD.

ÍNDICE:

	Página
INTRODUCCIÓN	1
ANTECEDENTES	1
Polimiositis y dermatomiositis juvenil	1
Hepatopatía y colagenopatías	3
Hepatitis C	4
Hepatitis C y autoinmunidad	6
Dermatomiositis y hepatitis C	7
Importancia de detectar VHC en colagenopatías	8
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	9
JUSTIFICACIÓN	9
OBJETIVOS	9
CRITERIOS DE SELECCIÓN	10
METODOLOGÍA	10
Variables	11
Estadística	12
RESULTADOS	13
DISCUSIÓN	21
CONCLUSIONES	24
BIBLIOGRAFÍA	25

INTRODUCCIÓN

Las enfermedades de la colágena son desórdenes mediados inmunológicamente, caracterizados por involucro de múltiples órganos. Dentro de estos pacientes el incremento de las aminotransferasas es un fenómeno común.(1-4) Se han descrito una variedad de alteraciones hepáticas asociadas a las colagenopatías como la arteritis y congestión hepática, así como también cambios asociados al uso de medicamentos hepatotóxicos como son el hígado graso e inflamación inespecífica. También existen algunos casos en donde se han asociado a enfermedades hepáticas bien definidas como la cirrosis biliar primaria, hiperplasia nodular regenerativa del hígado, hepatitis autoinmune e infecciosa por virus B y C.(5) En realidad no se conoce la frecuencia con la que se presenta la afección hepática, las características del daño ni el significado de la movilización de las aminotransferasas, ya sea en forma transitoria o intermitente, debido a que habitualmente estos pacientes no son monitoreados desde el punto de vista del funcionamiento hepático y en consecuencia no son completamente estudiados. Existen algunos reportes en donde después de varios años de evolución de la colagenopatía, se hacen manifiestos síntomas clínicos y laboratoriales de hepatopatía crónica sin que nadie los hubiera sospechado previamente.

ANTECEDENTES

Polimiositis y Dermatomiositis Juvenil

La dermatomiositis es una enfermedad del tejido conectivo que involucra una miopatía (músculo estriado) inflamatoria crónica caracterizada por paresia persistente y progresiva de los músculos proximales e inflamación de la piel. Se denomina polimiositis cuando hay ausencia de lesión dérmica y es rara en pediatría. La dermatomiositis juvenil presenta dos características distintivas que son la vasculitis y la calcinosis. Se presenta primordialmente entre los 5 y 14 años de edad, con un predominio en las mujeres a razón de 2:1. (6) Se estima una incidencia en los Estados Unidos de América de 2.5 a 4 casos por millón de niños (7). No hay datos estadísticos en nuestro país.

Tiene dos tipos de presentaciones: un inicio agudo, caracterizado por fiebre, lesiones cutáneas y debilidad muscular; y otro inicio insidioso, el mas común, caracterizado por fatiga, febrícula, artralgias y lesiones dérmicas tempranas que preceden incluso en meses a la debilidad muscular.

Las lesiones dérmicas características son el eritema y el edema periorbitario, así como telangiectasias capilares palpebrales. El eritema “en heliotropo” es de color violáceo y se localiza principalmente en párpados, puente de la nariz y los pliegues nasolabiales, aunque puede estar localizado en todas las zonas expuestas al sol. Además existen lesiones eritematosas hipertróficas en las superficies óseas y en la piel de los nudillos (signo de Göttron). En los cuadros

graves se puede presentar calcinosis de los tejidos blandos, las cuales se pueden resolver de forma espontánea, pero pueden llegar a dificultar la función articular. (6)

Las manifestaciones sistémicas incluyen disfagia, neumonitis intersticial, broncoaspiración y manifestaciones cardíacas. (8) La artritis es común en las articulaciones grandes y pequeñas, además de mialgias, parestesia de las cinturas pélvica y escapular, así como gran debilidad de los músculos del cuello. En casi la mitad de los niños se presenta taquicardia, por involucro cardíaco. Pueden presentarse alteraciones gastrointestinales caracterizadas por dificultad para la deglución, masticación, expulsión de secreciones, así como úlceras, perforaciones y hemorragias del tubo digestivo. (6)

El curso de la enfermedad usualmente es con exacerbaciones y remisiones durante años y unos cuantos pacientes persisten activos continuamente; en una minoría de los casos mejora en el primer año y no vuelven a presentar ninguna sintomatología.

En cuanto a las pruebas de laboratorio suelen estar incrementadas la velocidad de sedimentación globular y la concentración de gammaglobulinas, pero los datos más específicos son el aumento de las creatinina-fosfoquinasa (CPK), aldolasa, alanina aminotransferasa (ALT), aspartato aminotransferasa (AST) y deshidrogenasa láctica (DHL).

La electromiografía muestra actividad anormal en reposo, reclutamiento completo temprano y anormal de las fibras musculares, potenciales de fibrilación, descargas de alta frecuencia y fasciculaciones; la velocidad de conducción nerviosa es normal. La biopsia muscular presenta atrofia perifascicular, infiltrado inflamatorio entre las fibras musculares y alrededor de los vasos, primordialmente linfocitos, células plasmáticas, macrófagos y algunos eosinófilos, además de degeneración, necrosis y regeneración de miocitos y lesiones isquémicas, atrofia perifascicular importante, predominio de células redondas y oclusión de vasos finos; el examen con inmunofluorescencia revela depósitos granulares de IgG, IgM y complemento.

Para su diagnóstico se utilizan los criterios de Bohan y Meter, que tienen una sensibilidad de 45% a 92% y una especificidad de 93%. (Ver cuadro 1)

Se estima que se trata de una dermatopolimiositis juvenil *definitiva* cuando hay eritema y se cumple con tres o cuatro de los otros criterios; se considera *probable* cuando se presenta eritema y dos criterios; es *posible* si hay eritema y un solo criterio. Hasta el momento el método ideal de detección es la resonancia magnética previa para localizar las zonas musculares afectadas y tomar la biopsia en el sitio correcto. (9) Se deben de descartar otras miopatías.

Cuadro 1. *Criterios de Bohan y Meter*

	Dermatomiositis	Polimiositis
<i>Eritema característico</i>	+	-
Debilidad simétrica de músculos proximales de cintura escapular y pélvica	+	+
Incremento de las enzimas musculares	+	+
Cuadro histopatológico muscular	+	+
Cambios electromiográficos: miopatía Inflamatoria	+	+

El tratamiento de la dermatomiositis se hace de forma convencional con prednisona 2mg/kg/día y/o bolos de metilprednisolona a dosis de 30mg/kg (máximo 1 gramo al día) hasta que ocurra una disminución de los niveles de las enzimas musculares y posteriormente se dan dosis de reducción, con o sin administración conjunta de Azatioprina. Otras opciones de tratamiento, cuando los pacientes no responden a los esteroides, incluyen el uso de inmunoglobulina intravenosa, metotrexate y ciclosporina A, sola o en combinación, por un lapso que varía entre medio año hasta 7 años de tratamiento. (10)

La etiología de la dermatomiositis permanece desconocida aunque se cree que corresponde a un desorden en la autoinmunidad, que es disparada o precipitada por factores ambientales en sujetos genéticamente susceptibles. Los análisis de microscopia de luz y el análisis inmunohistoquímico de 10 biopsias musculares de pacientes jóvenes con dermatomiositis juvenil presentaron una sobreexpresión del antígeno leucocitario humano clase I (HLA, por sus siglas en inglés), incluso en una biopsia que por histología convencional había sido reportado como normal. (11) Al parecer la sobreexpresión del antígeno leucocitario humano I (HLA I; por sus siglas en inglés) es un evento temprano que ocurre en la dermatomiositis y que puede ocurrir aun con ausencia de infiltración linfocítica y daño muscular. El incremento de los antígenos HLA-DR3 y HLA-DRw52 en estos pacientes sugieren una predisposición genética.(12) Múltiples virus han sido implicados como disparadores causales de la dermatomiositis dentro de los cuales se incluyen Coxsackie, rubéola, VIH, (8) HTLV-1, echovirus, adenovirus y hepatitis B. (12). Recientemente varios reportes de casos han sugerido la participación del virus de hepatitis C como agente causal asociado.

Hepatopatía y collagenopatías

En un estudio de 160 pacientes con enfermedades de la colágena dentro de las cuales se encontraron lupus eritematoso sistémico, poli/dermatomiositis, esclerodermia, artritis reumatoide, enfermedad del tejido conectivo mixto y poliarteritis nodosa, se encontró que en casi la mitad de la totalidad de los pacientes presentaron anomalía del perfil hepático; los pacientes con esclerodermia (n=15) presentaron aminotransferasemia en un 33.3% y con dermatomiositis (n=18) en un 77.8%, constituyendo este último grupo de

colagenopatías la que presentó el porcentaje mas alto de pacientes con aminotrasferasemia de entre todas las colagenopatías. Las afecciones hepáticas encontradas al estudio histopatológico del hígado fueron: arteritis hepática en el 16.9%, cirrosis biliar primaria el 5.6%, hiperplasia nodular regenerativa en el 4.4%, hepatitis autoinmune en el 1.9%, hígado graso en el 67.5%, congestión hepática en el 68.1%, hepatitis reactiva no específica en el 8.8%, hepatitis crónica o cirrosis causada por virus hepatitis B o C en el 7.5% así como hepatitis o colangitis inducida por drogas en el 2.5% del total de los pacientes. (13)

Específicamente en el grupo de dermatomiositis (todos adultos) los hallazgos histopatológicos encontrados fueron hígado graso (66.7%), congestión hepática (50%), hepatitis reactiva (11.1%), arteritis hepática (5.6%), cirrosis biliar primaria (5.6%), sin haber identificado ningún caso de hepatitis crónica o cirrosis asociado a virus hepatitis B o C. En el grupo de esclerodermia se encontró hígado graso (80%), congestión hepática (80%), cirrosis biliar primaria (20%), hepatitis crónica o cirrosis asociado a virus hepatitis B o C (13.3%), arteritis hepática (6.7%), hiperplasia nodular regenerativa (6.7%). (13)

Hepatitis C

La infección por virus de hepatitis C (VHC) tiene una prevalencia del 1% al 2% en la población general y es una causa común de enfermedad hepática, sobre todo en aquellos grupos de riesgo, los cuales incluyen personas que han tenido alguna transfusión sanguínea, uso de drogas intravenosas, promiscuidad, bajo nivel socioeconómico así como contacto sexual o en casa con pacientes con VHC. La transmisión típicamente es parenteral o a través del intercambio de fluidos corporales, aunque el modo de transmisión permanece desconocido hasta en el 50% de los casos. (14) Los antígenos virales son detectables mediante la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) dentro de las 2 semanas post exposición y la elevación de las aminotrasferasa ocurre entre 4 y 6 semanas post-exposición. Esta elevación puede ser mínima o transitoria, inclusive puede haber ausencia de aminotrasferasemia en la infección por VHC, aun con la presencia histológica de cirrosis hepática. (15)

Ocurre seroconversión secundaria a la viremia y al inicio del daño hepático, pero es de grado variable y no previene la hepatitis aguda o crónica. (15) Puede haber resolución de la infección en algunos pacientes cuya respuesta de anticuerpos a antígenos específicos de VHC (HRV-1 o E2/N) se realiza de forma rápida. (14,16)

En la infección crónica, la antigenemia persiste e inclusive se puede presentar un patrón fluctuante de aminotrasferasemia. Los complejos inmunes de VHC (formados por el antígeno de VHC y sus anticuerpos, factor reumatoide y C3) pueden ser formados y depositados en el hígado, piel o riñón. (14)

El papel de los linfocitos T en la infección de VHC no ha sido del todo elucidado, aunque la presencia de una gran cantidad de células mononucleares en sangre

periférica para el antígeno central del VHC correlaciona con un curso más benigno de la infección. Los pacientes con infección por VHC presentan elevación sérica de IL-2, IL-4, IL-10 e IFN γ . (17) .Se han detectado Linfocitos T específicos para VHC en el parénquima hepático y en el tracto portal se pueden observar agregados linfocíticos hasta en el 59% de los pacientes con hepatitis C crónica. La celularidad de estos infiltrados además está compuesta por un centro de linfocitos B mezclados con algunos linfocitos T CD4+ rodeados por un anillo externo de linfocitos T CD8+. (14)

Las respuestas inmunes diferentes a la hepatitis C crónica pueden estar en relación con los genotipos de los antígenos leucocitarios humanos (HLA, por sus siglas en inglés). Los pacientes con HLA-DR3 y hepatitis crónica tienen niveles de inmunoglobulinas altos y una frecuencia tres veces mayor de enfermedad hepática grave que los portadores de HLA-DR4, los cuales a su vez tienen una incidencia 4 veces mayor de enfermedades inmunológicas concomitantes. (14) Otros sugieren que las manifestaciones de la infección por VHC son independientes del subtipo de VHC, existen 6 subtipos, o del genotipo de HLA del individuo afectado. (18)

El diagnóstico de infección por VHC se hace a través de la identificación de anticuerpos anti-VHC en el suero de los pacientes mediante inmunoensayo enzimático (EIA, por sus siglas en inglés) y por ensayo de inmunoblot recombinante (RIBA, por sus siglas en inglés). La sensibilidad de EIA de segunda generación está entre el 80% y 90%, aunque puede haber un alto nivel de no-especificidad (hasta del 50%) utilizando RIBA de segunda generación como prueba confirmatoria en poblaciones de bajo riesgo. Puede haber falsos positivos en un paciente con hiperglobulinemia, seropositividad a factor reumatoide o vacunación para influenza reciente. Estudios recientes han mostrado que un EIA positivo con dos pruebas comerciales diferentes son virtualmente diagnósticos para infección por VHC. La identificación de anticuerpos anti-VHC mediante una prueba altamente sensible y específica como RIBA de segunda o tercera generación en la presencia de aminotransferasemia es diagnóstica de infección por VHC. Entre la población de alto riesgo o pacientes con EIA reactivo con elevación de enzimas hepáticas, la confirmación de la infección por VHC es cerca del 95%. La especificidad del RIBA no se afecta por las crioglobulinas. El estándar de oro para el diagnóstico de VHC es la detección de RNA de VHC mediante PCR. La determinación cualitativa y cuantitativa del RNA VHC es importante para determinar las opciones terapéuticas y los resultados del mismo (14)

No existe correlación entre los niveles de aminotransferasemia y el grado de lesión hepática. La biopsia hepática permite estratificar la gravedad de la enfermedad y descartar otras causas de hepatitis. Las características morfológicas en la infección por VHC incluyen: esteatosis, agregación linfoide dentro de la triada portal e infiltración de los conductos biliares interlobulillar con linfocitos y células plasmáticas. (14)

Hepatitis C y autoinmunidad

Existe una prevalencia importante de manifestaciones autoinmunes en pacientes con infección por VHC. Hasta un 70% de los pacientes presentan autoanticuerpos y cursan con manifestaciones clínicas de autoinmunidad entre el 20% y 30%. (Ver cuadro 2) Los autoanticuerpos asociados con la infección de VHC son: factor reumatoide (FR), crioglobulinas, ANA, anticuerpos anticardiolipina, anticuerpos antitiroideos, anticuerpos anti citoplasma neutrofílico (ANCA, por sus siglas en inglés), anti músculo liso y anticuerpos microsomales-hígado-riñón (LKM, por sus siglas en inglés). (14)

Los pacientes con hepatitis C crónica tienen títulos bajos de ANA en un 10%-30%, anti músculo liso en 60%-70%, FR en un 60%-80%. (14,19) En un estudio se reportó que la seropositividad para ANA e hipergammaglobulinemia fueron mas comunes en pacientes con hepatitis C crónica que en los pacientes con infección por virus de hepatitis B, y se encontró una prevalencia incrementada en asociación con HLA-DR4. (20) El VHC ha sido implicado como causa de síndrome de anticuerpo antifosfolípido. El 17% de los pacientes con desórdenes trombóticos y anticuerpos anticardiolipina (ACA) positivos tienen marcadores de VHC. ACA están presentes en el 22% de los pacientes con hepatitis C. (21,22) La infección crónica por VHC también ha sido asociada con el desarrollo de hepatitis autoinmune. (23)

Cuadro 2. Manifestaciones o enfermedades extrahepáticas asociadas con infección por VHC

AUTOINMUNE	NO AUTOINMUNE
Crioglobulinemia mixta	Tumores de MALT*
Tiroiditis Autoinmune	Linfoma No-Hodgkin de células B
Glomerulonefritis membranoproliferativa	Porfiria cutánea tarda
Liquen plano	Plasmocitoma
Eritema multiforme	Prurito
Púrpura trombocitopénica autoinmune	Eritema acral necrolítico
Sialoadenitis linfocítica (Sjögren-like)	
Urticaria	
Artritis reumatoide	
Úlcera corneal de Moren	
Vasculitis leucocitoclástica	
Síndrome antifosfolípido	
Eritema nodoso	
Dermatomiositis/polimiositis	
Vitiligo	
Síndrome de Behcet	
Poliarteritis nodosa	
Lupus eritematoso sistémico	
Canicies	
Prúrigo nodularis de Hyde	

* MALT; Tejido linfoide asociado a mucosas, por sus siglas en inglés

Otras afecciones autoinmunes relacionadas con la infección por VHC son la vasculitis, crioglobulinemia, glomerulonefritis, lupus eritematoso sistémico (LES), artritis reumatoide, síndrome de Sjogren's, enfermedades tiroideas autoinmunes, púrpura de Henoch-Schonlein, trombocitopenia autoinmune. (14)

Al parecer el VHC participa como disparador de la enfermedad autoinmune al inducir disfunción de la respuesta humoral y/o celular de la inmunidad. Una disfunción predominantemente humoral permite la formación de crioglobulinas, autoanticuerpos y la formación y depósito de complejos inmunes con la consecuente glomerulonefritis o vasculitis. Una disfunción mixta (humoral y celular) lleva a manifestaciones de tiroiditis, LES o artritis reumatoide; mientras que una disfunción predominantemente celular en respuesta a la infección por VHC puede manifestarse por polimiositis y dermatomiositis, sialoadenitis, hepatitis autoinmune e incluso progresar a neoplasias hematológicas de bajo grado.

Los anticuerpos que atacan a los virus o a un complejo enzimático del virus pueden presentar reacción cruzada con áreas homólogas de proteínas del paciente y resultar en la producción de autoanticuerpos, a lo que se le conoce como fenómeno de reacción cruzada. Los anti-aminoacil-tRNA sintetasas son los autoanticuerpos específicos de miositis mas conocidos, así como también lo son los anticuerpos anti-Jo 1 y anti Mi2. El VHC puede interactuar con la sintetasa de aminoacil t-RNA que es el blanco de los autoanticuerpos específicos de la miositis. (12)

Existe evidencia de que el tratamiento con interferón alfa ($IFN\alpha$) para VHC induce la formación de autoanticuerpos hasta en una tercera parte de los pacientes. (24,25). Existen complicaciones inmunológicas del tratamiento con interferón dentro de las cuales están la inducción de autoanticuerpos (ANA, anticuerpos antitiroideos y antifosfolípidos), síntomas sistémicos (fiebre, malestar general, anorexia, alopecia, mialgias) y síndromes clínicos (vasculitis, enfermedad tiroidea autoinmune, miopatía, síndrome parecido a LES, síndrome de Sjogren's, esclerosis múltiple y miastenia gravis) (14).

Dermatomiositis y Hepatitis C

Existen diecinueve casos reportados en la literatura, el primero de ellos en 1994, que sugieren asociación entre polimiositis/dermatomiositis con infección por virus de hepatitis C. (8,12,26-41). Todos ellos en adultos entre 40 y 79 años, sin predominio de sexo (masculinos 10 casos). La mayoría de ellos, pero no todos, con elevación de las aminotransferasas, elevación de CPK y DHL, fosfatasa alcalina normal, sin datos de colestasis. Casi el 60% de los pacientes presentaron anticuerpos antinucleares positivos desde 1:80 a 1:1280 y menos de la mitad con anti-Jo positivos. En pocos casos se hizo la determinación de otros autoanticuerpos los cuales salieron negativos. La detección de VHC se hizo mediante PCR en todos los casos, y existió una asociación temporal de infección por VHC y la aparición de dermatomiositis. Muy pocos presentaban factores de riesgo para infección por virus de hepatitis C y en algunos casos ya se tenía el

antecedente de esta infección años previos al momento en que se manifestó la dermatomiositis. Esto debido quizá a que la infección por virus de hepatitis C puede pasar desapercibida y hasta el momento en que se realiza un escrutinio al presentarse sintomatología de la dermatomiositis se evidenció aminotransferasemia. Tres casos presentaron hepatocarcinoma de forma concomitante o precediendo a la dermatomiositis.

Aunque la terapia con IFN α puede ser considerada para el tratamiento de polimiositis y dermatomiositis asociadas con la infección con CHV y ha mejorado la miositis, (30) ha precipitado la miositis en otros (32,42), pero las secuelas a largo plazo de la inmunosupresión utilizada en la infección por VHC son desconocidas. Por lo tanto la estrategia de tratamiento para los pacientes con autoinmunidad relacionada a VHC todavía esta por definirse, pero al parecer existe una fuerte consideración para dar regímenes de inmunosupresión tradicionales con esteroides.

Importancia de detectar VHC en colagenopatías

Las asociaciones autoinmunes reportadas con infección por VHC justifican su consideración en el diagnóstico diferencial de los pacientes con enfermedades reumáticas. La importancia en la detección de autoinmunidad asociada a VHC esta fundamentada en las secuelas que tiene la infección crónica por VHC tales como cirrosis, carcinoma hepatocelular y neoplasias hematológicas, así como la potencial exacerbación de la infección de VHC por la inmunosupresión de la enfermedad autoinmune y la elección de la intervención terapéutica.

Son necesarios estudios virológicos y epidemiológicos que controlen los factores de riesgo para VHC, subtipo de VHC, genotipo de HLA, así como variables geográficas y ambientales para elucidar la potencial relación causal de la infección por virus de hepatitis C con las enfermedades autoinmunes,

La única revisión al respecto, hecha por McMurray concluye que la infección por VHC debiera ser considerada en pacientes con manifestaciones de enfermedades autoinmunes que tienen alto riesgo de infección para infección de VHC, historia previa de hepatitis, crioglobulinemia, glomerulonefritis membranoproliferativa inexplicada, anormalidades hepáticas con trombocitopenia o episodios trombóticos, xerostomia y xeroftalmia con alteraciones del sistema nervioso central, vasculitis cutánea y/o lívedo reticularis, fibrosis pulmonar intersticial, hipocomplementemia, pacientes con artritis no-erosiva, no-progresiva con síndrome de túnel carpal o tenosinovitis palmar así como aquellos pacientes con LES con hepatitis, glomerulonefritis membranoproliferativa o crioglobulinemia. (14)

Así mismo también es importante la detección de infección por VHB ya que puede ocurrir reactivación fatal de VHB secundaria al tratamiento con glucocorticoides para las colagenopatías. (43)

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

En pacientes con enfermedades de la colágena:

1. Está descrito que presentan movilización de aminotransferasas, refiriéndose casos aislados en donde la aminotransferasemia es persistente, sin embargo no se precisa el significado real de esta alteración
2. Hay evidencia de que pueden existir diversas lesiones histopatológicas en el parénquima hepático, que van desde cambios inespecíficos hasta lesiones tóxicas o compatibles incluso con hepatitis autoinmune o infecciosa por virus C.

Con estas consideraciones se formulan las siguientes preguntas de investigación:

En una serie de casos pediátricos con dermatomiositis:

1. ¿Cuál es la frecuencia de hepatopatía crónica?
2. ¿En qué momento inicia la elevación de alaninoaminotransferasa?
3. ¿Existe asociación con infección por virus de hepatitis B o C?
4. En los casos en los cuales se haya realizado el estudio histopatológico del hígado ¿Qué alteraciones morfológicas se observan?

JUSTIFICACIÓN

Considerando que se ha descrito afección hepática asociada a la dermatomiositis/polimiositis en adultos y que hasta el momento actual se desconoce la frecuencia con la que ocurre ésta y las características del daño hepático, es importante revisar en la serie de casos pediátricos con dermatomiositis/polimiositis que existen en el Hospital Infantil de México Federico Gómez, el cual es un Hospital de tercer nivel de referencia Nacional en México, si realmente estos pacientes tienen afección hepática y las características de la misma.

OBJETIVO

En una serie de casos de pacientes pediátricos del Hospital Infantil de México Federico Gómez:

- Identificar la frecuencia de hepatopatía crónica en una serie de pacientes pediátricos con dermatomiositis/polimiositis.
- Identificar el momento en el que se inicia la elevación de la alaninoaminotransferasa
- Describir si existe asociación entre dermatomiositis/polimiositis e infección por virus de la hepatitis C
- Describir los hallazgos histopatológicos del hígado de pacientes con dermatomiositis/polimiositis que cuenten con biopsia hepática.

CRITERIOS DE SELECCIÓN.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN:

Pacientes con dermatomiositis/polimiositis. Aquellos que tengan 4 de los 5 criterios de *Bohan y Meter*.

	Dermatomiositis	Polimiositis
<i>Eritema característico</i>	+	-
Debilidad simétrica de músculos proximales de cintura escapular y pélvica	+	+
Incremento de las enzimas musculares	+	+
Cuadro histopatológico muscular	+	+
Cambios electromiográficos: miopatía Inflamatoria	+	+

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:

- Pacientes que no cuenten con por lo menos 6 determinaciones de ALT
- Que se cuente con el expediente clínico completo

METODOLOGÍA:

Se llevó a cabo un estudio descriptivo, retrolectivo, que consistió en revisar los expedientes de pacientes con los diagnósticos de dermatomiositis/ polimiositis que habían sido atendidos en el Hospital Infantil de México Federico Gómez (HIMFG) desde Enero de 1990 hasta Julio de 2007. Los expedientes de estos pacientes se encuentran en el Departamento de Bioestadística y Archivo Clínico del propio hospital.

Se diseñó una hoja de captura de datos la cual incluía la información relacionada a la descripción general del individuo, la fecha del diagnóstico de dermatomiositis/miositis, manifestaciones clínicas de hepatopatía como ictericia, la presencia de hepatomegalia y esplenomegalia, ascitis y las cifras de las pruebas de funcionamiento hepático que incluyen alaninoaminotransferasa (ALT) bilirrubina directa (BD), fosfatasa alcalina (FAIk), albúmina y globulinas con las fechas relacionadas, anticuerpos contra virus de hepatitis C y B y el perfil de autoinmunidad que incluye inmunoglobulinas IgG totales, anticuerpos antinucleares (ANA), anticuerpos anti ácido desoxirribonucleico (anti-DNA), anticuerpos anti músculo liso (AML), anticuerpos anti microsomas riñón e hígado (Anti-LKM; por sus siglas en inglés) y el diagnóstico morfológico de la biopsia hepática, recopilando así mismo el tratamiento recibido al momento de la biopsia.

VARIABLES

Hepatopatía crónica:

Definición conceptual: Afección hepática continua por un periodo de al menos 6 meses condicionada por infecciones, tóxicos, trastornos metabólicos o fenómenos autoinmunes que puede evidenciarse clínicamente con ictericia, hepatomegalia, datos de hipertensión portal como esplenomegalia y ascitis así como también otros estigmas como son dedos en palillo de tambor , hipoplasia tenar e hipotenar y eritema palmar y telangiectasias. No obstante es posible que estos datos clínicos no se observen y solo se manifieste con alteraciones bioquímicas

Definición operacional: Elevación de la alaninoaminotransferasa (ALT) 1.5 veces por arriba del valor normal (40 U) por un periodo de por lo menos 6 meses consecutivos o en forma intermitente en el transcurso de al menos un año, asociada o no a la presencia de manifestaciones clínicas sugestivas de hepatopatía. **Presente o ausente.**

Tipo de variable: cualitativa nominal.

Momento de la elevación de la ALT:

Definición conceptual: Primera vez en la que se eleva la ALT

Definición operacional:

Inicial: al momento del diagnóstico de la dermatomiositis/polimiositis o dentro de los primeros 3 meses posteriores al diagnóstico, o

Tardía: Después de los 3 meses de haber hecho el diagnóstico de dermatomiositis/polimiositis

Tipo de variable: cualitativa nominal.

Infeción por hepatitis B:

Definición conceptual: Presencia del virus de Hepatitis B en el organismo.

Definición operacional: Presencia de antígeno de superficie de virus de hepatitis B (VHB Ags) mediante ELISA. **Positivo o negativo.**

Tipo de variable: cualitativa nominal.

Infeción por hepatitis C:

Definición conceptual: Presencia del virus de Hepatitis C en el organismo.

Definición operacional: Presencia de anticuerpos contra hepatitis C identificados por ELISA de segunda generación, corroborado por prueba de RIBA o por PCR: **Positivo o negativo.**

Tipo de variable: cualitativa nominal.

Cambios morfológicos del parénquima hepático:

Definición conceptual: Corresponden a las alteraciones en la morfología del lobulillo hepático visualizadas a través del microscopio de luz.

Definición operacional:

- Grado de actividad inflamatoria: Presencia de células inflamatorias que pueden ser linfocitos, monocitos o células plasmáticas a nivel portal o lobulillar: Ausente 0, Leve I, Moderada II o Grave III. (* Ver anexo 1)

- Estadio de la fibrosis: dependiendo de la extensión de fibrosis que exista y se clasifica en: 0 ausente; I, menos del 25%; II, menos del 50%; III, mas del 50%, IV cirrosis: puentes de fibrosis que rodean nódulos de regeneración hepática.
- Vasculitis: presencia de infiltrado inflamatorio rodeando e internalizándose en la pared de vasos sanguíneos (arteriolas o vénulas): Presente o ausente
- Ductopenia: Relación conducto/ espacio porta < 0.5: Presente o ausente
- Presencia de eosinófilos: Si o No
- Esteatosis: Presencia de grasa intracitoplasmática del hepatocito en forma de macro o microvesículas. : Presente o ausente
- Localización de esteatosis: de acuerdo a la distancia que existe entre espacio porta y vena central se divide en tercios y se define cada zona como
 - Zona I: tercio proximal a espacio porta
 - Zona II: tercio medio
 - Zona III tercio proximal a vena central.
- Presencia de granulomas: definido como la presencia de células inflamatorias del tipo mononuclear (macrófago, plasmáticas, linfocitos) a nivel de lobulillo hepático: SI o NO.
- Presencia de lipogranulomas: definido como la presencia de células inflamatorias del tipo mononuclear (macrófagos) rodeando a una gota de grasa: Si o No

Tipo de variable: cualitativa nominal.

Medicamentos recibidos al momento de la biopsia: Se mencionarán los fármacos que se encontraba recibiendo en el mes previo a la toma de la biopsia hepática.

ESTADÍSTICA.

Se realizarán medidas de tendencia central.

RESULTADOS

En el período comprendido del 1º enero de 1990 al 30 de junio del 2007 se encontraron 50 casos de dermatomiositis/polimiositis, sin embargo solo 34 cumplieron con los criterios de selección.

En cuanto a la distribución por sexo, el 62% de los casos fueron del sexo femenino (n=21) y 38% del sexo masculino (n=13), en una relación 1.6:1.

La mediana de edad fue de 7 años y un intervalo de edades entre 1-12. La mediana del tiempo de seguimiento fue 3 años 7 meses el 85% tuvo una vigilancia de por lo menos 6 meses

De acuerdo al comportamiento de la aminotransferasemia se establecieron 5 grupos: Grupo 1.- **Aminotransferasemia persistente (AP)** Elevación > 1.5 veces del valor superior normal de ALT por al menos 6 meses y que persistió hasta su última consulta. Grupo 2.- **Aminotransferasemia remitida (AR)** Elevación ALT > 1.5 del valor superior normal por al menos 6 meses, con normalización posterior de las aminotransferasas. Grupo 3.- **Aminotransferasemia intermitente (AI)** Elevación ALT > 1.5 del valor superior normal en una o más ocasiones pero en forma aislada, sin llegar a normalizarse necesariamente los niveles entre cada elevación Grupo 4.- **Aminotransferasemia limítrofe (AL)** Valores mayores del normal superior pero < 1.5 veces. Grupo 5 **Aminotransferasas normales (AN)**-

En relación a su estado nutricional, como se observa en el gráfico 1 el 55% presentaban algún grado de emaciación o desmedro.

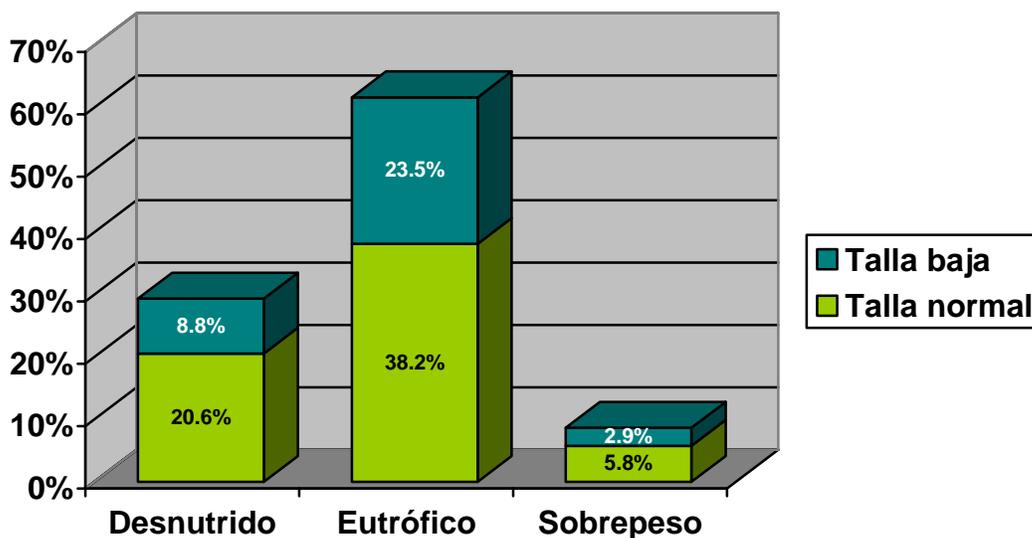


Gráfico 1.- Estado Nutricional de una serie de casos pediátricos con dermatomiositis

Tres pacientes presentaron ictericia, colestasis bioquímica y datos de insuficiencia hepática. Dos pertenecían al grupo de daño hepático crónico (AP y AR) y otro al

grupo AI .y presentó la ictericia asociada a un evento de choque séptico, que se complicó con insuficiencia hepática franca, hemorragia masiva de tubo digestivo y muerte. Desde el punto de vista clínico, ningún paciente presentó estigmas clínicos de hepatopatía crónica y laboratorialmente ninguno tenía datos sugestivos de secuestro esplénico.

Evaluación del daño hepático.

Los niveles de alaninoaminotransferasa (ALT) al momento del diagnóstico y el máximo detectado se presentan en el gráfico 2. La mediana de ALT al momento del diagnóstico fue de 48 U con un intervalo de entre 4 U y 943 U y la de ALT máxima fue de 140 U, con un intervalo entre 14 U y 1246 U. El 55.8% de los pacientes presentaron ALT al momento del diagnóstico por arriba de los valores normales y el 91% lo hicieron por lo menos en una ocasión durante su evolución. El 64.7% de los pacientes en esta serie presentaron ALT 1.5 veces por arriba del valor superior normal en al menos una determinación.

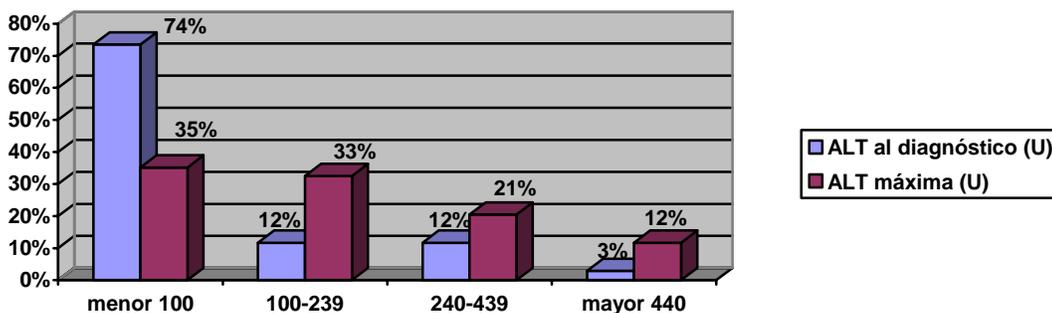


Gráfico 2.- Distribución de los niveles de la ALT al diagnóstico y máxima alcanzada en una serie de casos pediátricos con dermatomiositis/ polimiositis

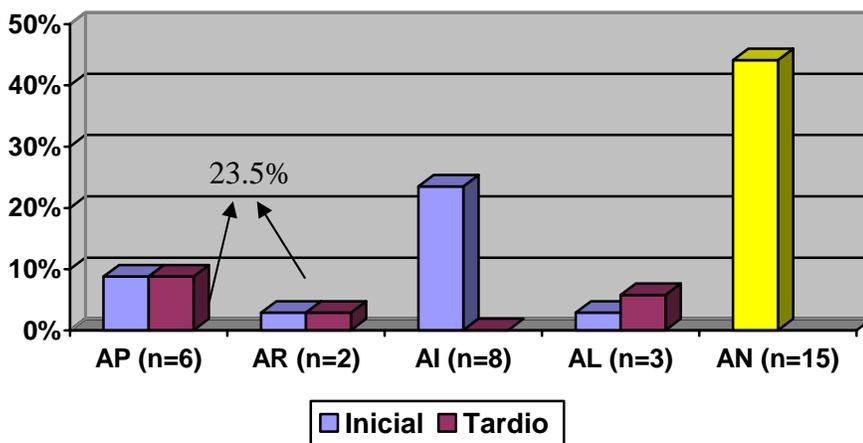


Gráfico 3.- Distribución por grupos de acuerdo al comportamiento de la elevación de ALT de una serie de casos pediátricos con dermatomiositis /polimiositis.

Como se observa en el gráfico 3, ocho casos (23.5%) de toda la serie cumplen criterios para definirlos claramente como portadores de un daño hepático crónico, ya que presentaron elevación de la ALT en forma consecutiva por 6 meses o más (cuadro 3). El 50% de los casos del grupo AI fueron seguidos por más de 2 años. Los 3 pacientes del grupo AL fueron seguidos por más de 6 meses, incluso dos ellos se siguieron por más de 8 años y nunca presentaron aminotransferasemia significativa. (Gráfico 4)

Cuadro 3. Duración de aminotransferasemia de los pacientes de los grupos AP Y AR.

Caso:	4	9	32	26	15	17	25*	10*
Meses	20	71	37	6	16	6	15	8
Mediana de grupo AP: 18meses					* Casos de AR			

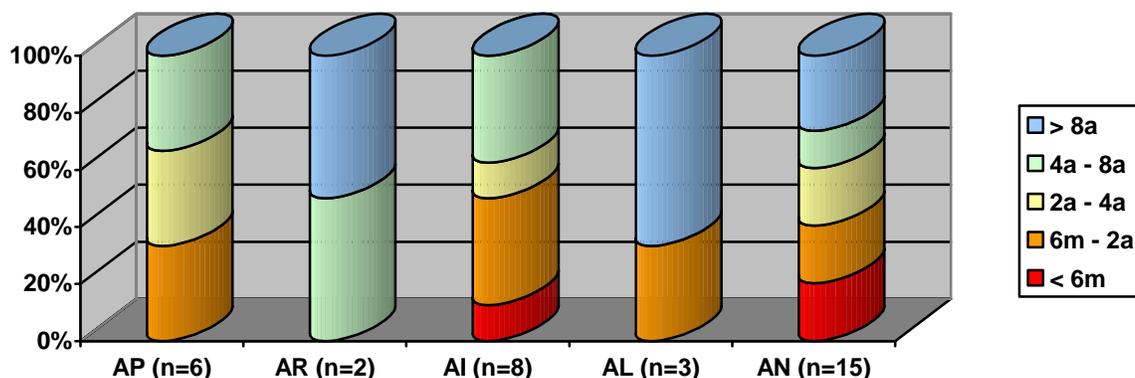


Gráfico 4.- Tiempo de seguimiento de los pacientes en porcentaje por grupo de una serie de casos pediátricos con dermatomiositis. (m = meses; a = años)

Seis de los siete pacientes a los que se les determinó la cifra de inmunoglobulinas G totales (IgG totales) pertenecieron a alguno de los grupos con movilización de alaninoaminotransferasa y el 42% de ellos tenían valores por arriba de lo normal y pertenecían a los grupos con daño hepático crónico. (Cuadro 4)

Cuadro 4.- Pruebas inmunológicas de una serie de casos pediátricos con dermatomiositis/polimiositis. AN = Aminotransferasas normales; NR = no realizado; NEG = Negativo

Grupo	IgG mg/dL	ANA	DNA	AML	Anti-LKM
AP	1300	1:320	NEG	NEG	NEG
AP	1690	NEG	NEG	NR	NR
AP	NR	NEG	NEG	NEG	NEG
AP	NR	NEG	NEG	NEG	NR
AP	1900	1:40	NEG	NR	NR
AP	NR	NR	NR	NR	NR
AR	NR	1:80	NR	NR	NR
AR	1912	1:160	NR	160	1:40
AI	NR	NR	NR	NR	NR
AI	NR	1:1280	NR	NEG	NR
AI	NR	1:1280	NEG	NR	NR
AI	NR	1:1320	NR	NR	NR
AN	NR	1:1280	NEG	NR	NR
AI	NR	1:640	NEG	NR	NR
AI	NR	NR	NR	NR	NR
AI	1750	1:60	NEG	NR	NR
AL	NR	1:1280	NR	NR	NR
AL	1160	NEG	NEG	NR	NR
AL	NR	1:2560	NEG	NR	NR
AN	NR	NEG	NR	NR	NR
AN	NR	1:40	NEG	NR	NR
AN	NR	NR	NR	NR	NR
AN	NR	NR	NR	NR	NR
AN	1750	NEG	NEG	NEG	NR
AN	NR	NEG	NEG	NR	NR
AN	NR	1:40	NR	NR	NR
AN	NR	NR	NR	NR	NR
AN	NR	NEG	NEG	NR	NR
AN	NR	NR	NR	NR	NR
AN	NR	1:320	NEG	NR	NR
AN	NR	NR	NR	NR	NR
AN	NR	NEG	NEG	NR	NR
AN	NR	NR	NR	NR	NR
AN	NR	NR	NR	NR	NR

En el 70.5% de los casos se determinaron los ANA, siendo positivos en más de la mitad de ellos (62.5%), El intervalo de positividad osciló entre 1:40 y 1:2560, los valores más elevados se encontraron en los grupos sin evidencia de daño hepático crónico inclusive aquello del grupo con ALT normales. (Cuadro 4 y gráfico 5)

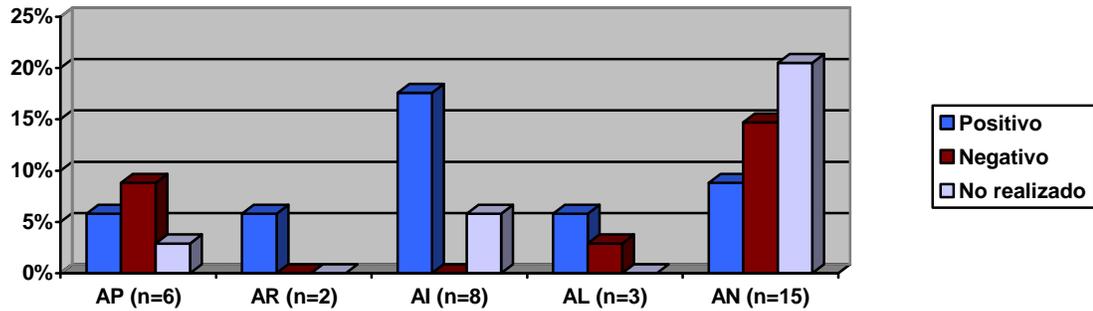


Gráfico 5.- Determinación de ANA por grupo de una serie de casos pediátricos con dermatomiositis /polimiositis

Se les realizó anti-DNA en el 47% de los pacientes, todos con resultado negativo.

Solo a seis (17.6%) se les realizaron los AML. Cuatro de estos pertenecieron al grupo de daño hepático crónico siendo solo en un caso positivo (Gráfico 6).

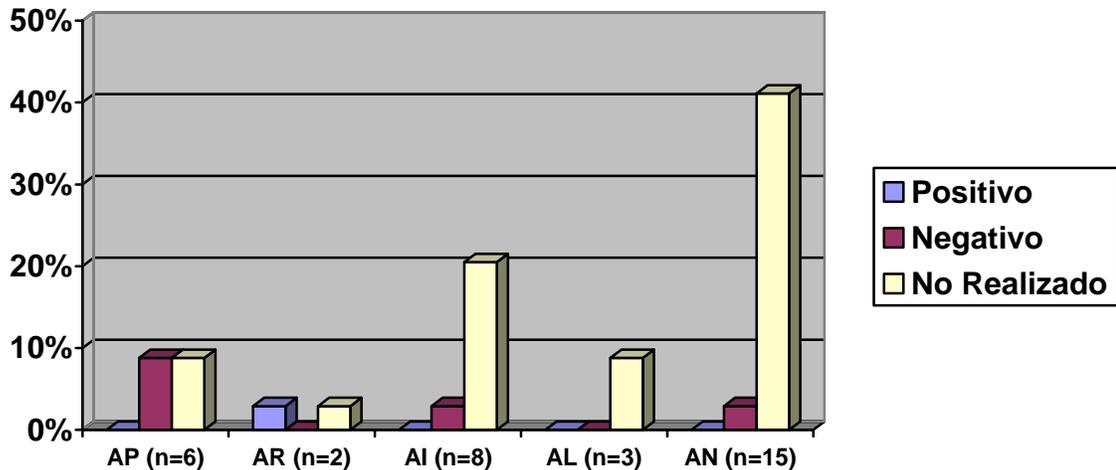


Gráfico 6. Determinación de Anti-músculo liso por grupo de una serie de casos pediátricos con dermatomiositis /polimiositis.

Solo a tres pacientes se les determinó los anti-LKM, siendo positivo solo en un caso que corresponde al mismo que presentó AML positivo y que pertenece al grupo de daño hepático crónico (Gráfico 7).

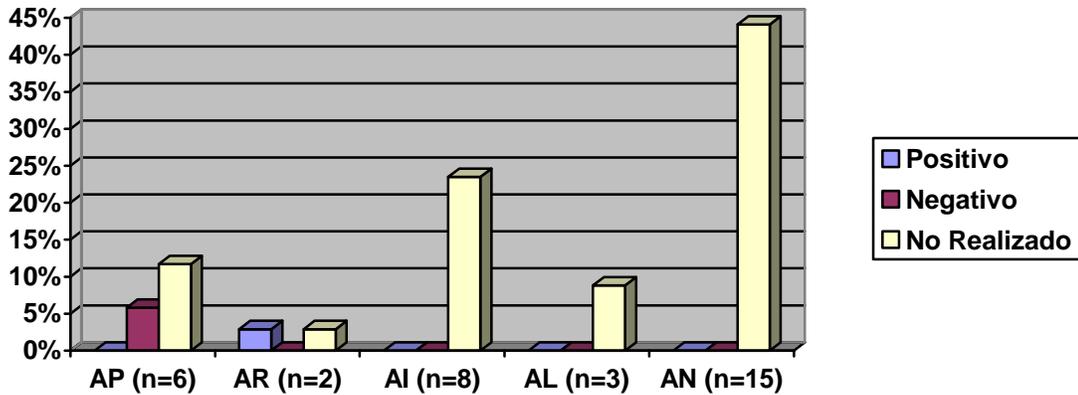


Gráfico 7. Determinación de Anti-LKM por grupo de una serie de casos pediátricos con dermatomiositis /polimiositis.

Sólo ocho pacientes tuvieron serología para el antígeno de superficie de VHB y ELISA de segunda generación para VHC, siendo negativos en todos los casos. El 87.5% de ellos correspondió al grupo de daño hepático crónico. En siete pacientes se determinó en algún momento de su evolución anticuerpos IgM para hepatitis A y corresponden a los pacientes del grupo de daño hepático crónico o bien con aminotransferasemia intermitente y solo uno de ellos tuvo positividad para estos anticuerpos.

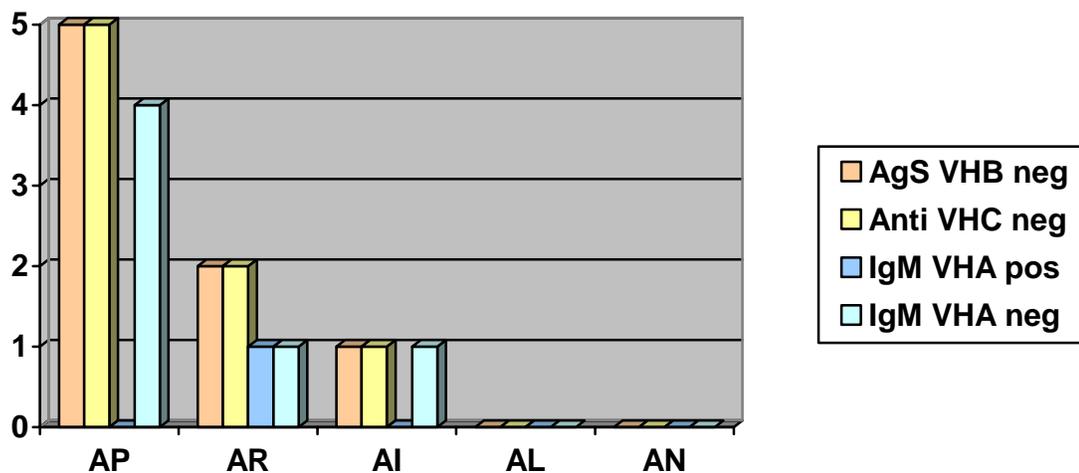


Gráfico 8. Determinación de AgS VHB, Anti-VHC e IgM VHA por grupo de una serie de casos pediátricos con dermatomiositis /polimiositis.

Se realizó biopsia hepática solo a tres pacientes, los cuales pertenecen al grupo de daño hepático crónico, todos se encontraban recibiendo tratamiento médico con esteroides al momento de la biopsia. El diagnóstico final emitido en todos ellos fue de hepatitis crónica con actividad leve, en dos de ellos sin fibrosis y el otro con fibrosis leve. Las características encontradas se resumen en el cuadro 5.

Cuadro 5. Hallazgos histológicos observados en la biopsia hepática de tres pacientes pediátricos con dermatomiositis/polimiositis

Característica	/	CASO:	4	15	25
Actividad inflamatoria			I	I	I
Estadio de fibrosis			I	0	0
Presencia de eosinófilos en espacio porta			Si	SI	No
<i>Esteatosis (%)</i>			60	20	10
Localización de la esteatosis (Zonas)			1 y 2	2	1
Vasculitis			No	No	No
Granulomas en parénquima hepático			SI	No	No
Lipogranulomas y lipodiastemas			Si	No	No

EVOLUCION DE ESTOS TRES PACIENTES

- El caso 4 presentó aminotransferasemia persistente de forma tardía al diagnóstico de dermatomiositis, la que persistió hasta el momento de su última cita al hospital, dejando de acudir a su seguimiento a partir del año 2001. Al momento de la toma de biopsia se encontraba con obesidad (P/T 153%) y estaba tomando además azatioprina. Cuenta con IgG total dentro de rangos normales, ANA 1:320 (positivos); Anti DNA, AML y anti-LKM negativos. Los hallazgos histológicos son compatibles con daño secundario por medicamentos.
- El caso 15 tenía epilepsia por lo que recibía además del tratamiento inmunosupresor con metrotexate y esteroides, ácido valproico. La biopsia se realizó cuatro años y medio después del diagnóstico de dermatomiositis y después de un periodo de aminotransferasemia persistente de 16 meses. Las determinaciones de ANA, anti-DNA, AML, anti-LKM fueron negativas. No tiene determinación de IgG. Los datos histopatológicos son compatibles con daño secundario por medicamentos.
- En el caso 25 el paciente presentó eventos de aminotransferasemia persistente de inicio temprano y la biopsia después de 11 meses de evolución de la dermatomiositis así como de la elevación de ALT y 2 meses antes de presentar muerte a su arribo, sin conocerse la causa exacta de su muerte. Había presentado IgG de 1900 mg/dL, las cuales estaban elevadas para su edad, ANA 1:40, Anti-DNA negativos. No tiene

determinación de AML y Anti-LKM. Los cambios histológicos son inespecíficos y probablemente modificados por el tratamiento en caso de que hubiera podido corresponder a una hepatitis autoinmune.

DISCUSIÓN

La dermatomiositis/polimiositis es una colagenopatía que forma parte del espectro de padecimientos que se atienden en el Hospital Infantil de México Federico Gómez, su incidencia a nivel nacional es desconocida y en el estudio que se realizó se lograron identificar 50 casos de dermatomiositis en un período de 17 años. De estos solo cumplieron los criterios de selección 34 pacientes. Se mostró un predominio del sexo femenino de 1.6:1, coincidente con lo que se reporta en la literatura.

La dermatomiositis es un trastorno que generalmente se refiere en la literatura se presenta en la edad escolar. La mediana de edad al diagnóstico de dermatomiositis encontrada en este estudio fue de 7 años con un intervalo de edades entre 1-12. El 73.5% de nuestros pacientes corresponden al intervalo de edad reportado en la literatura, sin embargo una cuarta parte de ellos fueron menores de 5 años, incluso un 5.8% tenían menos de dos años.

No existen estudios en la literatura en el cual se evidencie el estado nutricional de los pacientes con dermatomiositis al momento de su diagnóstico. En nuestro estudio encontramos que más de la mitad de los pacientes (55.8%) presentaban o desnutrición y/o talla baja. No es posible establecer si la deficiencia de peso correlacionaba con déficit de reserva masa o grasa, ya que no se realizaron las mediciones del perímetro braquial y pliegue cutáneo tricipital para establecerlos y aún más se desconoce el valor de estas mediciones en este tipo de pacientes pues probablemente el daño de la piel y el músculo interfieran en ellas. Esta referido en la literatura que estos pacientes pueden cursar con trastornos de la deglución/alimentación por su propia patología de base, pero en ninguno de los pacientes de nuestro estudio se consignó en el expediente tales problemas, ya sea porque no los haya presentado o porque no se haya interrogado al respecto, pero no parece ser ésta la causa de la desnutrición de estos pacientes. (5) Además llama la atención que hay pacientes con sobrepeso (8%; n=3), uno de ellos con obesidad al momento del diagnóstico no relacionado con la administración de esteroides. Definitivamente la valoración y el seguimiento del estado nutricio deben formar parte del manejo de los pacientes con dermatomiositis/polimiositis.

La aminotransferasemia es un evento común en la presentación de los pacientes con dermatomiositis, ya que este al ser un trastorno con afectación muscular se puede cursar con elevación de enzimas musculares (CPK, AST, ALT), que de hecho constituyen uno de sus criterios diagnósticos. Sin embargo la elevación de ALT esta presente solo en pequeñas concentraciones en músculo y otros tejidos, por lo que la elevación de ALT es mas específica de daño hepático e incluso se puede incrementar de forma aislada en daño hepatocelular sin la elevación concomitante de AST. (45)

La proporción de pacientes en nuestra serie que presentaron elevación de la ALT fue muy similar a lo reportado en la literatura, 64.7% Vs. 77.8% (13). No está bien

definido el momento en el que puede coexistir el daño hepático en los pacientes con dermatomiositis, algunos reportes en la literatura han documentado un daño hepático grave e incluso cirrosis en aquellos pacientes que fueron estudiados por medio de una biopsia hepática en algún momento de su enfermedad. En nuestra serie encontramos que la movilización de la ALT se presentó en forma inicial, es decir dentro de los primeros tres meses después del diagnóstico de la dermatomiositis, o bien en forma tardía en la misma proporción de casos en los grupos con daño hepático crónico. Aún más en el grupo de AI el cual por cierto no puede considerarse claramente sin evidencia de daño hepático, la elevación de la ALT se presentó en todos los casos en forma inicial, lo cual debe de ser un dato de alarma para que a estos pacientes se les realice un estudio completo para tratar de definir en primer lugar la presencia de daño hepático asociado y secundariamente identificar la causa del mismo. Desafortunadamente en esta serie de casos a este grupo de pacientes el abordaje diagnóstico en relación a la afección hepática fue muy limitado pues la mayoría carece de estudios inmunológicos que pudieran apoyar una hepatitis autoinmune así como de estudios dirigidos a descartar la presencia de infección por virus de la hepatitis B o C.

Llama la atención que en general la cifra máxima de ALT no se presentó al diagnóstico, el comportamiento de la misma parece sugerir que a medida que pasa el tiempo existe mayor probabilidad de encontrar cifras más elevadas de ALT, probablemente esto pueda ser secundario al efecto tóxico de los medicamentos, sin embargo no puede descartarse que esto sea secundario a una mayor actividad inflamatoria condicionada por una hepatitis autoinmune sobrepuesta, lo cual es completamente posible en este tipo de pacientes

Solo dos pacientes desarrollaron insuficiencia hepática, uno de ellos se presentó asociada a sepsis que evolucionó hasta el choque y el otro paciente finalmente falleció, desconociéndose la causa real de esta. El resto de los pacientes siempre presentaron suficiencia hepática.

Dentro de los estudios inmunológicos, la positividad de los AML y anti-LKM deben de hacer sospechar fuertemente la posibilidad de que aquellos pacientes con daño hepático crónico tengan una hepatitis autoinmune. Esta deberá de confirmarse a través del estudio histopatológico del hígado. En nuestra serie de casos, si bien estos estudios se tomaron con mayor frecuencia en los grupos con daño hepático crónico (AP y AR) lo ideal es que se hubieran tomado en todos los pacientes con elevación persistente de ALT e incluso en aquellos con elevación intermitente, ya que definitivamente no puede descartarse en este grupo de pacientes que exista daño hepático y que este sea progresivo aún en ausencia de manifestaciones clínicas o laboratoriales sugestivas de afección hepática. (6).

Está bien descrita la asociación de dermatomiositis con infección por hepatitis C, aún en pacientes sin factores de riesgo. No encontramos algún caso en nuestra serie con esta asociación, sin embargo hay que mencionar que solo a ocho

pacientes, menos de una cuarta parte, se les realizó esta prueba, por lo que no es posible sacar una conclusión definitiva al respecto en estos pacientes.

Sólo tres de estos pacientes tienen estudio histopatológico de hígado, en dos de ellos con cambios histopatológicos secundarios compatibles por medicamentos y uno de estos, en el cual se identificó una esteatosis del 60%, existe el sesgo de que el paciente se encontraba con obesidad. En el tercer caso, la biopsia no permitió identificar el tipo de daño hepático, se asumió que el efecto inmunosupresor pudo haber enmascarado una hepatitis autoinmune, ya que éste paciente tenía ANA positivos e hipergammaglobulinemia, desarrolló ictericia e insuficiencia hepática para finalmente fallecer fuera del hospital sin que se hubiera podido precisar la causa de la misma.

Dentro del grupo considerado con daño hepático crónico, hay dos pacientes que se colocaron en un subgrupo considerado como AR y para cada uno de ellos hay consideraciones especiales. El primero presentó una infección por VHA que originó la elevación de la ALT, sin embargo esta duró 6 meses, lo cual no es esperado en este tipo de infección, por lo que es posible que haya actuado como un factor agravante a un daño hepático subyacente y por lo tanto el monitoreo continuo de este paciente es imprescindible, pues de volver a presentar elevación de la ALT deberá ampliarse el estudio para definir presencia, magnitud y tipo de afección hepática. El otro caso mostró una movilización inicial de aminotransferasas al momento del diagnóstico y una segunda tres años después del mismo con una duración de cuatro meses. Este paciente presenta hipergammaglobulinemia, ANA 1:160, AML 1:160, Anti-LKM 1:40, y serologías negativas para VHA, VHB y VHC, por lo que la posibilidad de que haya cursado con una hepatitis autoinmune asociada es muy plausible y el hecho de que haya presentado mejoría con el tratamiento instaurado con prednisona y azatioprina la refuerzan. A pesar de esta mejoría en los niveles de aminotransferasas no se conoce el estado histopatológico actual del hígado, por lo que sería de gran utilidad para complementar el diagnóstico del daño hepático así como reevaluar el tratamiento ofrecido a este paciente.

CONCLUSIONES

1. En este estudio el 64.7% de los pacientes con dermatomiositis presentaron elevación de las aminotransferasas mayor de 1.5 veces el valor normal superior y el 23.5% lo hizo de forma persistente. La insuficiencia hepática se presenta raramente en estos pacientes.
2. La elevación de la aminotransferasemia en dos terceras partes de estos pacientes ocurrió de forma temprana, coincidiendo con el diagnóstico de la dermatomiositis, pero en la otra tercera parte se presenta de forma tardía durante la evolución del paciente.
3. No se identificaron casos de asociación entre infección por virus de hepatitis C y dermatomiositis. Sin embargo no es posible establecer que no exista esta asociación, debido a que solo una minoría de los pacientes contaban con determinación serológica de VHC.
4. Las alteraciones observadas en los pacientes que contaban con estudio histopatológico de hígado se observó mínimo infiltrado inflamatorio a nivel portal, esteatosis de diversos grados, infiltrado por eosinófilos, todos estos cambios compatibles con daño secundario por medicamentos en dos de las tres biopsias.
5. La frecuencia de hepatopatía crónica en pacientes con dermatomiositis es mayor de lo que se cree.

En base a todo lo anteriormente expuesto es indispensable que el monitoreo de la ALT forme parte de la evaluación inicial y de seguimiento de todo paciente con dermatomiositis y que ante la evidencia de la elevación de esta enzima se realice un abordaje integral para tratar de definir si existe daño hepático, si éste tiene una evolución crónica y las causas del mismo, destacando particularmente la participación de una sobreposición con hepatitis autoinmune, en donde el estudio serológico de autoinmunidad es fundamental y desde luego contemplar también las causas infecciosas como la hepatitis B y C. Finalmente si existe evidencia de un daño hepático crónico por movilización persistente, por más de seis meses, intermitente en el transcurso de un año deberá de efectuarse el estudio histopatológico del hígado, para estratificar y precisar el tipo de daño.

BILIOGRAFÍA:

1. Schwaber MJ, Slotogorski A. Dermatologic manifestations of hepatitis C infection. *Int J Dermatol.* 1997;36:251-354.
2. Alpert E, Isselbacher KJ. Hepatitis-associated antigen and hepatoma in the U.S. *Lancet.* 1977;2:1087.
3. Fisher DA, Wright TL. Pruritus as a symptom of hepatitis C. *J Am Acad Dermatol.* 1994;30:629-632.
4. Kanazawa K, Yaoita H, Murata K, et al. Association of prurigo with hepatitis C virus infection. *Arch Dermatol.* 1995;131:852-853.
5. Willig TN, Paulus J, Lacau Saint Guily J, et al. Swallowing problems in neuromuscular disorders. *Arch Phys Med Rehabil.* 1994;75(11):1175-81.
6. Ladrón de Guevara SG. Dermatomiositis Juvenil. En Novales CX. *Temas de pediatría. Asociación Mexicana de Pediatría, A.C.: Medicina Interna. McGraw-Hill Interamericana. México D.F.* 2002.
7. Méndez EP, Lipton R, Ramsey-Goldman R, Roettcher P, Bowyer S, Dyer A, et al. US incidence of juvenile dermatomyositis, 1995-1998; results from the National Institute of Arthritis and Musculoskeletal and Skin disease Registry. *Arthritis Rheum.* 2003;49:300-5.
8. Germany RE, Cohen SM. Hepatitis C, Collagenous Colitis and Dermatomyositis occurring en the same patient. *AJG.* 2002;97(7):1848-1849.
9. Maillard S, Jones R, Owens C, Pilkington C, Woo P, Wedderburn LR, et al. Quantitative assessment of MRI T2 relaxation time of thigh muscles in juvenile dermatomyositis. *Rheumatology.* 2004;43:603-8.
10. Riley P, Maillard S, Wedderburn LR, Woo P, Murray KJ, Pilkington C. Intravenous cyclophosphamide pulse therapy in juvenile dermatomyositis: A review of efficacy and safety. *Rheumatology.* 2004;43:491-6.
11. Li CK, Varsani H, Holton JL, Gao B, Woo P, Wedderburn L. MHC class I overexpression on muscles in early juvenile dermatomyositis. *J Rheumatol.* 2004;31:605-9.
12. Kee KM, Wang JH, Lee ChM, et al. Chronic hepatitis C infection associated with dermatomyositis and hepatocellular carcinoma. *Chang Gung Med J.* 2004;27(11):834-838
13. Matsumoto T, Kobayashi S, Shimizu H, et al. The liver in collagen diseases: pathologic study of 160 cases with particular reference to hepatic arteritis, primary biliary cirrhosis, autoimmune hepatitis and nodular regenerative hyperplasia of the liver.
14. McMurray RW. Hepatitis C-associated autoimmune disorders. *Rheumatic diseases clinics of North America.* 1998;24(2):363-374.
15. Alter MJ. To C or not to C: These are the questions. *Blood.* 1995;85:1681-1695.
16. Allander T, Beyene A, Jacobson SH, et al. Patients infected with the same hepatitis C virus strain display different kinetics of the isolate specific antibody response. *J Infect Dis.* 1997;175:26-31.

17. Cacciarelli TV, Martínez OM, Gish RG, et al. Immunoregulatory cytokines in chronic hepatitis C virus infection; Pre- and post-treatment with interferon alfa. *Hepatology*. 1996;24:6-9.
18. Vento S, Guella L, Concia E. discordant manifestations of hepatitis C in monozygotic twin. *N Engl J Med*. 1995;333:1224-1225.
19. Clifford BD, Donahue D, Smith L et al. High prevalence of serological markers of autimmunity in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology*. 1995;21:613-619.
20. Pawlotsky JM, Roudot-Thoraval F, Simmonds P, et al. Extrahepatic immunologic manifestations in chronic hepatitis C virus serotypes. *Ann Intern Med*. 1995;122:169-173.
21. Kawamoto H, Sakaguchi K, Takaki A, et al. Autoimmune responses as assessed by hypergammaglobulinemia and the presence of autoantibodies in patients with chronic hepatitis C. *Acta Medica Okayama*. 1993;47:305-310.
22. Prieto J, Yuste JR, Beloqui O, et al. Anticardiolipin antibodies in chronic hepatitis C: Implication of hepatitis C virus as the cause of the antiphospholipid syndrome. *Hepatology*. 1996;23:199-204.
23. Abuaf N, Lunel F, Giral P, et al. Non-organ specific autoantibodies associated with chronic C virus hepatitis. *J Hepatol*. 1993;18:359-64.
24. Imagawa A, Itoh N, Hanafusa T, et al. Autoimmune endocrine diseased induced by recombinant interferon alpha therapy for chronic active type C hepatitis. *J Clin Endocrinol Metab*. 1995;80:922-926.
25. Ronnblom LE, Alm GV, Oberg KE. Autoimmunity after alpha-interferon therapy for malignant carcinoid tumors. *Ann Intern Med*. 1991;115:178-183.
26. Ferri C, La Civita L, Fazzi P, et al. Polymyositis, lung fibrosis, and cranial neuropathy in a patient with hepatitis C virus infection. *Arthritis Rheum*. 1996;39:1074-1075.
27. Gomez A, Solans R, Simeon CP, et al. Dermatomyositis, hepatocarcinoma, and hepatitis C: Comment on the article by Weidensaul et al [letter]. *Arthritis Rheum*. 1997;40:394.
28. Horsmans Y, Geubel AP. Symptomatic myopathy in hepatitis C infection without interferon therapy [letter, comment]. *Lancet*. 1995;345:1236.
29. Nishikai M, Miyairi M, Kosaka S. Dermatomyositis following infection with hepatitis C virus [letter]. *J Rheumatol*. 1994;21:1584.
30. Ueno Y, Kondo K, Kidodoro N, et al. Hepatitis C infection and polymyositis [letter, comment]. *Lancet*. 1995;346:319.
31. Weidensaul D, Imam T, Holyst MM, et al. Polymyositis, pulmonary fibrosis, and hepatitis C. *Arthritis Rheum*. 1995;38:437-9.
32. Arai H, Tanaka M, Ohta K, et al. Symptomatic myopathy associated with interferon therapy for chronic hepatitis C. *Lancet*. 1995;345:582-4.
33. Toshikuni N, Torigoe R, Mitsunaga M, et al. Dermatomyositis associated with hepatocellular carcinoma in an elderly female patient with hepatitis C virus-related liver cirrhosis. *World J Gastroenterol* . 2006;12(10):1641-1644.
34. Bauzá A, España A, Lloret P. Porphyria cutanea tarda, dermatomiositis and non-Hodgkin lymphoma in virus C infection. *Eur J Dermatol*. 2003;13:302-304.

35. Nakamura K, Akira M, Kusano KF, et al. Hepatitis C infection in a patient with dermatomyositis and left ventricular dysfunction. *Jpn Circ J.* 2000;64:617-618.
36. Fiore G, Giacobuzzo M. HCV and dermatomyositis: report of 5 cases of dermatomyositis in patients with HCV infection. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 1996;18:197-201.
37. Moccia F. Autoimmune thrombocytopenic purpura and dermatomyositis associated with chronic hepatitis C. A therapeutic dilemma. *Ann Ital Med Int* 1998;13:240-243.
38. Inuzuka M, Tomita K, Tokura Y, et al. Acquired ictiosis associated with dermatomyositis in a patient with hepatocellular carcinoma. *Br J Dermatol.* 2001;144:416-7.
39. Widensaul D, Imam T, Holyst MM, et al. Polymyositis, pulmonary fibrosis and hepatitis C. *Arthritis & Rheumatism.* 1995;38(3):437-439.
40. Ferri C, La Civita L, Fazzi P, et al: Polymyositis, lung fibrosis, and cranial neuropathy in a patient with hepatitis C virus infection. *Arthritis Rheum.* 1996;39:1074-1075.
41. Horsmans Y, Geubel AP. Symptomatic myopathy in hepatitis C infection without interferon therapy. *Lancet.* 1995;345:1236.
42. Iguchi H, Kishi M, Fukioka T, et al. Polymyositis after interferon beta treatment of chronic hepatitis type C. *Rinsho Shinkeigaku (Clinical Neurology).* 1996;26:22-24.
43. Yang CH, Wu TS, Chiu CT. Chronic hepatitis B reactivation: a word of caution regarding the use of systemic glucocorticosteroid therapy. *Br J Dermatol.* 2007;Jun 26.
44. Karamehic J, Subasic D, Gavrankapetanovic F, et al. The incidence of antinuclear antibodies (ANA) detected by indirect immunofluorescence assay (IFA) method. *Med Arh.* 2007;61(1):16-9.
45. Batres LA, Maller Es. Laboratory assessment of liver function and injury in children. En Suchy FJ, Sokol RJ, Balistreri WF. *Liver disease in children.* 2a ed. Lippincott Williams & Wilkins. EUA: 2001.156-157pp.