



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIO DE POSGRADO
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ**

**COMPORTAMIENTO EN EL CURSO CLÍNICO Y
PARACLÍNICO EN PACIENTES CON
DERMATOMIOSITIS JUVENIL EN EL HOSPITAL
INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ**

TESIS

**PARA OBTENER EL TÍTULO DE
SUBESPECIALISTA EN:**

REUMATOLOGÍA PEDIÁTRICA

PRESENTA:

Dra. Samara Mendieta Zerón

ASESORES DE TESIS:

**DRA. ROCIO MALDONADO VELÁZQUEZ
DR. ENRIQUE FAUGIER FUENTES
DR. RODRIGO VÁZQUEZ FRÍAS**



MÉXICO, D. F

Marzo 2009



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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.

DRA. ROCIO MALDONADO VELÁZQUEZ

Jefe de Servicio de Reumatología Pediátrica
Hospital Infantil de México Federico Gómez
Profesor titular del Curso Universitario de Reumatología Pediátrica

DR. ENRIQUE FAUGIER FUENTES

Médico Adscrito al Servicio de Reumatología Pediátrica
Hospital Infantil de México Federico Gómez

DR. RODRIGO VÁZQUEZ FRÍAS

Médico Adscrito al Servicio de Gastroenterología Pediátrica
Hospital Infantil de México Federico Gómez

A LA MEMORIA DE MI PADRE

A MI MADRE Y HERMANOS

Algo más para compartir.....

A LOS PACIENTES DEL CEDI

GRACIAS POR LAS LECCIONES

GRACIAS POR SONREIR Y SEGUIR A PESAR DE...

ÍNDICE

	Página
Título.....	4
Antecedentes.....	4
Marco teórico.....	7
Planteamiento del problema.....	14
Pregunta de Investigación.....	14
Justificación.....	15
Objetivos.....	15
Metodología.....	16
Descripción de Variables.....	17
Resultados.....	22
Discusión.....	27
Referencias.....	32

TÍTULO

Comportamiento en el curso clínico y paraclínico en pacientes con Dermatomiositis Juvenil en el Hospital Infantil de México Federico Gómez.

ANTECEDENTES:

Las primeras descripciones clínicas de la dermatomiositis juvenil (DMJ) fueron por diversos investigadores a finales del siglo XVIII. El término polimiositis fue introducido en 1863 por Wagner en Alemania en un paciente con debilidad muscular generalizada intensa acompañada de lesiones dérmicas, evolucionando rápidamente a la muerte en 6 días. (1)

En 1887 se describieron las características de una enfermedad inflamatoria muscular en un niño; Unverricht evidenció la asociación de alteraciones en piel y músculo, siendo el primero en utilizar el término “dermatomiositis”. (1, 2)

A finales del siglo XIX, se publicaron de manera independiente pacientes con similares características, llamando a este síndrome: dermatomiositis, polimiositis, pseudotriquinosis y miositis infecciosa aguda universal. (3)

Los reportes en los inicios del siglo XX hacían referencia de la enfermedad como una reacción del sistema retículo endotelial o asociada a esclerodermia, infecciones bacterianas y virales, lupus eritematoso sistémico, poliarteritis nodosa, miastenia gravis o enfermedad vascular; inicialmente con una mortalidad hasta del 50 – 60%. (2,3)

Fue en 1930 cuando Gottron describió las lesiones características en piel papuloescamosas, que llevan su nombre, y que hasta el momento continúan siendo criterio diagnóstico (4).

En 1966, Pearson propuso un sistema de clasificación para diferenciar miopatía en niños y en adultos, en el mismo año, Banker and Victor, reconocieron que las lesiones musculares por histopatología eran esencialmente de tipo vasculitis, involucrando principalmente vasos de pequeño calibre, capilares y arteriolas. (2,10).

Los primeros estudios sobre la incidencia de polimiositis y dermatomiositis aparecieron en 1966, cuando Rose y Walton en el Reino Unido, informaron de 89 casos en un periodo de 10 años, revelando una incidencia de 2 – 2.5 casos nuevos por un millón de habitantes por año.

En 1975, Bohan y Peter proponen los cinco criterios ya comentados para el diagnóstico de DMJ. (3)

Previo al uso de esteroide como piedra angular en el tratamiento, existen diferentes series de pacientes con evolución desfavorable: Karelitz y Welt (22 niños), Scheuermann (47 niños) Hecht (5 niños) y Selander (22 niños). (1)

En la pasada década, datos del Registro de los Institutos Nacionales de Salud en Estados Unidos de Norteamérica, reportan una incidencia de 2.5 a 4.1 niños por millón; entre 1995 y 1998; con una incidencia anual promedio de 3.2 niños por millón antes de los 17 años de edad. (7)

En 2005 en la clínica de miositis del Hospital for Sick Children en Toronto, Canadá, se describieron en los últimos 14 años, 137 niños con miopatía inflamatoria que se distribuyeron como: DMJ 121, DMJ amiopática 5, polimiositis juvenil 5, y 6 con enfermedades de sobreposición de tejido conectivo. (2)

En décadas previas, el pronóstico de dermatomiositis era pobre, con una mortalidad aproximada del 40% y una tercera parte de los pacientes con secuelas

y limitaciones físicas y funcionales. En los últimos años la mortalidad ha disminuido considerablemente y existe una mejor evolución funcional debido al diagnóstico oportuno y tratamiento agresivo de manera temprana.

Los únicos criterios diagnósticos publicados a la fecha, datan de hace 30 años, en 1975 por Bohan y Peter (2), sin embargo, cambios en la práctica clínica a través del tiempo han hecho cada vez más común el uso de técnicas no invasivas como resonancia magnética, reemplazando la electromiografía y biopsia muscular para el diagnóstico. Como consecuencia son varios los pacientes que no cumplen estrictamente los 4 criterios para diagnóstico definitivo de DMJ de acuerdo a la clasificación de Bohan y Peter, sin que esto pueda descartar dicho diagnóstico. Con esto, se ha comprobado la necesidad de revisar y actualizar estos criterios. En junio 2002 el Grupo de Trabajo de Dermatomiositis Juvenil de la Sociedad Europea de Reumatología Pediátrica (PReS) reunieron la experiencia de 92 centros de reumatología pediátrica en 32 países, encontrando que sólo 61.3 y 55% utilizaban EMG y biopsia muscular respectivamente, para el diagnóstico de DMJ; con respecto a la IRM, 70.6% tenían acceso a este método, y 58% la utilizaron de manera rutinaria para detectar cambios sugerentes de miopatía inflamatoria. (6).

En México, no existe un reporte de incidencia o de las características de esta enfermedad en nuestro país. En 1999 se realizó una tesis en el Hospital Infantil de México, describiendo las características de 45 pacientes con DMJ. (9)

MARCO TEÓRICO:

La dermatomiositis juvenil (DMJ) es una enfermedad multisistémica de etiología aún incierta que resulta en una inflamación no supurativa de músculo estriado, piel y en algunas ocasiones tracto gastrointestinal (1).

EPIDEMIOLOGÍA:

Se ha estimado una incidencia de entre 2.5 a 4.1 niños por millón, sin datos reales para evaluar la prevalencia. Es un padecimiento de distribución universal, con una ligera preferencia en caucásicos y negros en comparación con hispanos. (2)

Por edad, tiene una distribución bimodal con un pico de presentación entre los 5 y 14 años. Entre 15 y 20% de los casos inician su enfermedad en la infancia. Las mujeres son más frecuentemente afectadas en relación con los hombres, con una relación mujer:hombre de 2-3:1. (2,7)

ETIOLOGÍA Y PATOGÉNESIS

De acuerdo a diversos estudios, se ha sugerido que la DMJ es una angiopatía de tipo autoinmune, de causa aún no específica. Se han sugerido diversos mecanismos patogénicos incluyendo predisposición genética, factores desencadenantes como agentes infecciosos e involucro de factores inmunológicos como complemento y moléculas de adhesión; en realidad, como en otras enfermedades autoinmunes la DMJ probablemente sea el resultado de la interacción de agentes ambientales con un huésped genéticamente predispuesto (2).

Predisposición genética:

Existe una fuerte asociación con ciertos alelos del complejo mayor de histocompatibilidad (MHC) y el desarrollo de miositis; en miocitos normales, no hay expresión de antígenos de MHC clase I, sin embargo en pacientes con dermatomiositis, este antígeno se expresa fuertemente en las células musculares, particularmente los alelos HLA-DQA1*0501, HLA-DMA*0103 y HLA-DMB*0102 (11,17).

Se han identificado también microquimerismos maternos en linfocitos CD4 y CD8, así como en lesiones inflamatorias de piel y de músculo en pacientes con DMJ.

Un factor genético fuertemente relacionado es la expresión del alelo TNF- α -308A que está asociado con aumento en la producción de TNF α , perpetuando la respuesta inflamatoria; además de un aumento en la concentración de trombospondina 1 y factor antiangiogénico. (2,12).

Agentes infecciosos y factores ambientales:

No existe una evidencia clínica o epidemiológica que pueda asegurar una etiología infecciosa o ambiental en DMJ; Massa y colaboradores, sugieren un mecanismo de mimetismo molecular que actúa como disparador de una desregulación del sistema inmune. En el humano, existen autoepítopes en las cadenas pesadas de la miosina que son homólogos a la secuencia de aminoácidos en la proteína M5 del *Streptococcus pyogenes*. Otros agentes que se han relacionado son: *Borrelia Burgdorferi*, *Mycoplasma hominis*, *Haemophilus influenzae*, *Helicobacter pylori*, *Escherichia coli*.

Se han relacionado también agentes virales particularmente virus de *Hepatitis B*, *Picornavirus RNA*, *virus Coxsackie B*, *Parvovirus B19*, *Echovirus*, *Influenza* y *Parainfluenza*. Así como parásitos como exposición a *Toxoplasma gondii*, triquinosis y filariasis. Todos estos agentes relacionados tanto con el cuadro inicial, como con eventos de recaídas (13,14).

En cuanto a los mecanismos inmunológicos, la activación de complemento parece estar involucrado directamente con el daño vascular en DMJ, a través de la formación del complejo de ataque de membrana ocasionando daño celular y depósito de anticuerpos en el endotelio, pero no en tejido muscular necrótico. (2). Esta activación de complemento está ligada a una sobreexpresión de moléculas de adhesión como ICAM-1 y VCAM-1 en el endotelio. (10)

DIAGNÓSTICO

La mayoría de los centros hospitalarios utilizan para el diagnóstico los criterios y sistema de clasificación propuestos en 1975 por Bohan y Peter (3), sin embargo, a lo largo de los años, y con el avance y uso de tecnología se prefiere el uso de técnicas menos invasivas para el paciente, como resonancia magnética muscular que permiten realizar el diagnóstico de manera oportuna.

Criterio	Descripción
Afección muscular	Debilidad proximal, simétrica y progresiva ± disfagia y compromiso respiratorio
Biopsia muscular	Necrosis de fibras tipo I y II, fagocitosis, regeneración con basofilia. Nucleolos prominentes. Atrofia perifascicular. Variación en tamaño de fibras Exudado inflamatorio perivascular
Elevación de enzimas musculares	Particularmente CPK. Aldolasa. AST y DHL
EMG	Patrón polifásico, ondas pequeñas de corta duración, ondas positivas, fibrilación, irritabilidad Descargas repetitivas de alta frecuencia
Características dermatológicas	Heliotropo con edema periorbitario Signo de Gottron. Afección de rodillas, codos, cara, cuello y maleolos internos.

Cuadro 1. Criterios diagnósticos de DMJ por Bohan y Peter 1975.

CPK: creatinfosfocinasa, AST: aspartato aminotransferasa,

DHL: deshidrogenasa láctica

El uso de resonancia magnética (IRM) se ha propuesto recientemente para detectar anomalías en piel, fascia y tejido subcutáneo, aún en pacientes con daño muscular subclínico, siendo particularmente útil en casos de difícil diagnóstico (5,8). Este método puede llegar a reemplazar procedimientos invasivos como electromiografía (EMG) e incluso ha demostrado utilidad para valorar evolución de la inflamación muscular (5,6).

De acuerdo con el número de criterios presentes de la clasificación de Bohan y Peter (2,3), se consideran las siguientes posibilidades diagnósticas:

Diagnóstico	Criterios
<i>Definitivo</i>	Manifestaciones cutáneas características además de 3 o 4 criterios de daño muscular.
<i>Probable</i>	Manifestaciones cutáneas características con 2 criterios de daño muscular
<i>Posible</i>	Manifestaciones cutáneas con menos de 2 criterios de daño muscular.

Cuadro 2. Clasificación de Bohan y Peter 1975.

Además de acuerdo a la presencia de miositis, se han incluido los siguientes términos:

Diagnóstico	Criterios
<i>DMJ amiopática</i>	Manifestaciones cutáneas características, incluso confirmadas por biopsia de piel; sin evidencia de debilidad muscular proximal ni anomalías en enzimas musculares, por un periodo de 6 meses o más.
<i>DMJ hipomiopática</i>	Manifestaciones cutáneas características sin evidencia clínica de enfermedad muscular (debilidad), pero con evidencia subclínica de miositis: elevación de enzimas musculares, electromiografía y/o evaluación radiológica.

Cuadro 3. Clasificación de acuerdo a presencia o ausencia de miositis (4,15).

Los criterios de exclusión de dermatomiositis amiopática incluyen: a) tratamiento sistémico inmunosupresor por 2 o más meses consecutivos, dentro de los primeros 6 meses después del inicio de manifestaciones cutáneas; ya que el inicio de este tratamiento puede prevenir las manifestaciones de miositis, b) uso previo de fármacos capaces de inducir lesiones cutáneas similares a las de DMJ, ejemplo: hidroxiurea. (16)

Los términos de DMJ amiopática e hipomiopática, han causado controversia e incluso algunos autores consideran que se tratan de entidades diferentes a DMJ, sin embargo la mayoría sugieren que los pacientes con manifestaciones cutáneas típicas de DMJ van a desarrollar miositis en algún momento de la evolución, habitualmente dentro de dos años. (15,18)

En la práctica clínica, pocos son los centros que catalogan a los pacientes de acuerdo a esta clasificación, utilizando de manera general el término de dermatomiositis juvenil, sin cuantificar estrictamente el número de criterios.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS:

El curso y presentación de la enfermedad puede ser muy variable en los pacientes, generalmente se presenta con un desarrollo insidioso de debilidad muscular progresiva y dolor, aunque puede ocurrir un inicio más agudo en aproximadamente en una tercera parte de los pacientes. Los síntomas iniciales pueden estar presentes entre 2 y 6 meses antes del diagnóstico de la enfermedad. (1)

Como toda enfermedad sistémica los síntomas constitucionales son una forma habitual de presentación de DMJ, siendo la fiebre entre 38 y 39 °C un signo inicial, además fatiga, anorexia y pérdida de peso. En niños preescolares se ha descrito irritabilidad y cambios o regresión en el desarrollo motor. (19)

Manifestaciones musculoesqueléticas:

La debilidad muscular característicamente es proximal y progresiva, con distribución a todos los grupos musculares pero predominando en extremidades inferiores, cintura pélvica; seguidos de musculatura de brazos, flexores del cuello y músculos del tronco. Estos, pueden palpase inflamados y edematosos en la fase inicial, o bien indurados en las fases tardías.

Casi 25% de los pacientes pueden tener afección de músculos faríngeos, hipofaríngeos y palatinos, traducándose clínicamente en dolor, disfonía, voz nasal y regurgitación de líquidos por la nariz. En estos casos, el riesgo de aspiración es alto, siendo necesario ocasionalmente nutrición parenteral (2).

En cuanto al daño articular, suelen presentarse artralgiás transitorias; la artritis suele ocurrir en los primeros 6 meses de la enfermedad, afectando rodillas, muñecas, codos y dedos; en la mayoría de los casos con buena respuesta al tratamiento. Puede presentarse también tenosinovitis y nódulos en superficies flexoras. Son comunes las contracturas en flexión generalmente secundarias al daño muscular más que al daño en la cápsula articular. En casos con artritis persistente o severa debe sospechase un síndrome de sobreposición con características de lupus, artritis idiopática juvenil o esclerodermia. (20,21)

Manifestaciones cutáneas:

Las lesiones cutáneas típicas en DMJ están presentes hasta en 80% de los pacientes; son 3 las lesiones típicas: heliotropo de los párpados superiores, pápulas de Gottron y anomalías de los lechos capilares; siendo la angiitis la lesión cutánea básica.

Los cambios cuticulares y capilares periungueales son resultado de una vasculopatía sistémica, con cambios de oclusión y disminución de perfusión que resultan en neoformación de vasos sanguíneos. Se considera que

aproximadamente el 100% de los niños con DMJ presentan una disminución de densidad capilar periungueal, por lo que la capilaroscopia se ha convertido en un técnica útil en la valoración de este grupo de pacientes. (22)

Otras manifestaciones cutáneas frecuentes pero no patognomónicas incluyen eritema en región superior de tórax (en "V"), cuello, hombros, manos, piel cabelluda y cara, el signo de manos de mecánico con dermatitis y piel escamosa; son comunes también la pérdida de cabello, hipo o hiperpigmentación y presencia de telangiectasias. Se ha reportado también hasta en 60% de los casos la presencia de hipertrichosis. (18,23).

Manifestaciones sistémicas:

En menor porcentaje pero no menos importante son las manifestaciones en otros órganos y sistemas como alteraciones gastrointestinales con disminución de la motilidad esofágica y absorción intestinal; se ha reportado algunos casos de pancreatitis, colestasis y hepatomegalia. Las manifestaciones pulmonares representan una causa de morbimortalidad, puede estar presente de manera asintomática hasta en 50% de los niños con DMJ; con disminución en la capacidad vital hasta en 78% de los pacientes en algún momento de la evolución. Cuando el daño pulmonar es de tipo intersticial se ha relacionado con la presencia de anticuerpos anti-Jo, como parte del síndrome antisintetasa. (24, 25)

ASOCIACIÓN CON OTRAS ENFERMEDADES AUTOINMUNES:

Los niños con diversas enfermedades del tejido conectivo pueden presentar algún tipo de miositis; particularmente en esclerodermia sistémica, enfermedad mixta del tejido conectivo y ocasionalmente lupus eritematoso sistémico están presentes anomalías cutáneas y musculares que pudiesen sugerir el diagnóstico de DMJ, la diferenciación de estas enfermedades es factible con apoyo de técnicas de diagnóstico como enzimas musculares, electromiografía, resonancia magnética o biopsia muscular. En un pequeño porcentaje de pacientes se puede establecer el diagnóstico de síndrome de sobreposición, habitualmente entre dermatomiositis juvenil y artritis idiopática juvenil. (1)

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA:

En los pacientes con DMJ que se atienden en el servicio de reumatología del HIMFG, desconocemos la frecuencia de presentación de manifestaciones clínicas y de estudios paraclínicos al momento del diagnóstico así como sus cambios de acuerdo a la evolución y su asociación con otras entidades autoinmunes.

En México no existen estadísticas ni descripción de la presentación de DMJ en pacientes pediátricos.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN:

En los pacientes pediátricos del HIMFG con diagnóstico de DMJ:

¿Cuáles son las manifestaciones clínicas y alteraciones en los estudios de laboratorio y gabinete al momento del diagnóstico y qué comportamiento presentan a 12 meses de su seguimiento?

¿Con qué frecuencia y en qué momento de la evolución se presenta alguna otra enfermedad autoinmune de forma concomitante?

¿Qué porcentaje de pacientes cursan con evento infeccioso identificado previo al diagnóstico?

JUSTIFICACIÓN:

El retraso en el diagnóstico de DMJ o un abordaje inadecuado, puede resultar en un incremento de pacientes con limitaciones físicas y funcionales, así como en una elevada mortalidad.

Cada centro de atención de enfermedades reumatológicas, en este caso, de presentación en la infancia, debe mantener un registro continuo y actualizado de sus patologías, incluyendo la forma de presentación y seguimiento, con una proyección real en protocolos de diagnóstico y tratamiento; de la misma manera es conveniente realizar una evaluación comparativa con otros centros a nivel internacional.

Debido a que el HIMFG es un Instituto Nacional de Salud y centro de referencia para patologías que ameritan atención en un tercer nivel, como lo es la DMJ, es imperativo conocer su espectro de presentación en la población que atendemos, con el objetivo de realizar un diagnóstico más certero para brindar un tratamiento oportuno, limitando complicaciones y secuelas posibles.

OBJETIVOS:

General:

Describir las características clínicas y paraclínicas de los pacientes con DMJ al momento del diagnóstico y durante su evolución.

Específicos:

Describir la forma de presentación de DMJ de acuerdo a la clasificación de Bohan y Peter.

Describir las manifestaciones sistémicas de los pacientes con DMJ y determinar su frecuencia.

Identificar la asociación de DMJ con otro tipo de enfermedades autoinmunes.

Identificar la frecuencia de evento infeccioso relacionado previo al diagnóstico de DMJ.

METODOLOGÍA:

Tipo de estudio: observacional, descriptivo, retrolectivo.

Se revisaron en el archivo clínico del HIMFG, los expedientes de pacientes con diagnóstico de DMJ que acudieron a la Clínica de Enfermedades por Daño Inmunológico (CEDI) entre enero de 1997 y marzo de 2007, que tuvieron por lo menos 1 año de seguimiento en la consulta externa de CEDI.

Criterios de inclusión:

- Pacientes con diagnóstico de DMJ de acuerdo a los criterios de Bohan y Peter.

Criterios de exclusión:

- Falta de seguimiento de por lo menos un año.

DESCRIPCIÓN DE VARIABLES:

Edad:

Edad al momento del diagnóstico expresada en años.

Cuantitativa continua

Género:

Masculino o femenino

Cualitativa nominal dicotómica

Tiempo de evolución:

Tiempo comprendido entre la aparición de la primera manifestación y el momento en que se realizó el diagnóstico, expresado en años.

Cuantitativa continua

Antecedente infeccioso:

Cualquier evento infeccioso identificado en el año previo al diagnóstico de DMJ

Presente o ausente

Cualitativa nominal dicotómica

Manifestaciones dérmicas:

Presencia de una o mas lesiones dermatológicas características de la enfermedad, tales como: pápulas de Gottron (exantema pápulo – escamoso color violáceo o rojo, ocasionalmente con descamación, habitualmente sobre las superficies extensoras de las articulares), exantema en heliotropo (exantema sobre párpados superiores, rojo violáceo con o sin edema orbitario y facial), eritema facial, hiperpigmentación o xerosis.

Presente o ausente

Cualitativa nominal dicotómica

Calcinosis:

Definido como la presencia de lesiones calcificadas en piel o tejido celular subcutáneo

Presente o ausente

Cualitativa nominal dicotómica

Fuerza Muscular:

Definido como grado de fuerza muscular de acuerdo a la escala de valoración de fuerza muscular:

0. Ausencia de movimiento, ausencia de tensión palpable en el tendón

1. Movimiento vacilante o inferior a la capacidad total de movimiento en un plano gravitacional neutro

2. Movimiento pleno en un plano gravitacional neutro

3. Movimiento pleno contra la gravedad pero sin resistencia

4. Fuerza subnormal frente a una resistencia

5. Fuerza normal frente a una resistencia

Cualitativa ordinal

Artritis:

Definido como la presencia de dolor, aumento de volumen, aumento de temperatura y limitación funcional de cualquier articulación.

Manifestación inicial:

Definida como la sintomatología con la cual inicia la enfermedad y que puede incluir manifestaciones dermatológicas, calcinosis, debilidad muscular y artritis o la combinación de ellas.

Niveles de aspartatoaminotransferasa (AST)

Definido como el valor de AST determinada en suero y expresado en U/L
Cuantitativa continua

Niveles de alaninoaminotransferasa (ALT)

Definido como el valor de ALT determinada en suero y expresado en U/L
Cuantitativa continua

Niveles de creatininfosfocinasa (CPK)

Definido como el valor de CPK determinada en suero y expresado en U/L
Cuantitativa continua

Niveles de lactato deshidrogenasa (DHL)

Definido como el valor de DHL determinada en suero y expresado en U/L
Cuantitativa continua

Niveles de aldolasa

Definido como el valor de aldolasa determinada en suero y expresado en U/L
Cuantitativa continua

Cambios electromiográficos:

Definida como cambios electrofisiológicos compatibles con DMJ:
Ondas positivas cortas, pequeñas, disminuidas en amplitud o frecuencia, unidades motoras polifásicas, con fibrilaciones, eventos repetitivos.
Positiva o Negativa
Cualitativa nominal dicotómica

Cambios por resonancia magnética:

Definidos como la presencia de hiperintensidad en grupos musculares medido en unidades Gauss

Presente o ausente

Cualitativa nominal dicotómica

Cambios histológicos en músculo:

Cambios histológicos compatibles con DMJ en biopsia muscular: necrosis de fibras musculares tipo 1 y 2, exudado inflamatorio perivascular, atrofia de distribución perifascicular, variación en el tamaño de fibras musculares, fagocitosis así como regeneración con basofilia.

Positiva o Negativa

Cualitativa nominal dicotómica

Remisión de DMJ:

Definida como la desaparición de lesiones dérmicas o musculares, así como normalización de exámenes de laboratorio.

Presente o ausente

Cualitativa nominal dicotómica

Recaída:

Definido como presencia de reaparición de manifestaciones clínicas o de laboratorio en un paciente con remisión previa de DMJ.

Presente o ausente

Cualitativa nominal dicotómica

Enfermedad autoinmune asociada:

Definida como la presencia de otra enfermedad inmunológica en el transcurso de la evolución de la DMJ, tales como: lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide juvenil, esclerodermia, hepatitis autoinmune, tiroiditis autoinmune o síndrome de Sjögren.

Cualitativa nominal

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se realizaron medidas de tendencia central y dispersión y prueba T pareada para análisis de variables utilizando programa de estadística SPSS.

CONSIDERACIONES ÉTICAS

En todo momento se guarda el anonimato de los pacientes incluidos, y debido a que el estudio no influyó en el manejo de los pacientes no se requirió de consentimiento informado para su inclusión

LIMITACIONES DEL ESTUDIO

Hubo limitación en el número de pacientes incluidos en el estudio debido a la falta de disponibilidad del total de los expedientes en el archivo clínico, falta de información suficiente para sustentar el diagnóstico de DMJ tanto clínico como paraclínico.

Debido a la naturaleza retrospectiva del estudio, no se contó en algunos casos con exámenes de laboratorio (enzimas musculares) completos, ni al diagnóstico ni durante el seguimiento así como otros exámenes paraclínicos con biopsia musculares, EMG o resonancia magnética para el diagnóstico y seguimiento de los pacientes. Tampoco fue posible corroborar o excluir causas infecciosas al no contar con serologías virales en la mayoría de los casos

RESULTADOS:

Al momento del diagnóstico

En el periodo comprendido entre enero de 1997 y marzo de 2007 se encontraron 69 pacientes con DMJ, de los cuales se incluyeron 49 pacientes que cumplieron con criterios de selección. Veintiséis pacientes correspondieron al género femenino (53%), con una relación mujer:hombre 1.1:1. La edad media al diagnóstico de 7 años y medio, mediana de 8 años, rango de 12 años (2-14 años). La media del tiempo de evolución de la DMJ es de 15 meses, con una mediana de 7 meses, rango de 83 (1-84 meses).

Diecinueve pacientes (38%) contaron con antecedente infeccioso en el año previo al diagnóstico de DMJ, de los cuales 14 (28.5%) tenían historia de cuadro de varicela, 1 paciente con hepatitis A diagnosticada 8 meses previos y 1 paciente con escarlatina 7 meses previos al diagnóstico. Otros 2 pacientes cursaron con infección de vías aéreas superiores reciente y en 1 paciente se documentó infección por *Entamoeba histolytica* al momento del diagnóstico de DMJ. Un paciente inició su sintomatología 40 días después de la aplicación de vacuna DPT celular.

El 77.8% de los pacientes presentaron una única manifestación inicial: Gottron y heliotropo en el 26.5%, otras lesiones de piel no patognomónicas como eritema facial, hiperpigmentación, xerosis en el 18.5%, seguidas de debilidad muscular en el 18.5%, artritis 8.2%, mialgias en el 4.1% y calcinosis en el 2%. La combinación de debilidad muscular y lesiones cutáneas se presentó en 9 casos (18.5%) y con artritis en 2 casos (4.1%).

El diagnóstico de DMJ se realizó de acuerdo a los criterios de Bohan y Peter. Se encontraron 26 (53%) pacientes con diagnóstico definitivo, 18 (36.7%) con diagnóstico probable y 5 (10.2%) con diagnóstico posible; además de acuerdo a la

presencia de miopatía se encontraron 3 casos (6.1%) con criterios para dermatomiositis hipomiopática y 2 (4%) para dermatomiositis amiopática.

El 100% de los pacientes presentaron lesiones dermatológicas activas al momento del diagnóstico. La fuerza muscular (FM) al momento del diagnóstico estuvo disminuida en el 85.7% de los pacientes, con FM de 4 el 16.3%, FM de 3 el 46.9%, FM de 2 el 20.4% y FM de 1 el 2%.

En 5 pacientes (10%) se refirió presencia de disfagia al diagnóstico y en sólo 1 disfonía.

En cuanto a los estudios de laboratorio al ingreso se encontró que en el 100% de pacientes se cuantificaron al menos 2 enzimas musculares, cuyos valores se encuentran expresados en el cuadro 4. Presentaron valores por arriba del límite superior: 32 (71.1%) de los 45 pacientes a los que se les tomó DHL, 26 (54%) de los 48 a los que se les tomó CPK, 16 (34%) de los 47 de AST, 23 (50%) de 46 de ALT y 8 de 11 de aldolasa.

	Meses de seguimiento (n)	Mediana	Media	DE	Intervalo
CPK (U/L)	0 (48)	471.5	1531.13	2629.02	6 – 13084
	6 (46)	75.5	740.52	2190.95	4 – 11220
	12 (47)	81	190.85	437.153	2 – 2891
DHL (U/L)	0 (45)	471	1585.47	5415.91	115 – 36396
	6 (45)	255	319.18	200.49	61 – 1023
	12 (43)	242	262.28	104.38	139 – 730
AST (U/L)	0 (47)	64	315.38	1274.37	15 – 8757
	6 (46)	29.05	58.07	83.45	16 – 400
	12 (48)	30	36.54	23.78	17 – 163
ALT (U/L)	0 (46)	49.5	104.7	157.01	10 – 943
	6 (45)	30	47.24	52.69	10 – 273
	12 (48)	32	40.54	36.51	10 -218
Aldolasa (U/L)	0 (11)	11.6	21.51	24.56	3 – 76
	6 (4)	7.85	10.18	9.01	2 – 23
	12 (3)	6.5	5.53	3.74	1 – 9

Cuadro 4. Evolución de enzimas musculares en el primer año de la enfermedad

DE: desviación estándar, CPK: creatinfosfocinasa, DHL: deshidrogenasa láctica, AST: aspartatoaminotransferasa, ALT: alaninoaminotransferasa.

Se realizó estudio de EMG en 37 (75.5%) pacientes, siendo compatible con miopatía inflamatoria en 33 (89.1%) casos. Sólo un paciente contó con estudio de IRM evidenciándose miositis. Se realizó biopsia muscular en 10 pacientes (20.4%), con cambios compatibles en 8 de ellos.

Evolución de los pacientes

De los 22 pacientes (45%) que iniciaron con manifestaciones dermatológicas, 20 desarrollaron a lo largo de su evolución miositis en un tiempo promedio de 8 meses y una mediana de 5 meses con un intervalo de (1 a 30 meses). Dos pacientes no desarrollaron miositis.

A lo largo de la evolución 29 pacientes presentaron calcinosis, solo uno de ellos al momento del diagnóstico. El tiempo promedio de presentación fue de 10.9 meses, mediana de 6 meses (0-60 meses).

Hubo mejoría de la fuerza muscular, ya que a los 6 meses el 61.2% presentaban disminución de la fuerza muscular y solo el 42.9% la presentaban a los 12 meses de tratamiento. (Figura 1).

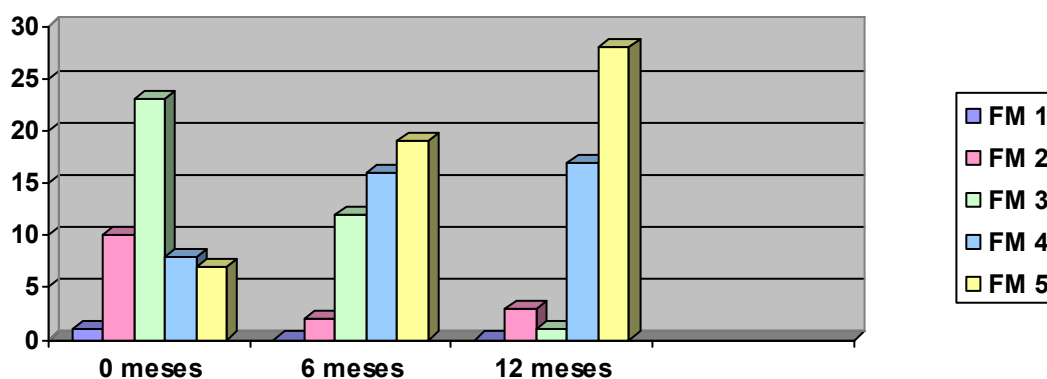


Figura 1: Evolución de fuerza muscular (FM) en el 1er año de la enfermedad.

Se alcanzó la remisión en 30 (61.3%) de los pacientes, en un tiempo medio de 22.6 meses, mediana 17.5 meses (6-80 meses); doce de los 30 pacientes lograron la remisión en el curso del primer año de tratamiento.

Hubo recaída en 3 de los 30 pacientes que alcanzaron remisión, todos los cuales habían alcanzado la remisión después del año de tratamiento. Uno de estos pacientes presentó la recaída posterior a parotiditis.

En cuanto a la evolución de las enzimas musculares estas presentaron una disminución a los 6 y 12 meses. Ver cuadro 4. Analizando con prueba de T pareada hubo una disminución significativa estadísticamente en los niveles de CPK y de ALT cuando se compararon al diagnóstico y al año de tratamiento.

Durante la evolución de la DMJ, 8 pacientes desarrollaron otra enfermedad autoinmune de forma concomitante, siendo la artritis idiopática juvenil la más frecuentemente asociada (6 casos); los otros dos casos fueron de esclerodermia y otro con síndrome de Sjögren.

DISCUSIÓN:

La DMJ es la miopatía inflamatoria más frecuente de la infancia, sin embargo su diagnóstico en muchas ocasiones representa un reto para el médico de primer contacto. La frecuencia de presentación es de 2 – 4 casos por millón, y la mayoría de las series publicadas incluyen entre 30 y 60 pacientes de un solo centro hospitalario atendidos durante periodos de 10 años; en nuestro Hospital, se tienen registrados alrededor de 80 pacientes con diagnóstico de DMJ en los últimos 10 años, considerando que el Hospital Infantil de México Federico Gómez es una institución de tercer nivel, y centro de referencia; el número de casos de DMJ atendidos es similar e incluso superior a lo reportado en otros centros a nivel internacional.

La edad de presentación más habitual es en la etapa escolar, con una edad media de 7 años en nuestra población, al igual que en población estadounidense según lo reportado por Pachman con una edad media de 7.5 años (26); con una relación mujer:hombre menor a lo reportado en la mayoría de las series, de 1.1:1 vs 2-3. (2).

Como otras enfermedades autoinmunes, la etiología aún es incierta, pero se apoya la posibilidad de agentes infecciosos que actúan como disparadores de la enfermedad, en un estudio multicéntrico realizado en Estados Unidos por Rider 1995, reportó antecedente infeccioso confirmado en 24 de 139 pacientes, siendo diferentes agentes los involucrados, habitualmente de tipo viral (27); hasta el momento el virus de la varicela no se ha reportado como probable agente infeccioso relacionado o desencadenante de la enfermedad, sin embargo, resulta interesante que en hasta el 28.5% de nuestros pacientes se refería cuadro de varicela en el transcurso de 12 meses previos al cuadro inicial de DMJ, por lo que este virus podría estar relacionado con la etiología de la enfermedad; además a diferencia de países como E.U. en nuestro esquema de vacunación no se incluye de manera rutinaria la aplicación de vacuna contra varicela, lo que incrementa la

exposición de nuestra población a este agente con aumento de morbilidad asociada. Sin embargo este antecedente fue referido por el familiar al interrogatorio sin que se pueda asegurar que el cuadro presentado correspondiera en el 100% de los casos a varicela.

Se ha reportado un tiempo de hasta 2 años entre el inicio de la sintomatología y la primera valoración por el reumatólogo pediatra lo que representa un aumento en la morbimortalidad; en nuestros pacientes, este tiempo es superior a lo reportado con una media de 15 meses, Pachman reporta en un estudio multicéntrico, una serie de 166 pacientes con una media de 4 meses entre el inicio de la enfermedad y el diagnóstico. En nuestros pacientes el paciente con mayor retraso en el diagnóstico fue de 84 meses, en la serie referida, se reporta un caso hasta de 98 meses; el retraso en el inicio de tratamiento está considerado como un factor de riesgo para recaída, calcinosis y deterioro en la clase funcional (1,26). En este estudio, no encontramos una relación entre el tiempo de evolución previo al diagnóstico y recaída, ya que de los tres pacientes con recaída, en dos se hizo el diagnóstico a los tres meses de evolución y en uno a los 12 meses; por otra parte se logró remisión en pacientes con un tiempo de evolución de más de un año.

En cuanto a las manifestaciones iniciales de la enfermedad, de acuerdo a la literatura se reporta como manifestación inicial más frecuente las lesiones cutáneas, hasta en 65% de los casos; lo que ocurrió de la misma manera en este caso con presentación inicial única cutánea en 45% de los casos. Llama la atención el porcentaje de disfagia o disfonía encontrado en nuestros pacientes, de tan sólo 10%, comparado con lo referido de hasta 30% en la infancia, lo que nos obliga a un interrogatorio más acucioso en la investigación de esta sintomatología, que en pacientes de menor edad puede ser más difícil de identificar por los padres y por el médico.

En cuanto a la utilización de los métodos de diagnóstico de acuerdo a los criterios de clasificación de Bohan y Peter, (3), McCann et al. reportaron que el método

más usado para el diagnóstico de miositis en niños con DMJ en el Reino Unido fue la determinación de enzimas musculares, de la misma manera, en el HIMFG encontramos que al momento del diagnóstico se cuantificaron por lo menos 2 enzimas musculares en el 100% de los casos (28).

La aldolasa fue la enzima menos utilizada (sólo en 11 pacientes); a pesar de que es la más específica para daño muscular, esto coincide con lo observado en los pacientes en quienes se realizó esta prueba con resultado positivo en tres cuartas partes de ellos; esta omisión en las pruebas de laboratorio puede estar relacionado a que en el laboratorio del HIMFG no se cuenta con reactivo para dicha determinación, y las realizadas fueron hechas en laboratorios extrahospitalarios lo que representa mayor gasto económico para los pacientes.

Contrario a lo encontrado en nuestros registros donde sólo se realizó en un paciente IRM muscular (2%), en Inglaterra este método se utiliza hasta en 68% de los pacientes, para hacer el diagnóstico, y de ellos el 76% reportan algún cambio compatible con miositis. (28). El uso de IRM se ha propuesto recientemente para detectar cambios aún en pacientes con daño muscular subclínico, siendo particularmente útil en casos de difícil diagnóstico (5,8), además ha demostrado su utilidad para planificar el sitio de realización de la biopsia muscular o bien sustituir métodos invasivos como biopsia y EMG, y en el consenso del año 2006 de la Sociedad Europea de Reumatología Pediátrica, se propone a la IRM como criterio diagnóstico (6). En el HIMFG esta el disponible la IRM desde el año 2001 motivo por el que probablemente está práctica no era habitual, sin embargo en el último año (2008) se ha empleado esta técnica en 5 pacientes con diagnóstico de DMJ, corroborando en todos ellos datos compatibles con miositis.

De acuerdo con diversas series, es común que las manifestaciones cutáneas precedan a las musculares, Eisenstein et al, y Gerami et al. han reportado un retraso en la presentación de manifestaciones musculares hasta de 2 años tras la presentación de manifestaciones cutáneas, en esta serie de casos, el tiempo promedio entre las manifestaciones cutáneas es menor con una media de 8 meses. Dos de los pacientes no desarrollaron miositis. (4,15).

Los únicos criterios hasta el momento para el diagnóstico de DMJ son los publicados hace 30 años, por Bohan y Peter, siendo necesarios 4 criterios para diagnóstico confirmado, sin embargo, no existen publicaciones de que porcentaje de los pacientes con DMJ, tienen los 4 criterios y cuales aún con 2 criterios se consideran DMJ y reciben tratamiento específico; en los últimos años el uso de IRM como sustitución de métodos invasivos hace que un porcentaje de los pacientes no cumpla estrictamente los 4 criterios, sin que por esto pueda ponerse en duda el diagnóstico; esto hace necesario la revisión de los criterios y consideración de datos agregados como se propone en el Consenso de PReS en el 2006, incluyendo cambios en IRM, presencia de calcinosis, capilaroscopia, y determinación de neopterina. (6) En nuestra experiencia, de los 49 pacientes revisados más del 50% cumplen los criterios para diagnóstico definitivo, y cinco pacientes se consideraron con diagnóstico posible con lesiones dérmicas características y debilidad muscular importante, sin embargo, en ninguno de ellos se realizó IRM ni biopsia muscular.

Se ha descrito la asociación entre DMJ y otras enfermedades de tipo autoinmune, con mayor frecuencia artritis idiopática juvenil, como ocurrió en 6 de 49 pacientes, sin embargo sólo se reporta en una serie asociación con Síndrome de Sjögren en una paciente con daño pulmonar, con anticuerpos anti-Jo positivos, nosotros encontramos un paciente con síndrome de Sjögren asociado, quien durante 7 años de seguimiento no ha desarrollado daño pulmonar. (1,25).

De acuerdo a la evolución de la enfermedad, más del 50% de los pacientes tuvieron un curso monocíclico con recuperación en el primer año de evolución, según lo referido en la bibliografía la remisión suele alcanzarse alrededor de dos años posterior al diagnóstico; por el contrario la mejoría en las cifras de enzimas musculares se refiere en la bibliografía entre los 2 y 3 meses, en nuestro caso la disminución de las enzimas musculares se presentó de manera más tardía con una diferencia significativa entre los 6 y los 12 meses para CPK y ALT. (1,19).

CONCLUSIONES:

La edad y forma de presentación de la DMJ en los pacientes del HIMFG es similar a la reportada en la literatura. Las manifestaciones cutáneas son con mayor frecuencia la primera manifestación de la enfermedad.

Encontramos una asociación frecuente con antecedente de cuadro de varicela previo al inicio de DMJ, dicha asociación hasta el momento no se ha reportado en estudios previos, y pudiese ser un agente desencadenante de la enfermedad. Por lo que se propone la realización de estudios en búsqueda de dicha asociación, así como la búsqueda intencionada de este antecedente en pacientes con DMJ.

De acuerdo con los criterios de clasificación de la enfermedad, es poco frecuente que se cumplan los criterios suficientes para el diagnóstico definitivo, esto debido más a subutilización de métodos de diagnóstico que a la ausencia de dichos criterios en los pacientes.

Existen métodos de diagnóstico subutilizados en nuestra institución para apoyar el diagnóstico: como uso de resonancia magnética y capilaroscopia.

El uso de resonancia magnética de músculo debería ser un método de rutina en el diagnóstico de DMJ, facilitando la detección de miopatía subclínica o como instrumento para planear biopsia muscular.

La determinación de aldolasa sérica a pesar de ser un marcador específico de miositis, es la prueba sérica menos utilizada en nuestra institución.

Es necesario un protocolo de abordaje y seguimiento de los pacientes con DMJ y su difusión a los médicos de primer contacto para un diagnóstico temprano y tratamiento oportuno.

REFERENCIAS:

1. Cassidy JT, Petty RE, editors. Juvenil dermatomyositis. In: Textbook of Pediatric Rheumatology. 5a ed. Philadelphia. WB Saunders;2005:407-441
2. Compeyrot-Lacassagne S. Inflammatory myopathies in children. Rheumatic Disease Clinics of North America 2007;33;525-553
3. Bohan A. Peter JB. Polymyositis and dermatomyositis. New England Journal of Medicine 1975;292(7):34-7
4. Gerami P., Walling HW., Lewis J., Doughty L and Sontheimer RD. A systematic review of juvenile onset clinically amyopathic dermatomyositis. British Journal of Dermatology. 2007;157:637-644
5. Maillard S.M., Jones R., Owens C., et al. Quantitative assessment of MRI T2 relaxation time of thigh muscles in juvenile dermatomyositis. Rheumatology 2004;43:603–608
6. Brown V.E., Pilkington C.A., Feldman B.M., Davidson J.E. An international consensus survey of the diagnostic criteria for juvenile dermatomyositis (JDM). Network for Juvenile Dermatomyositis, a working party of the Paediatric Rheumatology European Society (PReS). Rheumatology 2006;45:990–993
7. Mendez EP, Lipton Ramsey-Goldman R. et al. US incidence of juvenile dermatomyositis, 1995-1998: results from the National Institute of Arthritis and musculoskeletal and skin Diseases Registry. Arthritis and Rheumatism 2003;49(3):300-5
8. Kimball AB, Summers RM, Turner M, et al. Magnetic resonance imaging detection of occult skin and subcutaneous abnormalities in juvenile dermatomyositis. Arthritis and Rheumatism 2000;43(8):1866-73
9. Arellano VC. Dermatomiositis juvenil. Experiencia en el Hospital Infantil de México. Tesis de Posgrado. 1999.
10. Pachman LM. Juvenile dermatomyositis: immunogenetics, pathophysiology, and disease expression. Rheumatic Diseases Clinics of North America. 2002;(28);579–602

11. West JE, Reed AM. Analysis of HLA-DM polymorphism in juvenile dermatomyositis patients. *Human Immunology*. 1999;60:255–8.
12. Pachman LM, Liotta-Davis MR, Hong DK, et al. TNFalpha-308A allele in juvenile dermatomyositis: association with increased production of tumor necrosis factor alpha, disease duration, and pathologic calcifications. *Arthritis and Rheumatism* 2000;43(10):2368–77.
13. Massa M, Costouros N, Mazzoli F, et al. Self epitopes shared between human myosin and *Streptococcus pyogenes* M5 protein are targets of immune responses in active juvenile dermatomyositis. *Arthritis and Rheumatism* 2002;46(11):3015–25.
14. Wargula JC. Update on juvenile dermatomyositis: new advances in understanding its etiopathogenesis. *Current Opinion in Rheumatology* 2003;15(5):595–601.
15. Eisenstein DM, Paller AS, Pachman LM. Juvenile dermatomyositis presenting with rash alone. *Pediatrics* 1997;100:391-2
16. Mukamel M, Brik R. Amyopathic dermatomyositis in children – a diagnostic and therapeutic dilemma. *Journal Clinical of Rheumatology* 2001;7:191-3
17. Li CKC, Varsani H, Holton JL, et al. MHC class I overexpression on muscle in early juvenile dermatomyositis. *Journal of Rheumatology* 2004;31(3):605-609
18. Peloro T., Miller F, Hahn T, Newman E. Juvenile dermatomyositis: A retrospective review of a 30 year experience. *Journal of the American Academy of Dermatology* 2001;45:28-34
19. Ramanan AV, Feldman BM. Clinical features and outcomes of juvenile dermatomyositis and other childhood onset myositis syndromes. *Rheumatic Disease Clinics of North America* 2002;28(4):833-857
20. Tse S, Lubelsky S, Gordon M, et al. The arthritis of inflammatory childhood myositis syndromes. *Journal of Rheumatology* 2001;28(1):192-197
21. Hollister JR, The evolution of juvenile dermatomyositis into chronic arthritis. *Arthritis and Rheumatism* 1998;41(Suppl):S203

22. Smith RL, Sundberg J, Shamiyah E, Dyer A, Pachman LM. Skin involvement in juvenile dermatomyositis is associated with loss of end row nailfold capillary loops. *Journal of Rheumatology* 2004;31:1644–9.
23. Santmyire-Rosenberger B, Dugan EM. Skin involvement in dermatomyositis. *Current Opinion in Rheumatology* 2003;15(6):714–22.
24. Trapani S, Camiciottoli G, Vierucci A, et al. Pulmonary involvement in juvenile dermatomyositis: a two-year longitudinal study. *Rheumatology* 2001;40:216–20.
25. Tillie-Leblond I, Wislez M, et al. Interstitial lung disease and anti-Jo-1 antibodies: difference between acute and gradual onset. *Thorax* 2008;63:53–59.
26. Pachman LM, Abbott K, Sinacore JM, et al. Duration of illness is an important variable for untreated children with juvenile dermatomyositis. *Journal of pediatrics* 2006;148:247-253
27. Rider LG, Okada S, Sherry DD: Epidemiologic features and environmental exposures associated with illness onset in juvenile idiopathic inflammatory myopathy. *Arthritis and Rheumatism* 1995;38(Suppl):362
28. Mc Cann LJ, Juggins AD, Maillord SM et al; Juvenile Dermatomyositis Research Group. The juvenile dermatomyositis National Registry and Repository (UK and Ireland). Clinical characteristics of children recruited within the first 5 year. *Rheumatology* 2006;45:1235-1260