



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO.
FACULTA DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
UMAE HOSPITAL DE PEDIATRÍA "SILVESTRE FRENK FREUND"
CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI
IMSS



DERMATOMIOSITIS JUVENIL: EXPERIENCIA DE 25 AÑOS DE UN CENTRO HOSPITALARIO DE TERCER NIVEL

TESIS

PARA OBTENER EL TÍTULO DE REUMATÓLOGO PEDIATRA

PRESENTA:

DR. ARTURO OSORIO SÁNCHEZ

RESIDENTE DE REUMATOLOGÍA HP CMN SIGLO XXI

e-mail: dr_arturosanchez@me.com

TUTOR: DR. VICENTE BACA RUIZ

JEFE DEL SERVICIO DE REUMATOLOGÍA HP CMN SIGLO XXI

e-mail: vicbaca@prodigy.net.mx

ASESOR METODOLÓGICO

DR. MIGUEL ÁNGEL VILLASIS KEEVER

UNIDAD DE INVESTIGACIÓN EN EPIDEMIOLOGIA DEL HP CMN SIGLO XXI

e-mail: miguel.villasis@hotmail.com

CIUDAD UNIVERSITARIA, CD. MX., MARZO 2018



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.

Contenido

Introducción.....	3
Epidemiología.....	3
Etiología.....	3
Clasificación y Diagnóstico.....	4
Manifestaciones Clínicas y complicaciones	5
Tratamiento.....	6
Seguimiento	10
Pronóstico	10
Planteamiento del problema	12
Justificación	12
Objetivo General.....	12
Objetivos específicos	12
Material y métodos	13
Resultados.....	16
Bibliografía.....	25

Introducción

La dermatomiositis juvenil (DMJ) es una enfermedad autoinmune rara, a menudo crónica, con inicio durante la infancia. Es una vasculopatía sistémica caracterizada por debilidad muscular simétrica proximal, concentraciones séricas elevadas de enzimas musculares y erupciones cutáneas patognomónicas que incluyen el eritema en heliotropo sobre los párpados y las pápulas de Gottron sobre las superficies de las articulaciones extensoras (1).

Epidemiología

Si bien es la miopatía inflamatoria idiopática más común de la infancia, su incidencia anual va desde 0.19 casos por cada 100,000 individuos en Reino Unido e Irlanda (2), hasta 3.2 casos por millón de niños de acuerdo con datos obtenidos de un registro nacional en Estados Unidos de América entre 1993 y 1998(3). La edad media de inicio de la enfermedad es a los 7 años, con hasta un 25% de los pacientes siendo menores de 4 años, y una relación mujeres hombres de 2.2:1(4).

Etiología

Aunque de etiología desconocida, al igual que en otras enfermedades auto inmunes se propone que la DMJ puede ser el resultado de la interacción de diversos factores ambientales como virus, sustancias nocivas, y fotosensibilidad, que en conjunto desencadenan en un individuo con cierta susceptibilidad genética desregulación inmune que conducirá a la inflamación de los tejidos endoteliales y musculares (5).

Alelos HLA como B8, DRB1 * 0301, DQA1 * 0501 y DQA1 * 0301 están asociados con un mayor riesgo de padecer DMJ en ciertas poblaciones (6).

Se ha reportado con frecuencia antecedentes de procesos infecciosos (tracto respiratorio superior o gastrointestinal) en los 3 meses previos a la aparición de la enfermedad, no se han identificado organismos causantes. El estreptococo del grupo A, el coxsackievirus B, el toxoplasma, los enterovirus, el parvovirus B19 y varios otros organismos se han postulado como posibles patógenos en la etiología de DMJ (1,5).

Los auto anticuerpos en las miopatías inflamatorias idiopáticas se clasifican en MSA (anticuerpos específicos de miositis) y MAA (anticuerpos asociados a miositis). Mientras que los MSA son específicos para los pacientes con miositis, los MAA se puede ver en diferentes subtipos de miositis, síndromes de superposición y otras enfermedades autoinmunes. Hasta un 70% de los pacientes con DMJ presentan ya sea MSA o MAA. Algunos de estos anticuerpos como los anti-155/140 (o TIF 1-gamma) están asociados con enfermedad cutánea más

severa y lipodistrofia, mientras que otros como anti-NXP2 (proteína de la matriz antinuclear) se asocia con un mayor riesgo de calcinosis (7).

Clasificación y Diagnóstico

Los criterios de Bohan y Peter establecidos en 1975 se utilizan para el diagnóstico de dermatomiositis juvenil, estos incluyen: 1.- el eritema en heliotropo, 2.- las pápulas de Gottron, 3.- debilidad simétrica de la musculatura proximal, 3.- elevación de los niveles séricos de enzimas musculares, 4.- electromiografía con cambios compatibles con miositis y 5.- presencia de miositis comprobada por biopsia. La presencia de manifestaciones cutáneas características más 3 o 4 criterios de daño muscular son necesarios para establecer el diagnóstico definitivo de DMJ, la presencia de las manifestaciones cutáneas características más 2 criterios de daño muscular son suficientes para establecer el diagnóstico de probable DMJ, las manifestaciones cutáneas características más un criterio de daño muscular permite establecer el diagnóstico de posible DMJ siendo en este último caso de vital importancia excluir otras causas de miopatías(8,9).

Después del uso generalizado de las técnicas de imagen la resonancia magnética ha ganado un papel importante para la demostración de inflamación a nivel muscular. La realización de resonancia magnética se prefiere sobre la electromiografía y la biopsia de musculo ya que es una técnica no invasiva. Los cambios en la práctica clínica a lo largo del tiempo han provocado que muchos médicos utilicen técnicas no invasivas, como la resonancia magnética (MRI), en lugar de EMG y la biopsia muscular (10).

Como consecuencia, muchos niños afectados no pueden cumplir los criterios de diagnóstico actuales ya que no se han llevado a cabo las investigaciones necesarias.

En el año 2006 se publicó una encuesta internacional que incluyo la participación de 118 expertos de 92 centros en 32 países. Todos usaron la debilidad muscular proximal y el Rash cutáneo característico en el diagnóstico de DMJ, mientras que 86.8% usaron las enzimas musculares elevadas. La biopsia muscular, la resonancia magnética (MRI) y los cambios en la electromiografía (EMG) se consideraron criterios importantes para el diagnóstico.

Esto resalta la necesidad de que estos criterios se revisen de acuerdo con la práctica clínica actual(11).

Una colaboración internacional reciente llevada a cabo por ACR/EULAR condujo al desarrollo del “Proyecto internacional de criterios de clasificación de miositis (IMCCP por sus siglas en ingles). El objetivo era

desarrollar criterios de clasificación que, con alta sensibilidad y especificidad distingan a las MII de las que no lo son e identifiquen subgrupos de IIM en adultos y niños. Esto mediante un sistema de puntaje mediante el cual se puede generar un score de probabilidad para la clasificación de las miositis. De acuerdo a esto un paciente se define como un caso si la probabilidad mínima es $> 50\%$, pero se sugiere un corte $\geq 90\%$ para su inclusión en estudios clínicos. Es importante destacar que estos criterios de clasificación se basan en pacientes con enfermedad establecida y, por lo tanto, no se recomiendan para el diagnóstico(12).

En junio de 2002 el grupo de trabajo de Dermatomiositis juvenil de la sociedad europea de reumatología pediátrica (PReS) reunió la experiencia de 92 centro de RP en 32 países, encontrando que solo 61.3 y 55% utilizaban EMG y Biopsia muscular respectivamente, para el diagnóstico de DMJ. 70.6% tenían acceso a la IRM y hasta en un 58% se usó de manera rutinaria para detectar cambios sugerentes de miopatía inflamatoria.

Manifestaciones Clínicas y complicaciones

En un inicio la DMJ por lo general se presenta con una combinación de malestar general, cansancio fácil, debilidad muscular, sarpullido, y de acuerdo con algunas series, fiebre. La evolución de las manifestaciones clínicas es variable y puede ser aguda, crónica o insidiosa. Clínicamente, la miopatía suele ser anterior a las manifestaciones cutáneas y, por lo tanto, puede plantear un desafío diagnóstico en etapas iniciales de la enfermedad (13).

Las manifestaciones cutáneas y miopáticas de la JDM pueden precipitarse por exposición al sol. En una cohorte que incluyó a 105 pacientes con DMJ se encontró una incidencia incrementada de la enfermedad en primavera con 39 pacientes presentando su primer síntoma durante dicha estación, comparado con 28 en verano, 25 en otoño y 20 en invierno ($P=0.03$) (14).

El sello distintivo de la JDM es su característica presentación cutánea. En el 75% de los niños con JDM, las manifestaciones cutáneas son patognomónicas para la enfermedad. En el resto, se presenta una erupción menos característica. A menudo, las manifestaciones cutáneas se ponen de manifiesto en las primeras semanas después de la aparición de los síntomas musculares, aunque la erupción se desarrolla antes de la enfermedad muscular en un número sustancial de pacientes. Las tres características clínicas cutáneas más frecuentes de la JDM son la decoloración en heliotropo de los párpados superiores, las pápulas de Gottron y eritema peri ungueal, un

tercio de los pacientes puede presentar poli artritis, y hasta un 40% de estos sobre todos los que cursan con enfermedad de larga evolución o mal controlada pueden presentar calcinosis o lipodistrofia (15).

La calcinosis es una de las complicaciones más frecuentes de la enfermedad, aunque es poco común encontrarla al momento del diagnóstico o durante los primeros seis de la enfermedad presentándose en estos periodos únicamente entre un 3 a 23% de los pacientes (16), aunque existen reportes de casos en los cuales aparentemente esta es la primera manifestación de la enfermedad precediendo las alteraciones musculares o de laboratorio hasta por 8 años (17). El depósito de calcio puede ocurrir en forma de nódulos, placas o grandes depósitos que forman tumoraciones en grupos musculares(18). Las calcinosis que comprometen los márgenes de las articulaciones pueden ocasionar contracturas en flexión de las mismas, y dolor intenso en caso de atrapamiento de algún nervio (19). La lipodistrofia es otra de las complicaciones de la enfermedad puede estar presente hasta en un 50% de los pacientes y se caracteriza por una disminución lenta pero progresiva pérdida de tejido celular subcutáneo y grasa visceral acompañadas de alteraciones metabólicas como resistencia a la insulina, hipertrigliceridemia o hepato esteatosis no alcohólica (20,21).

Dentro de las complicaciones menos frecuentes tenemos la vasculopatía visceral, la cual cuando se encuentra presente se manifiesta en las etapas iniciales de la enfermedad y puede estar caracterizada por la presencia de dolor abdominal progresivo, difuso y severo, pancreatitis, melena y hematemesis pudiendo ser potencialmente mortal si no se maneja de manera temprana (22,23).

Tratamiento

Existen pocos estudios controlados y aleatorizados para el manejo de las miositis. La mayoría de la evidencia que se ocupa en la práctica clínica proviene de series de casos consenso de expertos. Muchos estudios sugieren que la terapia temprana y agresiva mejora el pronóstico, con control de la fuerza muscular y la inflamación lo cual incrementa las posibilidades de remisión y disminuye las complicaciones relacionadas con la enfermedad incluida la calcinosis. La presencia de lesiones cutánea como rash persistente, pápulas de Gottron y anomalías en el lecho ungueal, en el curso temprano de la enfermedad (3-6 meses) se asocian con un mayor tiempo para lograr la remisión. Por lo tanto, es importante incrementar el tratamiento de manera escalonada si la DMJ no se encuentra adecuadamente controlada. (24,25)

La evidencia que respalda el uso de esteroides proviene de la tasa de mortalidad de la era pre esteroidea (un tercio de los pacientes), en comparación con el 10% en la era posterior al uso de los mismos (26,27). La ruta de

administración varía según los sistemas locales de atención médica y la práctica histórica de cada centro hospitalario, pero los esteroides orales a menudo se inician a dosis de 2 mg/kg, y pueden dividirse en dos o cuatro veces al día. La vía intravenosa (IV) puede eludir los problemas de absorción secundarios a la inflamación intestinal, con una mayor biodisponibilidad que proporciona un control más rápido de los síntomas, particularmente en aquellos con vasculopatía activa y puede conducir a una menor toxicidad esteroidea en comparación con los esteroides orales solos (28,29). Dos series de casos retrospectivos sugieren que el uso de metilprednisolona IV se asoció con reducción significativa en la duración de la enfermedad activa y de sus complicaciones, incluida la calcinosis (30,31). En la práctica actual, muchos centros comienzan con metilprednisolona intravenosa seguida de esteroides orales. Los corticosteroides deben destetarse a medida que el paciente muestra mejoría clínica. La adición de metotrexato o ciclosporina conduce a un mejor control de la enfermedad que el tratamiento con esteroides solos.

El metotrexato en combinación con esteroides sistémicos se ha convertido en el tratamiento de primera línea estándar. Se ha demostrado en una serie de series de casos (en combinación con esteroides) su utilidad (en combinación con esteroides) para controlar la inflamación muscular y reducir las complicaciones, incluida la calcinosis (32). Un ensayo controlado aleatorizado multicéntrico que comparaba la monoterapia con prednisolona versus prednisolona más metotrexato, versus prednisolona más ciclosporina A fue realizado por el grupo PRINTO. Los pacientes fueron asignados aleatoriamente al grupo de prednisolona sola (n = 47), prednisolona + ciclosporina (n = 46) y prednisolona + metotrexato (n = 46). Los resultados primarios fueron: 1.- El número de pacientes que alcanzaron la definición de mejora de PRINTO 20 a los 6 meses, 2.- El tiempo hasta la remisión clínica y 3.- el tiempo hasta el fracaso del tratamiento. Tanto el metotrexato como la ciclosporina cuando se usan con corticosteroides logran un mejor control de la enfermedad en comparación con la monoterapia con corticosteroides a los 6 y 24 meses. A los 6 meses, 24 (51%) pacientes asignados a prednisolona solos lograron un nivel de mejoría de PRINTO 20 en comparación con 32 (70%) con ciclosporina - prednisolona y 22 (72%) con combinación de metotrexato y prednisolona. El tiempo medio para lograr la remisión fue de 41,9 meses para el grupo de metotrexato / prednisolona. El tiempo hasta lograr enfermedad clínicamente inactiva fue significativamente menor en el grupo tratado con metotrexato y prednisolona en comparación con los otros grupos de estudio (p = 0,021). Las fallas de tratamiento fueron 1.95 veces más altas en el grupo de prednisolona en comparación con el tratamiento combinado. Se observaron más efectos

secundarios con la ciclosporina que con el MTX, lo que respalda la práctica habitual de prednisolona y Metotrexato como tratamiento de primera línea (33).

La gammaglobulina intravenosa (IgIV), ha demostrado efectividad en estudios aleatorizados controlados en pacientes adultos con DM resistentes al tratamiento convencional (34). En pequeñas series de casos de pacientes pediátricos con DMJ se ha demostrado mejoría clínica después de la adición de IGIV e inclusive la capacidad de lograr reducir la dosis de esteroides. En un estudio de cohorte retrospectivo, a 30 de 78 pacientes con DMJ se les administró IgIV (35), encontrándose que la adición de IGIV proporcionaba un mejor control de la enfermedad en aquellos con mala respuesta al tratamiento de primera línea. En una encuesta del grupo CARRA, los médicos refirieron usar IgIV en el caso de enfermedad severa o refractaria, y para enfermedades con mucha actividad cutánea (36).

Pequeñas series de casos han demostrado que los pacientes con DMJ pueden responder al tratamiento adyuvante con hidroxicloroquina, particularmente aquellos con afección predominantemente cutánea (37). Una encuesta del grupo CARRA demostró que los médicos tienden a usar hidroxicloroquina para la enfermedad leve en combinación con prednisolona y metotrexato, pero con menos frecuencia para la enfermedad grave (36). Por otro lado, dentro del consenso de la iniciativa SHARE en 2017, los expertos no aceptaron incluir hidroxicloroquina dentro de un algoritmo de tratamiento debido a la evidencia inadecuada y la falta de consenso sobre su beneficio en la práctica clínica.

En una serie retrospectiva de 50 pacientes con DMJ se mostró mejoría en la fuerza muscular y el rash a los 6 meses del inicio de tratamiento con micofenolato de mofetil (MMF), con una mejoría adicional en el rash (pero no en la fuerza muscular) al año de tratamiento (38). En otra serie retrospectiva de pacientes tratados con MMF, 6 de 8 pacientes (75%) mostraron mejoría clínica en la fuerza muscular y el Rash (39). La calcinosis, que estaba presente en 4 pacientes, remitió en uno. Dentro del proceso del consenso de la iniciativa SHARE, se determinó que el MMF es una terapia útil tanto para la afección muscular, como para la cutánea, incluida la calcinosis (40).

En los casos de enfermedad severa (como ulceración de la piel, enfermedad pulmonar intersticial o perforación gastrointestinal) a menudo se usa como tratamiento la ciclofosfamida intravenosa. En una serie de casos retrospectiva de 12 pacientes con enfermedad severa refractaria a FARMES convencionales se demostró una buena evolución (41). En un informe ampliado de una cohorte del Reino Unido [n = 48] se demostró que

la ciclofosfamida condujo a una mejoría en las manifestaciones musculares, cutáneas y permitió el descenso de esteroides (42). Debido a su perfil de efectos secundarios, la ciclofosfamida está reservada para pacientes con enfermedad grave o refractaria.

Existen series de casos en las cuales se han encontrado resultados prometedores con rituximab (un anticuerpo monoclonal anti-CD20 que destruye los linfocitos B) en pacientes refractarios a tratamiento convencional. Esto fue recientemente evaluado dentro de un ensayo internacional aleatorizado controlado que incluía adultos y niños con dermatomiositis refractaria utilizando un diseño aleatorizado con placebo. 195 pacientes (48 DMJ) fueron aleatorizados para recibir 'rituximab temprano' (rituximab primero y placebo 8 semanas después) o 'rituximab tardío' (recibieron placebo primero y rituximab 8 semanas después) con corticosteroides a dosis inmunosupresora continua. El desenlace primario se definió como el tiempo necesario para lograr la definición preliminar de mejora (DOI) del Grupo Internacional de Miositis y Evaluación de Miositis Internacional (IMACS) entre los dos grupos. Aunque el ensayo no alcanzó sus puntos finales primarios o secundarios, la tasa de respuesta global, el efecto ahorrador de esteroides y la respuesta al retratamiento sugieren que el rituximab tiene un efecto beneficioso en estos pacientes (43).

La calcinosis generalizada es causa de grave morbilidad y discapacidad: sin embargo, no hay estudios suficientes para determinar qué tratamiento debe recomendarse. La experiencia se limita a informes de casos o pequeñas series de casos (40). Los informes sugieren que la terapia agresiva puede disminuir el riesgo de calcinosis y por lo tanto el desarrollo de la calcinosis debe llevar a un aumento gradual en la terapia inmunosupresora (30). Por ejemplo, los pacientes pueden beneficiarse de la adición de otro FARME (como azatioprina) o cambiar de metotrexato a MMF. Los informes anecdóticos de tratamientos que han ayudado a tratar la calcinosis incluyen diltiazem, infliximab, probenecid y tratamiento adyuvante con bisfosfonatos (particularmente pamidronato) (40). Los esteroides intralesionales o la resección quirúrgica de la calcinosis pueden ser beneficiosos, pero la resección solo debe realizarse si es absolutamente necesario y una vez que la enfermedad está bajo control para prevenir la recurrencia o la formación de fístulas.

Seguimiento

Los pacientes con DMJ deben ser evaluados regularmente por profesionales capacitados. La actividad de la enfermedad debe evaluarse mediante medición de la fuerza muscular, evaluación de la afectación cutánea y en búsqueda de datos de inflamación sistémica. Las evaluaciones de bienestar reportadas por el paciente o los padres pueden ser de ayuda.

El aspecto multisistémico de la enfermedad hace que las evaluaciones sean complejas. Se reconoce la importancia de medir y definir con precisión la actividad y el daño de la enfermedad, pero muchas de las herramientas desarrolladas para estos propósitos que son usadas principalmente en ensayos clínicos consumen mucho tiempo. En la investigación y en la práctica clínica, además de las evaluaciones CMAS y MMT8, se pueden utilizar diversas herramientas para ayudar a determinar la actividad de la enfermedad y su progreso en el tiempo como son la evaluación global del médico y el paciente, los Scores de Actividad de la enfermedad y cuestionarios de salud infantil (CHAQ)(44).

Pronóstico

Aunque el pronóstico de la DMJ ha mejorado significativamente durante la última década, sigue habiendo una morbilidad significativa. La tasa de mortalidad para DMJ ha disminuido desde > 30% en la era pre esteroide a <4% en cohortes recientes (45).

En general se ha demostrado que los pacientes con DMJ tienen un buen pronóstico funcional en el seguimiento a mediano/largo plazo, con puntajes del CHAQ que sugieren poca o ninguna discapacidad en el 72% de los pacientes en una cohorte canadiense multicéntrica con seguimiento de 3 a 14 años (46). En la cohorte europea/latina se observó que el 75% de los pacientes a 7 años de seguimiento se encontraban asintomáticos a nivel muscular, un 25% padecía debilidad crónica y hasta un 40% presentaba manifestaciones cutáneas crónicas, así mismo se observó una disminución de la calidad de vida relacionada con la salud en el 10,5% de los pacientes en el área física y el 12,5% de los pacientes en el área psicosocial en la cohorte europea/latinoamericana (15).

La enfermedad más leve suele ser monocíclica (o monofásica); un solo episodio, a menudo recuperándose en unos pocos años. El curso de la enfermedad policíclica (o polifásica) ocurre con remisiones y recaídas. La enfermedad más grave se clasifica como crónica continua (actividad de la enfermedad que persiste durante > 2 años) o "crónica persistente" (que no logra la remisión dentro de los primeros 36 meses). Con el tratamiento

temprano, 30-50% de los pacientes tienen el potencial de alcanzar la remisión dentro de los 2-3 años del inicio de la enfermedad con pocas complicaciones (15,25).

La enfermedad policíclica se ha descrito en 41-60% de los casos en cohortes recientes y las complicaciones como calcinosis, debilidad muscular persistente y atrofia cutánea/muscular siguen siendo problemáticas (25,36). El tratamiento inadecuado o diferido predice un curso crónico, y con un peor pronóstico. Se identificó daño orgánico acumulado, en el 69% de los pacientes de la cohorte Europeo/Latino Americana con daño en uno o más sistemas de órganos (15). El daño se observa con mayor frecuencia a nivel cutáneo, seguido de los sistemas muscular, esquelético, endocrino y pulmonar. El daño, definido como un cambio persistente debido a un proceso no inflamatorio o cicatrizal, puede ser reversible en los niños.

Los pacientes con un curso prolongado de la enfermedad a menudo tienen actividad persistente a nivel cutáneo, incluso cuando la miositis ha quedado controlada. Este daño incluye cicatrización cutánea, calcinosis, alopecia y lipodistrofia, siendo estos factores importantes que afectan la calidad de vida y la imagen corporal del paciente.

La aparición de lipodistrofia y calcinosis se ha asociado con retraso en el diagnóstico y tratamiento, mayor duración de la enfermedad activa y la terapia con corticosteroides insuficiente (15,30).

La mortalidad cardiovascular es significativa en adultos con miopatías inflamatorias idiopáticas. En pacientes con DMJ se ha sugerido la presencia de cambios cardiovasculares subclínicos. Un estudio reciente en un pequeño número de pacientes adultos con antecedentes de DMJ definida o probable encontró una mayor carga aterosclerótica en comparación con los controles sanos (47). El índice de masa corporal puede aumentar debido al tratamiento con glucocorticoides esteroides, agravado por la inactividad debido a la debilidad muscular o el dolor de la artritis.

La enfermedad pulmonar intersticial documentada radiográficamente es rara en la DMJ (a diferencia de la miositis en adultos), pero se reconoce un deterioro asintomático en la función pulmonar cuando se mide mediante pruebas de la función pulmonar. La afectación pulmonar restrictiva se asocia con daño por DMJ a largo plazo.

Planteamiento del problema

La DMJ idiopática es la miopatía inflamatoria más común de la infancia, aunque su incidencia es demasiado baja (2-4 casos por millón de niños al año de acuerdo con las diversas series reportadas), debido a lo cual la estandarización de test diagnósticos y protocolos de tratamiento ha sido difícil. Aunado a lo anterior el desconocimiento de la patología, el retraso en su diagnóstico y el tratamiento inadecuado son predictores de mal pronóstico funcional que merman de manera importante la calidad de vida de los pacientes.

Justificación

Debido a su baja incidencia la DMJ es una patología poco estudiada a nivel mundial, obteniéndose la mayoría de la información de reportes de casos, y series pequeñas por lo que se considera importante el recopilar la experiencia de 25 años de un centro hospitalario de tercer nivel en el manejo de esta patología en población mexicana con la finalidad de obtener un mejor entendimiento del pronóstico y evolución de estos pacientes y en un futuro contribuir con la formación de un registro latinoamericano que pueda proporcionar recursos útiles para la investigación de esta enfermedad tan rara.

Objetivo General

Reportar la experiencia de 25 años en el manejo de la Dermatomiositis Juvenil por parte del servicio de Reumatología Pediátrica del Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional siglo XXI “Silvestre Frenk Freund”

Objetivos específicos

- 1.-Describir las características clínicas y los perfiles bioquímicos de los pacientes con DMJ al momento del diagnóstico.
- 2.-Describir los distintos tipos de tratamiento utilizados en nuestros pacientes.
- 3.-Describir las complicaciones más frecuentes documentadas en nuestra población.
- 4.-Describir el curso clínico y evolución.

Material y métodos

Universo de Trabajo

Todos los pacientes evaluados con diagnóstico de DMJ que fueron manejados en el hospital de pediatría del CMN Siglo XXI durante el periodo comprendido del 1ero de enero de 1992 al 31 de diciembre de 2016.

Diseño del estudio

Retrospectivo descriptivo longitudinal.

Criterios de inclusión

Pacientes que cuenten con el diagnóstico de DMJ realizado antes de los 16 años que cumplan criterios de clasificación propuestos por Bohan y Peter y que hayan tenido al menos un año de seguimiento en esta institución.

Criterios de Exclusión:

1.-Expediente incompleto

Muestreo y tamaño de muestra:

Se eligió la muestra mediante el método no aleatorio de selección por conveniencia ya que contábamos con la posibilidad de incluir a todos los pacientes con diagnóstico de DMJ que han sido evaluados en nuestra unidad.

Variables :

Edad:

Edad al momento del diagnóstico expresada en años.
Cuantitativa continua.

Género:

Masculino o femenino.
Cualitativa nominal dicotómica.

Tiempo de evolución al momento del diagnóstico:

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

Manifestaciones dérmicas:

Presencia de una o más lesiones dermatológicas características de la enfermedad: pápulas de Gottron (exantema pápulo/escamosos de coloración violácea o roja, ocasionalmente con descamación, que aparece habitualmente sobre las superficies extensoras de las articulaciones), eritema en heliotropo (exantema que aparece sobre los párpados superiores, de coloración rojo/violáceo con o sin presencia de edema fascial u peri orbitario), eritema facial.

Presente o ausente.

Cualitativa nominal dicotómica.

Calcinosis:

Presencia de lesiones calcificadas en piel o tejido celular subcutáneo.
Presente o ausente.
Cualitativa nominal dicotómica.

Fuerza Muscular:

Evaluación de la fuerza de 8 grupos musculares mediante la escala MMT8 de Kendall con valores en rango de 0-80.
Cuantitativa continua.

Artritis:

Presencia de dolor, aumento de temperatura y volumen con limitación funcional en una o más articulaciones.
Presente o ausente.
Cualitativa nominal dicotómica.

Manifestaciones iniciales:

Sintomatología con la cual inicia la enfermedad, que puede incluir manifestaciones dermatológicas, presencia de debilidad muscular, calcinosis, artritis o la combinación de todas o algunas de ellas.

Enzimas musculares:

Definido como los valores de CPK, AST y ALT determinadas en suero y expresadas en U/L.
Cuantitativa continua.

Cambios electromiográficos:

Definido como cambios electrofisiológicos compatibles con los hallados en la DMJ.
Positivo o Negativo
Cualitativa nominal dicotómica.

Cambios histológicos en músculo:

Definido como cambios a nivel histológico compatibles con DMJ determinados mediante realización de biopsia muscular.
Positivo o Negativa.
Cualitativa nominal dicotómica.

Disfagia:

Definida como la dificultad para deglución de sólidos o líquidos.
Presente o Ausente
Cualitativa nominal dicotómica.

Tratamiento:

Uso de Prednisona, Metilprednisolona, Metotrexato, Cloroquina, Gamaglobulina, Rituximab y ácido alendrónico para el manejo de la enfermedad o sus complicaciones.
Si o No
Categoría nominal dicotómica

Remisión de la enfermedad:

Definida como la desaparición de las lesiones dérmicas o de la debilidad muscular, así como la normalización de las enzimas musculares.
Si o No
Categoría nominal dicotómica.

Recaída de la enfermedad:

Definida como evidencia de reciente aparición de actividad de la enfermedad (miositis o Rash) después de al menos 6 meses de remisión.

Si o No

Catagórica nominal dicotómica.

Evolución de la enfermedad:

Dividida en tres grupos de acuerdo con patrones de enfermedad activa o inactiva en:

Monocíclica, Policíclica y Crónica

Descripción del estudio:

Se realizó una revisión de los expedientes de los pacientes con diagnóstico de DMJ que han sido atendidos en esta unidad en los últimos 25 años en el periodo comprendido entre el primero de enero de 1992 al 31 de diciembre de 2016, encontrándose un total de 58 de los cuales descartamos un total de 8 expedientes, 3 de ellos por estar incompletos, 3 por tener un seguimiento menor a un año y 2 por tratarse de miopatías de etiología infecciosa.

Los pacientes fueron incluidos en el estudio si cumplían los criterios de Bohan y Peter para DMJ definitiva, probable o posible, y si tenían un seguimiento mínimo de un año en esta unidad.

Una vez seleccionados los expedientes de trabajo se procedió a realizar la revisión exhaustiva de los mismos, la cual fue realizada por una sola persona (tesista) con la finalidad de capturar en una base de datos elaborada en Excel la información sobre las características demográficas, manifestaciones clínicas al inicio de la enfermedad, estudios de laboratorio, gabinete, tratamiento, complicaciones y evolución de la enfermedad.

Por último, con la información previamente capturada se procedió a realizar el análisis estadístico mediante el programa SPSS versión 20 y la elaboración del trabajo final.

Análisis estadístico:

Las propiedades distributivas de las variables continuas se expresarán en términos de media \pm desviación estándar y mediana (min-máx.).

Las variables categóricas se presentarán con frecuencia y porcentaje (%).

Resultados

Manifestaciones clínicas al diagnóstico.

Se revisaron un total de 58 expedientes de los cuales se excluyeron 8 por no cumplir con los criterios de selección. De los 50 pacientes incluidos en el estudio la proporción mujeres (n=33) a hombres (n=17) fue de 1.9:1. La edad media al diagnóstico fue de 8 ± 4.1 años, el tiempo de evolución al momento del ingreso a esta unidad fue de 7.6 ± 4.8 meses y la media de seguimiento fue de 57.8 ± 42.3 meses (min. 12 meses máx. 144 meses).

Las manifestaciones clínicas iniciales más comunes fueron las cutáneas, siendo el eritema en heliotropo el que se presentó en el 94% de los pacientes, seguido de las pápulas de Gottron en un 92%. En cuanto a la debilidad muscular esta estuvo presente en un 92% de los pacientes, siendo los músculos de la cintura escapular los más afectados. La presencia de Rash eritematoso facial y calcinosis fue documentada en un 88% y 8% respectivamente (tabla 1). Se documentó disfonía y disfagia en un total de 8 pacientes al momento del diagnóstico. Se reportaron artralgias al momento del diagnóstico en 34% de los pacientes y contracturas en un 48%.

Tabla 1. Características demográficas y hallazgos clínicos iniciales de 50 pacientes con dermatomiositis juvenil.

Demográficas	
Genero [n (%)]	
Femenino	33(66)
Masculino	17(34)
Tiempo de evolución al ingreso [media \pm DE, meses]	7.6 \pm 4.8
Min-Max	1-19
Edad al diagnóstico [media \pm DE, años]	8 \pm 4.4
Min-Max	2.1-15.6
Hallazgos Clínicos	
Eritema en Heliotropo [n (%)]	47(94)
Pápulas de Gottron [n (%)]	46(92)
Debilidad Muscular [n (%)]	46(92)
Rash Eritematoso facial [n (%)]	44(88%)
Contracturas [n (%)]	18(36%)
Artralgias [n (%)]	17(34%)
Calcinosis [n (%)]	4(8%)

Estudios de laboratorio

El nivel medio de CPK al momento del diagnóstico fue de $11,551 \pm 7010$ UI/L, con una mediana de 14,485 UI/L.

De manera paralela se realizó la determinación de ALT y AST encontrándose en el 100% de los pacientes niveles elevados de estas enzimas, con valores de 106.94 ± 60.61 y 237 ± 144 respectivamente.

En cuanto a los hallazgos en la biometría hemática, los niveles medios de hemoglobina fueron de 13.8 ± 1.5 g/dl, la cuenta de leucocitos de 9639 ± 2867 /mm³, y la cuenta plaquetaria de $278,481 \pm 93,956$ /mm³.

Se encontraron anticuerpos anti nucleares positivos en un 79% de los pacientes, presentándose patrón moteado en un 64%, homogéneo en un 15% y el 21% restante de los pacientes tuvieron determinación negativa.

Un total de 22 (44%) pacientes contaban con biopsia muscular, de los cuales todos presentaron hallazgos compatibles con dermatomiositis.

La electromiografía fue realizada en 21 (42%) de los pacientes en los cuales se documentaron signos de miopatía (tabla 2).

No se realizó IRM en ningún paciente durante el periodo de tiempo que duro el estudio.

Tabla 2. Hallazgos de laboratorio y estudios complementarios al inicio de la enfermedad

Hemoglobina [media \pm DE, g/dL]	13.82 \pm 1.49
Min-Max	11.2-15.6
Leucocitos [media \pm DE, /mm ³]	9,868 \pm 3040
Min-Max	4665-15730
Plaquetas [media \pm DE, mm ³]	276,727 \pm 92527
Min-Max	148,000-470,000
VSG [media \pm DE, mm/h]	54.8 \pm 33.1
Min-Max	2-109
CPK [media \pm DE, UI/L]	11,464 \pm 6909
Min-Max	233-22,311
AST [media \pm DE, UI/L]	237 \pm 144
Min -Max	31.2-528
ALT [media \pm DE, UI/L]	106.94 \pm 60.61
Min-Max	14-220
PCR [n (%)]	
Positiva	61.6%
Negativa	38.4%
ANAS [n (%)]	
Positivo	79%
Negativo	21%
Pacientes con hallazgos compatibles con miopatía en EMG (n)	21
Pacientes con hallazgos compatibles en Biopsia de Musculo (n)	22

ANAS Anticuerpos antinucleares, EMG Electromiografía

Tratamiento

Dosis altas de esteroide intravenoso (metilprednisolona 30mg/kg/dosis) fueron usadas en un 90% de los pacientes. La mayoría (95%) lo recibieron al momento del diagnóstico por una media de 5 pulsos mensuales.

De manera simultánea a los pulsos de esteroide intravenosos se inició tratamiento por vía enteral con prednisona a una dosis de 0.5-2mg/kg/día (dosis máxima 60mg/día) en el 100% de los pacientes, por una media de 28±14.9 meses.

La combinación de esteroides con Metotrexato a dosis de 10-15mg/m²sc/semana se utilizó en un 98% de los pacientes al momento del diagnóstico y en un 100% de los pacientes durante el curso de la enfermedad.

Se empleo gammaglobulina intravenosa en un total de 10 pacientes, en 4 de ellos por riesgo de complicaciones (disfagia, alteración en la mecánica de la deglución y riesgo de broncoaspiración), y en 6 de ellos por enfermedad policíclica (n=2) y enfermedad crónica (n=4).

La terapia anti CD20 se utilizó en un total de 6 pacientes, 4 con curso policíclico y 2 con enfermedad crónica, todos ellos fueron refractarios a la terapia de 1era y 2da línea y persistían con manifestaciones cutáneas, elevación enzimática y calcinosis.

De manera concomitante al inicio de la terapia convencional se utilizó cloroquina en el 86% de los pacientes para el tratamiento de manifestaciones cutáneas.

Tabla 3. Tratamiento farmacológico utilizados en pacientes con DMJ

Prednisona [n (%)]	50 (100)
Metotrexate [n (%)]	50 (100)
Metilprednisolona [n (%)]	45 (90)
Cloroquina [n (%)]	43 (86)
Gamaglobulina [n (%)]	10 (20)
Rituximab [n (%)]	6 (12)

Evolución

El tiempo medio para la recuperación de la fuerza muscular fue de 9.4 ± 7.9 meses y el tiempo medio para normalización de la CPK fue de 7.7 ± 5.9 meses. Durante este tiempo la enfermedad tuvo un comportamiento monocíclico en 32 pacientes, policíclico en 10 y crónico en 8, la mediana de tiempo para la primera remisión fue de 4.5, 31.5 y 63.5 meses respectivamente, con los 32 pacientes con evolución monocíclica manteniendo esta remisión durante el resto del seguimiento.

Un total de 11 pacientes presentaron recaída posterior a haber alcanzado la remisión, 4 con enfermedad policíclica y 7 con enfermedad crónica. En 6 de ellos fue necesario el re inicio de la terapia con esteroides utilizándose pulsos mensuales de metilprednisolona de manera concomitante al tratamiento con prednisona y metotrexato, y en los otros 5 se procedió aumentando la dosis de prednisona y continuando el manejo con metotrexato.

Al momento de finalizado el seguimiento un total de 6 pacientes no habían alcanzado la remisión, tres de ellos con evolución crónica y tres con comportamiento policíclico.

Un paciente murió en su hospital general de zona sin que se conozca con certeza la causa del deceso.

Complicaciones

Se encontró calcinosis en un total de 13 pacientes (26%), en 4 de ellos al momento del diagnóstico y 9 la desarrollaron durante el curso de la enfermedad. El tiempo medio para el desarrollo de calcinosis fue de 10.5 ± 2.3 meses del inicio de la enfermedad, y solo en el caso de una paciente la calcinosis fue el primer síntoma apareciendo 4 años antes que la debilidad muscular o las manifestaciones cutáneas. Ninguno de los pacientes con evolución monocíclica desarrolló calcinosis en comparación con un 40% (4/10) de los pacientes con evolución policíclica y 100% (8/8) de los pacientes con evolución crónica. Los sitios más comúnmente afectados fueron extremidades superiores, piernas y abdomen. Todos los pacientes con calcinosis recibieron manejo concomitante con ácido alendrónico.

La segunda complicación más frecuente fueron las contracturas articulares las cuales estuvieron presentes en un 36% (n=18) de los pacientes los cuales ya las tenían al momento de su ingreso a la unidad y siendo las articulaciones más frecuentemente afectadas los codos y las rodillas. En todos ellos una vez controlado el proceso inflamatorio se inició terapia de rehabilitación logrando la mejoría con la resolución de las contracturas

en el 77.7% (n=14) de ellos. Los pacientes restantes al momento de finalizado el seguimiento persistían con contracturas, pero lograron mejoría parcial de las mismas.

Cuatro pacientes presentaron lipodistrofia y los niveles de triglicéridos y colesterol se encontraban por arriba de los valores normales para la edad por lo que se agregó al manejo de base hipolipemiantes logrando la normalización en todos ellos. Se detectó enfermedad intersticial pulmonar en dos pacientes mediante realización de pruebas de función pulmonar y se encontraron anomalías de la conducción cardíaca en una paciente que no requirió manejo específico y remitió a los 6 meses de seguimiento.

Tabla 4. Complicaciones más frecuentes en pacientes con dermatomiositis Juvenil durante su seguimiento.

Calcinosis [n (%)]	13 (26)
Contracturas articulares [n (%)]	18 (36)
Lipodistrofia [n (%)]	2(4)
Enfermedad pulmonar intersticial [n (%)]	2(4)
Anormalidades de la conducción cardíaca [n (%)]	1(2)

Discusión

En nuestra cohorte fue posible identificar características epidemiológicas y clínicas similares a las informadas en centros de Oceanía, Japón y Europa, tales como son el predominio del sexo femenino, la edad de inicio en etapa prepuberal y la duración significativa de los síntomas antes del diagnóstico. Las características clínicas observadas con mayor frecuencia en el momento del diagnóstico fueron la debilidad en la musculatura proximal y las manifestaciones cutáneas características siendo comparables con las reportadas por otros estudios (2,4,14,15).

La calcinosis se observó en 4 de nuestros pacientes en el momento del diagnóstico y en un 26% de los casos a lo largo del curso de la enfermedad.

Identificamos en nuestra población tasas más bajas de calcinosis en comparación con otros centros en donde se reportan cifras tan altas como un 40%(48,49).

No nos fue posible determinar cuál es la razón de la menor tasa de calcinosis en el presente estudio, siendo que generalmente se ha relacionado la aparición de estas a una mayor duración de los síntomas antes del diagnóstico, sin embargo, el tiempo para el diagnóstico en nuestra cohorte fue similar al de los artículos que informaron tasas más altas de esta complicación(50).

Es posible que las tasas más bajas de calcinosis en nuestra cohorte reflejen la terapéutica agresiva para el control de la enfermedad que es empleada en nuestra unidad.

Las enzimas musculares de acuerdo con lo reportado en la literatura pueden ser anormales hasta en un 90% de los pacientes con DMJ(4,50); sin embargo, en nuestra cohorte encontramos niveles elevados tanto de CPK, AST y ALT en el 100% de los pacientes al momento del diagnóstico), por lo que consideramos que en el abordaje de un paciente con miositis es fundamental evaluar múltiples enzimas musculares.

En recientes años la disponibilidad de IRM ha ocasionado una disminución dramática en el uso de EMG y la biopsia muscular para establecer el diagnóstico de JDM a nivel mundial.

La biopsia muscular y la EMG no son utilizadas de manera rutinaria en nuestro centro, esto a pesar de que forman parte de los criterios de Bohan y Peter.

La biopsia muscular se realizó en menos de la mitad de los pacientes de nuestro estudio (44%) y en seis de ellos fue realizada antes del ingreso a nuestra unidad.

La EMG se realizó en un número similar de pacientes (42%) la mayoría de ellos antes de antes del año 2006, y en los últimos 10 años únicamente se han realizado un total de 7 estudios.

Esta tendencia hacia el desuso de procedimientos invasivos (biopsia muscular y EMG) se ha encontrado también en otros centros hospitalarios y respalda el hecho de que deben considerarse nuevos criterios para el diagnóstico de la DMJ que reflejen el uso de investigaciones más modernas como la IRM que en recientes años se ha empleado con más frecuencia en el abordaje del paciente con miopatía(4,10,51).

El tratamiento de JDM ha cambiado significativamente en los últimos 20 años(40); el uso agresivo de corticosteroides y el inicio temprano de la terapia inmunosupresora de segunda línea se han convertido en práctica habitual en muchos centros incluido el nuestro, siendo esto reflejado en las bajas tasas de complicaciones y desenlaces fatales que encontramos en este estudio.

Dentro de nuestras limitaciones debemos tomar en cuenta por un lado que al tratarse de una enfermedad rara el número de pacientes con los que se cuenta es limitado, y por el otro la naturaleza retrospectiva del estudio, ya que la mayoría de las características clínicas reportadas en el expediente (incluida la evaluación de la fuerza muscular) son subjetivas y dependen del correcto registro de estas por parte de cada médico involucrado en la atención de los pacientes.

Conclusiones

- 1.- Las manifestaciones clínicas más frecuentes en nuestra población fueron las cutáneas, seguidas de la debilidad muscular. En cuanto al perfil bioquímico encontramos elevación de las enzimas musculares en todos nuestros pacientes al momento del diagnóstico.
- 2.-La terapia utilizada de manera más frecuente en nuestro centro al momento del diagnóstico son pulsos de metilprednisolona seguidos de prednisona y metotrexato por vía oral como terapia de mantenimiento, reservando el uso de gammaglobulina y rituximab para los casos refractarios o más severos.
- 3.-Las complicaciones más frecuentes son las contracturas articulares seguidas de calcinosis, estas últimas en menor frecuencia que lo reportado en otros centros.
- 4.- El 64% de nuestros pacientes tiene un curso monocíclico y del total de nuestra población un 88% alcanzaron la remisión.

Bibliografía

1. Feldman BM, Rider LG, Reed AM, Pachman LM. Juvenile dermatomyositis and other idiopathic inflammatory myopathies of childhood. *Lancet*. 2008;371(9631):2201–12.
2. Symmons DP, Sills JA, Davis SM. The incidence of juvenile dermatomyositis: results from a nationwide study. *BrJRheumatol*. 1995;34(0263–7103 (Print)):732–6.
3. Mendez 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 Diseases Registry. *Arthritis Rheum* [Internet]. 2003;49(3):300–5. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/art.11122>
4. McCann LJ, Juggins AD, Maillard SM, Wedderburn LR, Davidson JE, Murray KJ, et al. The Juvenile Dermatomyositis National Registry and Repository (UK and Ireland) - Clinical characteristics of children recruited within the first 5 yr. *Rheumatology*. 2006;45(10):1255–60.
5. Wedderburn LR, Rider LG. Juvenile dermatomyositis: new developments in pathogenesis, assessment and treatment. *Best Pract Res Clin Rheumatol* [Internet]. 2009 Oct;23(5):665–78. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0022202X15370834>
6. Reed AM, McNallan K, Wettstein P, Vehe R, Ober C. Does HLA-Dependent Chimerism Underlie the Pathogenesis of Juvenile Dermatomyositis? *J Immunol* [Internet]. 2004;172(8):5041–6. Available from: <http://www.jimmunol.org/cgi/doi/10.4049/jimmunol.172.8.5041>
7. Huber AM. Idiopathic Inflammatory Myopathies in Childhood: Current Concepts. *Pediatr Clin North Am* [Internet]. 2012;59(2):365–80. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.pcl.2012.03.006>
8. Bohan A, Perter J, Peter JB. Polymiositis and dermatomyositis (first of Two Parts). *N Engl J Med*. 1975;292(7):344–7.
9. Bohan A, Perter J. Polymiositis and dermatomyositis (second of Two Parts). *N Engl J Med*. 1975;292(8):403–8.
10. Gowdie PJ, Allen RC, Kornberg AJ, Akikusa JD. Clinical features and disease course of patients with juvenile dermatomyositis. *Int J Rheum Dis*. 2013;16(5):561–7.
11. Brown VE, Pilkington CA, Feldman BM, Davidson JE. An international consensus survey of the

- diagnostic criteria for juvenile dermatomyositis (JDM). *Rheumatology*. 2006;45(8):990–3.
12. Lundberg IE, Miller FW, Tjärnlund A, Bottai M. Diagnosis and classification of idiopathic inflammatory myopathies. Vol. 280, *Journal of Internal Medicine*. 2016. p. 39–51.
 13. Sun C, Lee J-H, Yang Y-H, Yu H-H, Wang L-C, Lin Y-T, et al. Juvenile Dermatomyositis: A 20-year Retrospective Analysis of Treatment and Clinical Outcomes. *Pediatr Neonatol* [Internet]. 2015;56(1):31–9. Available from:
<http://dx.doi.org/10.1016/j.pedneo.2014.02.006>
www.sciencedirect.com
<http://www>
 14. Ramanan A V., Feldman BM. Clinical features and outcomes of juvenile dermatomyositis and other childhood onset myositis syndromes. *Rheum Dis Clin North Am*. 2002;28(4):833–57.
 15. Ravelli A, Trail L, Ferrari C, Ruperto N, Pistorio A, Pilkington C, et al. Long-term outcome and prognostic factors of juvenile dermatomyositis: A multinational, multicenter study of 490 patients. *Arthritis Care Res*. 2010;62(1):63–72.
 16. Fujikawa S, Okuni M. A nationwide surveillance study of rheumatic diseases among Japanese children. *Acta Paediatr Jpn*. 1997;39(2):242–4.
 17. Wananukul S, Pongprasit P, Wattanakrai P. Calcinosis cutis presenting years before other clinical manifestations of juvenile dermatomyositis: report of two cases. *Australas J Dermatol* [Internet]. 1997;38(4):202–5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9431716>
 18. Hoeltzel MF, Oberle EJ, Robinson AB, Agarwal A, Rider LG. The Presentation, Assessment, Pathogenesis, and Treatment of Calcinosis in Juvenile Dermatomyositis. *Curr Rheumatol Rep* [Internet]. 2014 Dec 4;16(12):467. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s11926-014-0467-y>
 19. Gutierrez A, Wetter DA. Calcinosis cutis in autoimmune connective tissue diseases. *Dermatol Ther*. 2012;25(2):195–206.
 20. Verma S, Singh S, Bhalla AK, Khullar M. Study of subcutaneous fat in children with juvenile dermatomyositis. *Arthritis Rheum* [Internet]. 2006;55(4):564–8. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16874777>
 21. Pope E, Janson A, Khambalia A, Feldman B. Childhood acquired lipodystrophy: A retrospective study.

- J Am Acad Dermatol. 2006;55(6):947–50.
22. Schullinger JN, Jacobs JC, Berdon WE. Diagnosis and management of gastrointestinal perforations in childhood dermatomyositis with particular reference to perforations of the duodenum. *J Pediatr Surg* [Internet]. 1985 Oct;20(5):521–4. Available from:
<http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0022346885804796>
 23. See Y, Martin K, Rooney M, Woo P. Severe juvenile dermatomyositis complicated by pancreatitis. *Br J Rheumatol* [Internet]. 1997;36(8):912–6. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9291863>
 24. Huber AM, Robinson AB, Reed AM, Abramson L, Bout-Tabaku S, Carrasco R, et al. Consensus treatments for moderate juvenile dermatomyositis: Beyond the first two months. Results of the Second Childhood Arthritis and Rheumatology Research Alliance Consensus Conference. *Arthritis Care Res (Hoboken)* [Internet]. 2012 Apr;64(4):546–53. Available from:
<http://doi.wiley.com/10.1002/acr.20695>
 25. Huber AM, Giannini EH, Bowyer SL, Kim S, Lang B, Lindsley CB, et al. Protocols for the initial treatment of moderately severe Juvenile dermatomyositis: Results of a children’s Arthritis and Rheumatology Research Alliance consensus conference. *Arthritis Care Res (Hoboken)* [Internet]. 2010;62(2):NA-NA. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/acr.20071>
 26. Spencer CH, Hanson V, Singen BH, Bernstein BH, Kornreich HK, King KK. Course of treated juvenile dermatomyositis. *J Pediatr*. 1984;105(3):399–408.
 27. Bitnum S, Daeschner Jr. CW, Travis LB, Dodge WF, Hopps HC. Dermatomyositis. *J Pediatr*. 1964;64(1).
 28. Reed AM, Lopez M. Juvenile Dermatomyositis: Recognition and Treatment. *Pediatr Drugs* [Internet]. 2002;4(5):315–21. Available from:
<http://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&db=keh&AN=6632881&site=ehost-live>
 29. Rouster-Stevens KA, Gursahaney A, Ngai K-L, Daru JA, Pachman LM. Pharmacokinetic study of oral prednisolone compared with intravenous methylprednisolone in patients with juvenile dermatomyositis. *Arthritis Rheum* [Internet]. 2008;59(2):222–6. Available from:
<http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2852143&tool=pmcentrez&rendertype>

=abstract

30. Fisler RE, Liang MG, Fuhlbrigge RC, Yalcindag A, Sundel RP. Aggressive management of juvenile dermatomyositis results in improved outcome and decreased incidence of calcinosis. *J Am Acad Dermatol.* 2002;47(4):505–11.
31. Klein-Gitelman MS, Waters T, Pachman LM. The economic impact of intermittent high-dose intravenous versus oral corticosteroid treatment of juvenile dermatomyositis. *Arthritis Care Res.* 2000;13(6):360–8.
32. Ramanan A V., Campbell-Webster N, Ota S, Parker S, Tran D, Tyrrell PN, et al. The effectiveness of treating juvenile dermatomyositis with methotrexate and aggressively tapered corticosteroids. *Arthritis Rheum.* 2005;52(11):3570–8.
33. Ruperto N, Pistorio A, Oliveira S, Zulian F, Cuttica R, Ravelli A, et al. Prednisone versus prednisone plus ciclosporin versus prednisone plus methotrexate in new-onset juvenile dermatomyositis: A randomised trial. *Lancet.* 2016;387(10019):671–8.
34. Dalakas MC, Illa I, Dambrosia JM, Soueidan SA, Stein DP, Otero C, et al. A controlled trial of high-dose intravenous immune globulin infusions as treatment for dermatomyositis. Vol. 329, *The New England journal of medicine.* 1993.
35. Lam CG, Manlhiot C, Pullenayegum EM, Feldman BM. Efficacy of intravenous Ig therapy in juvenile dermatomyositis. *Ann Rheum Dis.* 2011;70(12):2089–94.
36. Stringer E, Bohnsack J, Bowyer SL, Griffin TA, Huber AM, Lang B, et al. Treatment approaches to juvenile dermatomyositis (JDM) across North America: The Childhood Arthritis and Rheumatology Research Alliance (CARRA) JDM treatment survey. *J Rheumatol.* 2010;37(9):1953–61.
37. Olson NY, Lindsley CB. Adjunctive use of hydroxychloroquine in childhood dermatomyositis. *J Rheumatol.* 1989;16(12):1545–7.
38. Rouster-Stevens KA, Morgan GA, Wang D, Pachman LM. Mycophenolate mofetil: A possible therapeutic agent for children with juvenile dermatomyositis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* [Internet]. 2010;62(10):1446–51. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/acr.20269>
39. Dagher R, Desjonquères M, Duquesne A, Quartier P, Bader-Meunier B, Fischbach M, et al.

- Mycophenolate mofetil in juvenile dermatomyositis: A case series. *Rheumatol Int.* 2012;32(3):711–6.
40. Enders FB, Bader-Meunier B, Baildam E, Constantin T, Dolezalova P, Feldman BM, et al. Consensus-based recommendations for the management of juvenile dermatomyositis. *Ann Rheum Dis* [Internet]. 2017;76(2):329–40. Available from:
<http://ard.bmj.com/lookup/doi/10.1136/annrheumdis-2016-209247>
41. Riley P, Maillard SM, Wedderburn LR, Woo P, Murray KJ, Pilkington CA. Intravenous cyclophosphamide pulse therapy in juvenile dermatomyositis. A review of efficacy and safety. *Rheumatology (Oxford)* [Internet]. 2004;43(4):491–6. Available from:
<https://academic.oup.com/rheumatology/article-lookup/doi/10.1093/rheumatology/keh082>
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14722349>
42. Boulter EL, Beard L, Ryder C, Pilkington C. Effectiveness of anti-tumor necrosis factor-agents in the treatment of refractory juvenile dermatomyositis. *Arthritis Rheum* [Internet]. 2011;63. Available from:
<http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L70785426>
<http://www.blackwellpublishing.com/acrmeeting/abstractindex.asp?l=B&MeetingID=781>
<http://sfx.library.uu.nl/utrecht?sid=EMBASE&issn=00043591&id=doi:&atitle=Effectivene>
43. Oddis C V., Reed AM, Aggarwal R, Rider LG, Ascherman DP, Levesque MC, et al. Rituximab in the treatment of refractory adult and juvenile dermatomyositis and adult polymyositis: A randomized, placebo-phase trial. *Arthritis Rheum.* 2013;65(2):314–24.
44. Rider LG, Werth VP, Huber AM, Alexanderson H, Rao AP, Ruperto N, et al. Measures of adult and juvenile dermatomyositis, polymyositis, and inclusion body myositis: Physician and Patient/Parent Global Activity, Manual Muscle Testing (MMT), Health Assessment Questionnaire (HAQ)/Childhood Health Assessment Questionnaire (C-HAQ),. *Arthritis Care Res (Hoboken)* [Internet]. 2011;63(S11):S118–57. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/acr.20532>
45. Shah M, Mamyrova G, Targoff IN, Huber AM, Malley JD, Rice MM, et al. The Clinical Phenotypes of the Juvenile Idiopathic Inflammatory Myopathies. *Medicine (Baltimore)* [Internet]. 2013;92(1):25–41. Available from:

<http://content.wkhealth.com/linkback/openurl?sid=WKPTLP:landingpage&an=00005792-201301000-00004>

46. Batthish M, Feldman BM. Juvenile dermatomyositis. *Curr Rheumatol Rep* [Internet]. 2011;13:216–24. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21312074><http://link.springer.com/article/10.1007/s11926-011-0167-9>
47. Eimer MJ, Brickman WJ, Seshadri R, Ramsey-Goldman R, McPherson DD, Smulevitz B, et al. Clinical status and cardiovascular risk profile of adults with a history of juvenile dermatomyositis. *J Pediatr* [Internet]. 2011;159(5):795–801. Available from:
<http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3193560&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
48. Shehata R, Al-Mayouf S, Al-Dalaan A, Al-Mazaid A, Al-Balaa S, Bahabri S. Juvenile dermatomyositis: Clinical profile and disease course in 25 patients. *Clin Exp Rheumatol*. 1999;17(1):115–8.
49. Kobayashi S, Higuchi K, Tamaki H, Wada Y, Wada N, Kubo M, et al. Characteristics of juvenile dermatomyositis in Japan. *Pediatr Int*. 1997;39(2):257–62.
50. Pachman LM, Hayford JR, Chung A, Daugherty CA, Pallansch MA, Fink CW, et al. Juvenile dermatomyositis at diagnosis: Clinical characteristics of 79 children. *J Rheumatol*. 1998;25(6):1198–204.
51. Barut K, Aydin POA, Adrovic A, Sahin S, Kasapcopur O. Juvenile dermatomyositis: a tertiary center experience. *Clin Rheumatol*. 2017;36(2):361–6.