

Dermatomiositis juvenil

Estíbaliz Iglesias Jiménez

Reumatología Pediátrica. Servicio de Pediatría. Hospital Sant Joan de Déu. Esplugues de Llobregat. Barcelona

Iglesias Jiménez E. Dermatomiositis juvenil. Protoc diagn ter pediatr. 2020;2:155-162.



SOCIEDAD ESPAÑOLA DE
REUMATOLOGÍA PEDIÁTRICA

RESUMEN

Las miopatías inflamatorias son un grupo heterogéneo de enfermedades caracterizadas por debilidad muscular e infiltrado inflamatorio en la biopsia muscular. La dermatomiositis juvenil es la miopatía inflamatoria idiopática más frecuente en Pediatría. El objetivo del tratamiento incluye el control de los síntomas y la prevención de las complicaciones. Un tratamiento escalonado precoz disminuye la actividad de la enfermedad y mejora el pronóstico a largo plazo.

Palabras clave: dermatomiositis juvenil; miopatía inflamatoria; anticuerpos específicos de miositis.

Juvenile dermatomyositis

ABSTRACT

Inflammatory myopathies are a heterogeneous group of disorders characterized by muscle weakness and inflammatory infiltrate on muscle biopsy. Juvenile dermatomyositis is the most frequent idiopathic inflammatory myopathy in children. Treatment objectives include symptoms control and prevention of complications. Early stepwise treatment reduces disease activity and improves long-term outcome.

Key words: juvenile dermatomyositis; inflammatory myopathy; myositis-specific autoantibodies.

1. INTRODUCCIÓN

La dermatomiositis juvenil (DMJ) es la miopatía inflamatoria idiopática más frecuente en Pediatría, representando aproximadamente el 85% de las miopatías inflamatorias en niños. Su incidencia se ha estimado en 3-4 casos por millón de niños al año.

Se estima que el 16-20% de todas las dermatomiositis se inician en la edad pediátrica, con un pico de incidencia entre los 5 y los 14 años de edad. Afecta predominantemente a piel y músculo estriado, aunque potencialmente puede afectar a otros órganos.

A diferencia de la dermatomiositis del adulto, la DMJ no suele asociarse a neoplasia, por lo que no está indicado realizar despistaje oncológico ante un paciente con DMJ con presentación típica. Además, de forma característica, los pacientes pediátricos presentan más frecuentemente calcinosis (depósito de calcio en tejido celular subcutáneo y partes blandas), lipodistrofia y enfermedad cutánea grave. A pesar de esto, la respuesta al tratamiento es mejor, con una menor mortalidad, siendo nuestro objetivo alcanzar la remisión de la enfermedad.

Dentro de las miopatías inflamatorias en Pediatría le siguen en frecuencia la miositis de superposición (6-11%) y la polimiositis juvenil (4-8%). La miositis de superposición incluye a pacientes que cumplen criterios de miopatía inflamatoria y de otra conectivopatía, de raza habitualmente no caucásica, con mayor frecuencia de afectación articular, pulmonar y fenómeno de Raynaud. Los pacientes con polimiositis juvenil se caracterizan por tener un grado de debilidad muscular mayor y afectación cardíaca en el 35% de los casos¹.

En el momento actual, la DMJ se incluye en el grupo de las interferonopatías autoinmunes poligénicas: enfermedades mediadas por interferón con una alteración predominante del sistema inmune adaptativo (presencia de autoanticuerpos) sin un gen identificado como responsable de enfermedad².

Se han descrito diferentes factores ambientales que pueden actuar como desencadenante en individuos genéticamente predispuestos (infección respiratoria o gastrointestinal, exposición a la luz solar, vacunación o exposición a fármacos, entre otros).

2. MANIFESTACIONES CLÍNICAS

2.1. Manifestaciones cutáneas

El diagnóstico de DMJ requiere la presencia de lesiones cutáneas típicas como el eritema en heliotropo o las pápulas de Gottron. Estas lesiones cutáneas se consideran patognomónicas de la enfermedad.

El eritema en heliotropo (66-87%) es un *rash* eritemato-violáceo que aparece sobre los párpados, de forma bilateral y simétrica, acompañado en ocasiones de edema palpebral.

Las pápulas de Gottron (57-91%) consisten en lesiones eritemato-violáceas localizadas sobre las superficies articulares, predominantemente en metacarpofalángicas e interfalángicas pero que también pueden aparecer en codos, rodillas y sobre pequeñas articulaciones de los pies.

Los cambios periungueales (35-91%), a diferencia de los pacientes con lupus, no predicen el curso de la enfermedad, aunque sí se relacionan con la actividad cutánea. Otras lesiones cutáneas

incluyen el eritema malar y facial (42-100%), signo del chal (19-29%), úlceras orales (35%), úlceras cutáneas (5-30%), edema en extremidades (11-32%), calcinosis (3-34%) y lipodistrofia (4-14%). Un tercio de los pacientes presentan fotosensibilidad y muchas lesiones son pruriginosas.

2.2. Manifestaciones musculares

La debilidad muscular de la DMJ es característicamente de predominio proximal y simétrico. La afectación muscular se puede evaluar mediante exploración física, determinación de enzimas musculares en plasma (ALT, AST, aldolasa, LDH, creatinfosfocinasa [CPK]), electromiograma (EMG), resonancia magnética (RM), preferentemente corporal total y/o biopsia muscular. En la exploración física se recomienda utilizar escalas de valoración muscular validadas en Pediatría como la Childhood Myositis Assessment Scale (CMAS) o el Manual Muscle Test (MMT8).

La presencia de lesiones cutáneas típicas sin afectación muscular clasifica al paciente como amiopático. La incidencia de la DMJ amiopática ha disminuido con la realización de pruebas más completas de evaluación muscular como la RM corporal total.

La ausencia de debilidad muscular en la exploración física, pero presencia de afectación muscular constatada mediante pruebas complementarias, clasifica al paciente como *clínicamente* amiopático.

2.3. Afectación gastrointestinal

Al igual que en la afectación muscular, la incidencia de afectación varía en función de los estudios realizados. Así, a pesar de que la presencia de síntomas de disfagia orofaríngea no es muy frecuente, se ha descrito alteración

de los músculos de la deglución mediante videofluoroscopia hasta en un 75-80% de los pacientes. Esta afectación no está relacionada con el grado de debilidad muscular determinado mediante CMAS o MMT8, y constituye un signo de mal pronóstico, al suponer un riesgo de aspiración pulmonar, debiendo valorar la necesidad de colocación de sonda nasogástrica.

Otra forma de afectación gastrointestinal es la vasculopatía abdominal que puede manifestarse como dolor abdominal con riesgo de ulceración o perforación intestinal.

2.4. Afectación pulmonar

Los pacientes con DMJ pueden presentar disminución de la capacidad pulmonar por debilidad de los músculos respiratorios o afectación pulmonar parenquimatosa (5%), más frecuentemente asociada a la presencia de anticuerpos antisintetasa (anti-Jo1).

2.5. Otras manifestaciones

Fiebre (16-65%), adenopatías (8-75%), fenómeno de Raynaud (9-28%), artritis (10-65%), afectación cardiaca (2-13%).

Dado que un porcentaje de pacientes con afectación extramuscular está asintomático, y la afectación de otros órganos puede condicionar el tratamiento inmunosupresor, se recomienda realizar estudio basal completo a todos los pacientes.

3. DIAGNÓSTICO

La presencia de lesiones cutáneas típicas diagnóstica al paciente con DMJ, aunque el diagnóstico clásico se basa en los criterios de Bohan y Peter (1975) (**Tabla 1**).

Recientemente, el International Myositis Assessment & Clinical Studies Group (IMACS) ha publicado unos criterios clasificatorios para niños y adultos con sospecha de enfermedad muscular inflamatoria con el fin de mejorar la sensibilidad y especificidad de los anteriores. Estos criterios son aplicables a todos los pacientes independientemente de que se disponga o no de biopsia muscular y permiten obtener un valor numérico que estimará la probabilidad de tener una miopatía inflamatoria³.

A principios del año 2017 se publicaron las recomendaciones *Single Hub and Access point*

for paediatric Rheumatology in Europe (SHARE) para el diagnóstico y manejo del paciente con DMJ⁴. El proyecto SHARE surgió de la necesidad de homogeneizar la asistencia de pacientes pediátricos con enfermedades reumáticas. Estas recomendaciones sugieren que todo paciente con sospecha de miopatía inflamatoria idiopática debe ser derivado a un centro especializado e incluyen los criterios con los que un paciente debe ser derivado de forma urgente (Tabla 2). Las pruebas complementarias recomendadas en el estudio basal de todo paciente con DMJ están referidas en la Tabla 3.

Tabla 1. Criterios para el diagnóstico de DMJ

1. Debilidad muscular de predominio proximal
2. Cambios cutáneos característicos consistentes en heliotropo o pápulas eritematosas sobre la superficie extensora de las articulaciones (pápulas o signo de Gottron)
3. Elevación de al menos una enzima muscular en plasma (creatininasa, aspartato aminotransferasa, lactato deshidrogenasa y aldolasa)
4. Cambios electromiográficos de miopatía y denervación
5. Biopsia muscular compatible (cambios de necrosis, variación en el tamaño de las fibras musculares con atrofia perifascicular, degeneración y regeneración e infiltrado inflamatorio mononuclear de predominio perivascular)
Para el diagnóstico de DMJ se requiere la presencia de lesiones cutáneas típicas. La presencia de 3 de los 5 criterios indica un diagnóstico de probable DMJ; la presencia de al menos 4 de los 5 criterios un diagnóstico definitivo

Adaptados de Bohan y Peter, NEJM 1975.

Tabla 2. Criterios de derivación urgente

a. Discapacidad grave, definida como incapacidad para bajarse de la cama
b. CMAS <15 o MMT8 <30
c. Presencia de aspiración o disfagia (dificultad para la deglución)
d. Vasculitis gastrointestinal (determinada por imagen o presencia de sangre en las deposiciones)
e. Miocarditis
f. Enfermedad pulmonar parenquimatosa
g. Enfermedad del sistema nervioso central
h. Úlceras cutáneas
i. Requerimiento de manejo en unidad de cuidados intensivos
j. Edad inferior a 1 año

Tabla 3. Recomendaciones SHARE para el diagnóstico de pacientes con DMJ

Recomendaciones generales
En ausencia de lesiones cutáneas típicas y/o no respuesta al tratamiento médico habitual debe considerarse un diagnóstico alternativo incluyendo miopatías metabólicas, mitocondriales y distrofias musculares.
En todo paciente con sospecha de DMJ debe considerarse realizar:
<ol style="list-style-type: none"> 1. Enzimas musculares (CPK, LDH, AST [GOT], ALT [GPT], aldolasa) 2. Hemograma con recuento celular 3. Velocidad de sedimentación y proteína C reactiva 4. Anticuerpos específicos de miositis y anticuerpos asociados a miositis 5. Función renal y test de valoración hepática 6. <i>Screening</i> de infección (en contexto de diagnóstico diferencial) 7. Investigación de causas sistémicas alternativas de miopatía incluyendo trastornos endocrinos (especialmente función tiroidea, alteraciones electrolíticas, déficit vitamina D) 8. Test para miopatías metabólicas/mitocondriales (especialmente en ausencia de <i>rash</i>/presentación atípica) 9. Tira de orina (ampliando evaluación en caso de ser positiva para proteínas) 10. Capilaroscopia ungueal 11. Ecocardiograma y electrocardiograma 12. Test de función pulmonar (radiografía de tórax, TACAR si se considera necesario) 13. Resonancia magnética muscular (\pm test cuantitativo de ultrasonidos) 14. Electromiograma (particularmente si sospecha de neuropatía o trastorno de la unión neuromuscular) 15. Biopsia muscular (especialmente en ausencia de <i>rash</i>/presentación atípica) 16. Resonancia magnética cerebral (si se sospecha afectación del SNC) 17. Ecografía abdominal
Recomendaciones específicas
<ol style="list-style-type: none"> 1. Valoración muscular: <ul style="list-style-type: none"> • La fuerza y función muscular debe ser evaluada al diagnóstico y de forma periódica mediante escalas de valoración validadas en Pediatría (CMAS, MMT8) • La resonancia magnética muscular ayuda al diagnóstico del paciente con DMJ y puede ser utilizada para monitorizar la actividad de la enfermedad. Cuando sea utilizada deben realizarse protocolos definidos para evaluar la inflamación muscular como las secuencias T2/STIR y ser evaluadas por radiólogos especializados • La biopsia muscular debe realizarse en todos los casos de presentación atípica, especialmente en ausencia de <i>rash</i>. Si la biopsia se realiza para el diagnóstico debe utilizarse la escala de evaluación anatomopatológica validada con el fin de obtener un <i>score</i> que cuantifique la gravedad de los cambios histológicos. No existe evidencia suficiente para recomendar la biopsia muscular con aguja frente a la biopsia muscular abierta en Pediatría. • En los casos en los que no es posible realizar una resonancia magnética ni una biopsia muscular, una ecografía cuantitativa realizada por un radiólogo especializado podría detectar miositis. • Debe realizarse estudio de deglución en todos los pacientes con DMJ que incluya valoración por un médico foniatra, videofluoroscopia/ estudio bario. • El electromiograma y/o estudio de conducción nerviosa debe considerarse para realizar el diagnóstico diferencial con neuropatía cuando el diagnóstico de DMJ es incierto. Esta prueba no detecta miopatías metabólicas por lo que si existiese esta sospecha diagnóstica debe completarse el estudio.

<p>2. Valoración cutánea:</p> <ul style="list-style-type: none"> Se recomienda realizar capilaroscopia ungueal y escalas de valoración cutánea estandarizadas (Cutaneous Assessment Tool [CAT], Disease Activity Score [DAS] o Myositis Intention to Treat Activity Index [MITAX]) al diagnóstico y durante el seguimiento del paciente
<p>3. Valoración afectación pulmonar:</p> <ul style="list-style-type: none"> Debe realizarse valoración pulmonar con pruebas funcionales respiratorias incluyendo difusión de CO a todo paciente con DMJ al diagnóstico. En caso de alteración sugestiva de enfermedad pulmonar intersticial debe completarse el estudio con radiografía de tórax/TACAR
<p>4. Valoración afectación cardíaca:</p> <ul style="list-style-type: none"> Debe realizarse ECG y ecocardiografía en todos los pacientes con DMJ al diagnóstico En caso de factores de riesgo de afectación cardíaca (hipertensión, actividad importante de enfermedad un año tras el diagnóstico, tratamiento crónico con corticoides o enfermedad crónica activa) debe repetirse la evaluación de forma periódica
<p>5. Valoración de calcinosis: debe valorarse en todo paciente con DMJ. La radiografía simple debe ser utilizada para dicha evaluación</p>
<p>6. Autoanticuerpos y biomarcadores:</p> <ul style="list-style-type: none"> Se recomienda realizar determinación de enzimas musculares al diagnóstico y durante el seguimiento del paciente con DMJ aunque pueden ser normales a pesar de la presencia de enfermedad muscular activa Ni la determinación del factor de Von Willebrand ni la determinación de los anticuerpos antinucleares aporta información adicional en el diagnóstico de DMJ Debe considerarse la realización de los anticuerpos específicos de miositis (anti-p155, anti-NXP2, anti-MDA5, anti-SRP) En pacientes con clínica de solapamiento deben determinarse los anticuerpos asociados a miositis (anti-PmScl, anti-U1-RNP, anti-La, anti-Ro, anti-Sm)

4. AUTOANTICUERPOS EN PACIENTES CON DMJ

En los pacientes con miopatía inflamatoria, podemos detectar dos tipos de autoanticuerpos: anticuerpos específicos de miositis, presentes de forma casi exclusiva en pacientes con miopatías inflamatorias, y anticuerpos asociados a miositis, presentes en pacientes con miopatías inflamatorias y en pacientes con otras conectivopatías (Tabla 4).

En aproximadamente el 70% de los pacientes con DMJ se detecta algún autoanticuerpo. De forma característica, en los pacientes con miopatías inflamatorias no existe solapamiento entre los distintos tipos de autoanticuerpos. Los anticuerpos específicos de miositis más frecuentemente encontrados en DMJ son los anti p-155 y los anti-NXP2. El fenotipo del paciente varía en función del autoanticuerpo detectado (Tabla 5).

Tabla 4. Anticuerpos específicos de miositis y anticuerpos asociados a miositis

Anticuerpos específicos de miositis	Anticuerpos asociados a miositis
Anti-Jo1 y otros antisintetasa	Anti-U1-, U2-, U3- y U5-RNP
Anti-Mi-2	Anti-PM-Scl
Anti-Signal Recognition Particle (SRP)	Anti-Ku
Anti-p155/140 (TIFF-1)	Anti-Ro
Anti-MJ (NXP-2)	Anti-SUMO/RAE
Anti-CADM-140 (MDA5)	Anti-43KD (cNIA)
Anti-200/100 (HMG-CoA reductase)	

5. TRATAMIENTO

El objetivo del tratamiento incluye el control de los síntomas y la prevención de las complicaciones. Un tratamiento escalonado precoz disminuye la actividad de la enfermedad y mejora el pronóstico a largo plazo. El uso de

Tabla 5. Fenotipo de miopatía en función del perfil serológico

Anti-p155 (anti-TIFF-gamma)	Enfermedad cutánea grave, lipodistrofia generalizada, curso crónico de enfermedad
Anti-MJ (anti NXP2)	Suelen tener más debilidad, es más frecuente la afectación gastrointestinal con sangrado y úlceras, y calcinosis. Solo el 8% de estos pacientes estarán en remisión a los 2 años de haber iniciado el tratamiento inmunosupresor
Anti-MDA5	Menor afectación muscular (hipomiopáticos), enfermedad pulmonar intersticial y artritis
Anti-Mi2	Rash típico de dermatomiositis. A diferencia de los adultos no se asocian a signo del chal ni hipertrofia cuticular

corticoides ha disminuido la mortalidad por debajo del 3% pero la morbilidad continúa siendo elevada, estimándose presente en un 70-80% de los pacientes.

La tabla 6 resume las recomendaciones del grupo SHARE para el manejo de pacientes con DMJ.

La frecuencia de monitorización del paciente dependerá de la situación clínica, pudiendo espaciar los controles una vez alcanzada la inactividad clínica y analítica. Con el objetivo de optimizar la monitorización del paciente se recomienda utilizar escalas de medida validadas en Pediatría (CMAS, MMT8, DAS, escalas de valoración cutánea). La persistencia de actividad tras un tiempo de tratamiento determinado para cada fármaco sugiere la necesidad de ajustar el tratamiento con el fin de alcanzar la inactividad clínica.

Se recomienda realizar valoración de daño al menos una vez al año utilizando escalas de medida validadas como el Myositis Damage Index.

6. FACTORES PRONÓSTICOS EN DMJ

No todos los pacientes con DMJ tienen el mismo pronóstico, aunque en el momento actual no hay evidencia suficiente para realizar un tratamiento individualizado en función de la forma de presentación. A diferencia del lupus eritema-

toso sistémico, el género y la etnia del paciente no modifican el pronóstico de enfermedad.

Se han asociado a peor pronóstico la presencia de enfermedad cutánea grave (edema celular subcutáneo, úlceras cutáneas), retraso en el inicio del tratamiento inmunosupresor, persistencia de actividad cutánea a los 3 y 6 meses de haber iniciado el tratamiento y anticuerpos anti-p155, anti-MJ o anti-MDA5.

Se ha sugerido que la afectación difusa por RM corporal total se asocia a una peor evolución. La afectación de grasa-tejido celular subcutáneo por RM se ha relacionado con el desarrollo de calcinosis.

El papel pronóstico de la biopsia muscular parece estar condicionado por el perfil serológico del paciente. Así, no tendría valor pronóstico en los pacientes positivos para anti-MDA5 o anti-Mi2, pero sí en el resto de los pacientes, de forma que a mayor *score* de anatomía patológica menor probabilidad de estar en remisión a los 5 años del diagnóstico.

BIBLIOGRAFÍA

1. Rider LG, Nistala K. The juvenile idiopathic inflammatory myopathies: pathogenesis, clinical and autoantibody phenotypes, and outcomes. *J Inter Med.* 2016;280(1):24-38.

Tabla 6. Recomendaciones SHARE para el manejo de pacientes con DMJ

Protección solar, incluyendo la aplicación rutinaria de fotoprotector en las áreas corporales expuestas al sol
Disponer de un equipo multidisciplinar que incluya a fisioterapeutas y enfermera especializada
Programa de ejercicios seguro y apropiado monitorizado por un fisioterapeuta
Régimen de inducción basado en altas dosis de corticoides (orales o endovenosos) combinados con metotrexato
Todos los pacientes con DMJ moderada-grave deben ser tratados con altas dosis de corticoides
En caso de que existan dudas de absorción intestinal los corticoides deben ser administrados por vía endovenosa
La dosis de corticoides debe ser reducida de forma progresiva con la mejoría del paciente
La adición de metotrexato o ciclosporina A se asocia a un mejor pronóstico de la enfermedad que la administración de corticoides en monoterapia. Los perfiles de seguridad recomiendan el uso de metotrexato sobre la ciclosporina
El metotrexato debe iniciarse a 15-20 mg/m ² /semana (dosis máxima 40 mg/semana) con administración preferible subcutánea al inicio de la enfermedad
En caso de no respuesta a las 12 semanas del tratamiento, debe realizarse escalada terapéutica tras consultar con un centro experto en la enfermedad
Las inmunoglobulinas endovenosas son útiles para el tratamiento de la enfermedad resistente, especialmente para la clínica cutánea
El micofenolato de mofetilo (MMF) es útil para el tratamiento de la enfermedad muscular y cutánea (incluyendo calcinosis)
La persistencia de actividad cutánea implica persistencia de enfermedad sistémica y requiere escalada del tratamiento inmunosupresor. El tacrólimus tópico (0.1%)/corticoides tópicos pueden ayudar al manejo de la actividad cutánea localizada, particularmente en zonas enrojecidas y/o pruriginosas
En pacientes con intolerancia a metotrexate se recomienda cambiar a otro fármaco modificador de enfermedad incluyendo MMF o ciclosporina A
En pacientes con enfermedad grave (afectación de órganos principales/enfermedad cutánea ulcerosa extensa) debe considerarse la adición de ciclofosfamida endovenosa
La depleción de células B (rituximab) debe considerarse como tratamiento adyuvante en pacientes con enfermedad refractaria. Debe tenerse en cuenta que el rituximab puede tardar hasta 26 semanas en hacer efecto
Los fármacos anti-TNF-alfa deben considerarse en caso de enfermedad refractaria, infliximab o adalimumab sobre etanercept
No hay un alto nivel de evidencia para indicar cuándo parar el tratamiento. Debe considerarse retirar el tratamiento inmunosupresor si el paciente mantiene la remisión durante al menos un año tras la retirada de corticoides

- Kim H, Montealegre Sánchez GA, Goldbach-Mansky R. Insights from Mendelian Interferonopathies: Comparison of CANDLE, SAVI with AGS, Monogenic Lupus. *J Mol Med*. 2016;94(10):1111-27.
- Lundberg IE, Tjärnlund A, Bottai M, Werth VP, Pilkington CA, de Visser M, *et al*. 2017 European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology Classification Criteria for Adult and Juvenile Idiopathic Inflammatory Myopathies and Their Major Subgroups. *Arthritis Rheumatol*. 2017;69(12):2271-82.
- Enders FB, Bader-Meunier B, Baildam E, Constantin T, Dolezalova P, Feldman B, *et al*. Consensus-based recommendation for the management of juvenile dermatomyositis. *Ann Rheum Dis*, 2017;76:329-40.