

Caracterización de los pacientes con polimiositis y dermatomiositis del Servicio de Reumatología del Instituto de Seguros Sociales de Medellín, Colombia, 1992-2000

Luis Fernando Pinto P.¹, Andrés Mauricio Ángel A.², Rodolfo Bohórquez A.²
Carolina María López P.²

Resumen

Objetivos: Caracterizar la presentación clínica de los pacientes con polimiositis y dermatomiositis en el Servicio de Reumatología del Instituto de Seguros Sociales de Medellín, evaluar su presentación clínica, las manifestaciones sistémicas, su asociación a neoplasias y la respuesta a corticosteroides.

Métodos: Se diseñó un estudio descriptivo transversal incluyendo todos los pacientes seguidos entre enero de 1992 y febrero de 2000, con un tiempo de seguimiento mínimo de 6 meses y que cumplieran los criterios definitivos para polimiositis y dermatomiositis, según Bohan y Peter.

Resultados: Se incluyen 29 pacientes, 17 con dermatomiositis y 12 con polimiositis, con mayor representación del sexo femenino (4.1/1) y con una edad promedio al momento del diagnóstico de 34,5 años (rango de 4 a 69 años). Las manifestaciones sistémicas más frecuentes fueron la disfagia (69%) y artralgias/artritis (62%); la manifestación pulmonar más frecuente fue la EPID (17,2%) y se documentó neoplasia durante el seguimiento en el 17,2% de los pacientes siendo más frecuentes en el grupo de mayores de 50 años (55%).

La mortalidad fue del 13,7% y las causas de muerte fueron EPID y neoplasias (2 casos cada una). El 29,5% de los pacientes respondieron al tratamiento esteroideo y el 44,5% mejoraron al combinar un segundo inmunosupresor; en el 26% de los casos, la gravedad de los pacientes justificó la combinación de esteroides con otro inmunosupresor desde el comienzo del tratamiento.

Conclusiones: Encontramos menor frecuencia de EPID y broncoaspiración que lo descrito en la literatura mundial. Las neoplasias fueron más frecuentes en los pacientes diagnosticados después de 50 años de edad. La tercera parte de los pacientes respondió satisfactoriamente a esteroides como única terapia. Los restantes pacientes requirieron uno o más inmunosupresores adicionales por resistencia a esteroides o por la gravedad de su presentación. Se propone seleccionar tempranamente a los pacientes con mayor severidad para utilizar, desde el principio del tratamiento, la combinación de esteroides e inmunosupresores para evitar las complicaciones inherentes al tratamiento esteroideo y prevenir la atrofia muscular como secuela de las miopatías inflamatorias.

Palabras clave: Dermatomiositis, polimiositis, tratamiento.

1. Internista Reumatólogo Hospital Pablo Tobón Uribe. Profesor Universidad Pontificia Bolivariana, Medellín.
2. Estudiantes de Pregrado Universidad Pontificia Bolivariana.

Enviado para publicación: Enero 10/2003;
Aceptado en forma revisada: Febrero 26/2003

Summary

Objectives: To characterize the clinical presentation of patients with polymyositis and dermatomyositis in the rheumatology service of Institute of Seguro Social, Medellin. To evaluate the clinical presentation, the systemic manifestations, its association with neoplasias and the response to corticosteroids.

Methods: A cross-sectional descriptive study was designed, including all patients between January 1992 and February of 2000, with a minimum follow up time of 6 months, and fulfilling the definitive Bohan and Peter's criteria for polymyositis and dermatomyositis.

Results: 29 patients were included: 17 with Dermatomyositis and 12 with Polymyositis, with major representation of female sex (4.1/1) and with median age at the time of the diagnosis of 34,5 years (range : 4 -69 years). The most frequent systemic manifestations were esophageal dysfunction (69%) and artralgiar/arthritis (62%). The most frequent pulmonary finding was diffuse interstitial lung disease (17.2%), and neoplasias were found in 17,2% of patients with major frequency in the group older than 50 years old (55%). The mortality rate was 13,7% and the most common cause of death were EPID and neoplasias (2 cases each one). 29,5% of the patients responded to the corticosteroid treatment and 44,5% improved with the addition of an immunosuppressor. In 26% of the cases, the severity of the disease justified the use of a corticosteroid and an immunosuppressor.

Conclusions: We found a lower frequency of EPID and bronchoaspiration than those described in world literature. Neoplasias were more frequent in patients diagnosed after age fifty. 33% of the patients responded well to corticosteroidsteroids alone. The remaining patients required one or more immunosupresors due to corticosteriod resistance or to the severity of the disease. We propose the use of a combination of corticosteroid plus immunosupresors from the beginning of the treatment, in selected patients with severe disease, in order to avoid the inherent complications of the corticosteriod treatment and prevent the sequels of inflammatory myopathies such us muscular atrophy.**Key words:** Dermatomyositis, polymyositis, treatment.

Key words: Dermatomyositis, polymyositis, treatment.

Introducción

La polimiositis (PM) y la dermatomiositis (DM) son enfermedades sistémicas autoinmunes que afectan principalmente, pero no exclusivamente, el músculo esquelético.^{1, 2} La severidad del compromiso muscular y sus secuelas, la afección visceral, la asociación con neoplasias y la respuesta a corticosteroides, son los principales factores pronósticos de este grupo de entidades³⁻¹¹.

En nuestro medio no hay estudios de incidencia y prevalencia. En Estados Unidos se calcula una incidencia de 0.5-8 casos por millón de habitantes al año¹.

Varios tópicos de las miopatías inflamatorias son la razón de este estudio; especialmente se hizo énfasis en la presentación y el curso clínico, la afección visceral, la asociación con neoplasias y la respuesta a corticosteroides y otros inmunosupresores para definir qué pacientes se beneficiarían del uso temprano de inmunosupresores en combinación con corticosteroides.

Pacientes y métodos

Se diseñó un estudio retrospectivo, transversal y descriptivo que incluyó todos los pacientes diagnosticados y seguidos como polimiositis o dermatomiositis, en el Servicio de Reumatología del Instituto de Seguros Sociales de Medellín, Colombia, entre enero de 1992 y febrero de 2000.

Como criterios de ingreso al estudio se aplicaron los propuestos por Bohan y Peter¹ y se incluyeron sólo los que se catalogaron como polimiositis o dermatomiositis definitivas y que fueron seguidos por un mínimo de 6 meses.

La recolección de los datos se hizo mediante la revisión de todas las historias clínicas de los pacientes con diagnósticos de PM o DM y con la aplicación de un formulario previamente diseñado.

Para el análisis de la respuesta a corticosteroides se definieron 3 categorías de pacientes:

- 1. Respondedores a esteroides:** Pacientes que normalizan su fuerza muscular y los niveles enzimáticos en los primeros tres meses del tratamiento y que no presentan recaída en los seis meses subsiguientes al desmonte de los esteroides.

2. Dependientes de esteroides: Pacientes que normalizan la fuerza muscular y los niveles de enzimas musculares (CPK, transaminasas, aldolasa) en los primeros tres meses del tratamiento esteroideo, pero que recaen (reanudación de debilidad muscular y/o elevación enzimática) durante el descenso de las dosis de esteroides o en los primeros seis meses del descenso de las dosis iniciales.

3. Resistentes a esteroides: Pacientes que no normalizaron la fuerza muscular ni los niveles enzimáticos luego de tres meses con dosis plenas de esteroides (prednisolona 1mg/kg/d o su equivalente).

Mediante una base de datos elaborada en Excel se dio manejo estadístico a las variables. Los resultados se expresan como porcentajes y en tablas descriptivas.

Resultados

La población estudiada está constituida por 29 pacientes, de los cuales 22 eran mujeres y 7 eran hombres (relación mujer/hombre 4.1/1). Doce pacientes tenían PM (7 mujeres/5 hombres) y 17 tenían DM (15 mujeres/2 hombres). La edad promedio al diagnóstico fue de 34,5 años (rango de 4-69) y el tiempo transcurrido entre el diagnóstico definitivo y el primer síntoma fue de 5,2 meses (1 semana-2 años). El seguimiento del grupo fue de 3,7 años en promedio (10 meses-12 años).

La tabla 1 resume los grupos clínicos según la clasificación de Peter y Bohan y la tabla 2 describe la manifestación inicial en los 29 pacientes.

El síntoma inicial más común fue la debilidad muscular en la cintura pélvica (80%) y la mitad de los pacientes que iniciaron con debilidad muscular, presentaron lesiones de dermatomiositis desde el principio de la enfermedad.

El 65% de los pacientes presentaron mialgias y éstas fueron más frecuentes en los pacientes con dermatomiositis (80%) que en los pacientes con polimiositis (40%).

Durante la evolución de la enfermedad dos pacientes cursaron como dermatomiositis amiofática y 27 pacientes (93,2%) con miopatía clínica con debilidad muscular (93% debilidad de la cintura pélvica, 89% de

Tabla 1. Distribución de los pacientes según tipo de miopatía

	N	%
I. PM idiopática primaria	8	27
II. DM idiopática primaria	10	34
III. DM o PM asociada a neoplasia	5	17
IV. DM infantil	4	14
V. DM en superposición	2	8

Tabla 2. Manifestación inicial de polimiositis/dermatomiositis

	N	%
Mialgias	1	3,4
Debilidad muscular	12	41
Manifestaciones cutáneas características	2	6,8
Fenómeno de Raynaud	0	0
Debilidad muscular y manifestaciones cutáneas	11	38
Enfermedad pulmonar intersticial	3	10,8

la cintura escapular y 82% de los músculos flexores del cuello).

Sólo dos pacientes tuvieron manifestaciones cutáneas aisladas como presentación de la enfermedad. Los restantes pacientes con dermatomiositis se presentaron con compromiso cutáneo y muscular concomitantes. La tabla 3 resume los hallazgos cutáneos de 17 pacientes con dermatomiositis.

Las manifestaciones sistémicas se resumen en la tabla 4.

La manifestación visceral más frecuente fue la disfgia, que se presentó en 20 pacientes (69%) y que se asoció a neumonía por aspiración en un caso (3,4%) y a regurgitación nasal en otro.

La complicación pulmonar más frecuente fue la EPID, que se presentó en cinco pacientes (17,2%). Los casos fueron demostrados por TAC pulmonar de alta resolución, espirometrías, curvas flujo/volumen y gases arteriales, en los cinco pacientes y con biopsia pulmonar en uno de ellos.

Tabla 3. Manifestaciones cutáneas en 17 pacientes con dermatomiositis

	N	%
Fotosensibilidad	14	82
Eritema facial	13	76
Signo del Chal	10	59
Signo de Götrön	15	88
Eritema en heliótropo	15	88
Fenómeno de Raynaud	10	59
Calcinosis cutis	2	12
Vasculitis	6	35
Cambios periungueales	11	64
“Manos de maquinista”	3	18
Acroesclerosis	1	6
Alopecia	6	35
Poiquiloderma	6	35

Tabla 4. Manifestaciones sistémicas en 29 pacientes con polimiositis-dermatomiositis

	N	%
Disfagia	20	69
Artralgias/artritis	18	62
EPID	5	17,2
Neoplasias	5	17,2
Miocarditis	2	6,8
Broncoaspiración	1	3,4
Pleuritis con derrame	1	3,4
Glomerulonefritis	1	3,4
Mioglobinuria	1	3,4

Dos pacientes con EPID fallecieron, uno por insuficiencia respiratoria aguda y una por fibrosis pulmonar con cor pulmonale e infección sobreagregada. De los tres pacientes sobrevivientes uno persiste asintomático y sin secuelas pulmonares y dos con fibrosis pulmonar residual.

Dos pacientes adicionales hicieron neumonitis aguda que fue atribuida al uso de metotrexate por la relación temporal entre el inicio de este medicamento y la presentación del cuadro pulmonar y por la recuperación completa con la suspensión del tratamiento. Una

paciente presentó una pleuritis con derrame asociada a neumonitis.

Las complicaciones cardíacas fueron infrecuentes; dos pacientes (6,8%) tuvieron miocarditis clínica. Uno de los pacientes se manifestó por taquicardia supraventricular y trastornos electrocardiográficos en la repolarización ventricular. La segunda paciente es una niña de 10 años, quien presentó taquicardia sinusal, disnea, ritmo de galope (S3) con signos ecocardiográficos de bajo gasto cardíaco. Ambos pacientes mejoraron con el tratamiento inmunosupresor y, durante el seguimiento, no han presentado miocardiopatía dilatada como secuela. Ningún paciente de esta serie ha presentado hipertensión pulmonar primaria.

Sólo dos pacientes presentaron complicaciones renales. Una paciente cursó con mioglobinuria y retención de azoados diagnosticada como insuficiencia renal aguda no oligúrica por necrosis tubular aguda. La otra paciente presentó un cuadro sugestivo de glomerulonefritis caracterizado por microhematuria, cilindros hemáticos en el sedimento urinario y proteinuria subnefrótica. En ambos casos la evolución clínica fue favorable con el manejo médico, pero no se hizo biopsia renal en ninguno de ellos.

En 18 pacientes (62%) se presentaron artralgias o artritis de pequeñas articulaciones de las manos. Esta manifestación fue la segunda, después de la disfagia entre las manifestaciones sistémicas y en ningún caso se presentó artropatía erosiva. Las artralgias fueron una manifestación temprana de la enfermedad en todos los pacientes.

La creatinfosfoquinasa (CPK) se encontró elevada en todos los pacientes con miopatía clínica. No se observó correlación entre los valores absolutos de CPK y la severidad del cuadro clínico, la presencia de manifestaciones viscerales, el pronóstico y la respuesta a corticosteroides.

No se evaluó el comportamiento de la CPK con relación a recaídas y remisiones de la miopatía.

En el 20% de los pacientes con miopatía clínica y CPK elevada, no se encontró elevación de aminotransferasas (correlación 80%).

En la totalidad de los pacientes se realizó electrocardiografía, la cual fue anormal en todos excepto en los dos pacientes con DM amipática. Sólo 10 pacientes

(34%) tuvieron biopsia muscular documentando hallazgos de miopatía inflamatoria idiopática en todas ellas.

Dieciséis pacientes (55%) tuvieron anticuerpos antinucleares positivos, el patrón más frecuente fue el moteado fino (87%).

Todos los pacientes tuvieron antiDNA nativo y antiENAS negativos, con excepción de dos pacientes con dermatomiositis asociada a enfermedad mixta del tejido conectivo (anti U₁RNP +).

Los cinco pacientes con EPID cursaron con anticuerpos antiJo1 positivo, pero no fue posible hacer un análisis comparativo con la población total de pacientes porque este anticuerpo no fue solicitado a la totalidad del grupo.

Seis pacientes (20%) cursaron con títulos bajos de factor reumatoide sin que se observara en éstos un comportamiento diferente del compromiso articular.

Tres pacientes (10%) tuvieron anticuerpos antimiosomales, con cuadro clínico y gamagráfico sugestivos de tiroiditis de Hashimoto.

Un paciente (3,4%) hizo anemia inmuno-hemolítica, coombs (+), posterior al inicio de la miopatía y sin presencia de neoplasia durante el período de observación de seis años pero con un curso caracterizado por recaídas de la hemólisis y de la miopatía.

Once pacientes (38%) presentaron anemia normocítica normocrómica en algún momento de la evolución. Ninguno cursó con leucopenia, linfopenia o trombocitopenia.

En 9 pacientes se solicitó una prueba de Elisa para VIH siendo negativa en todos ellos.

El curso clínico de los dos pacientes con dermatomiositis amio-pática fue diferente.

El primer paciente es un hombre de 34 años seguido por cinco años que presentó un cuadro de poliartritis concomitante con la presentación de eritema en heliotropo, signo de Göttron, fotosensibilidad y cambios periungueales. El cuadro remitió con cloroquina y dosis bajas de prednisolona y la evolución ha sido benigna caracterizada por brote cutáneo y artralgiás, sin presencia de miopatía clínica ni elevación enzimática.

La segunda paciente fue una mujer de 56 años, quien presentó lesiones vasculíticas palmares, eritema en heliotropo, fotosensibilidad, signo de Göttron, livedo reticularis y fenómeno de Raynaud. Concomitantemente con la aparición de las lesiones de piel, la paciente presentó una enfermedad pulmonar intersticial severa, refractaria a corticosteroides, azatioprina y pulsos de ciclofosfamida.

Esta paciente cursó con anticuerpos antinucleares positivos con patrón moteado fino con antiJo1 positivo, antiENAS y antiDNA nativo negativos. Los AN-CAS fueron negativos, los niveles de enzima convertidora de la angiotensina fueron normales y la prueba de Elisa para VIH fue negativa.

En ningún momento de la evolución se presentó miopatía clínica, elevación enzimática o cambios electromiográficos. La biopsia pulmonar mostró una alveolitis linfocítica con engrosamiento septal, sin signos de bronquiolitis obliterante con neumonía organizada ni formación de granulomas.

La evolución de la paciente fue de una EPID severa con fibrosis pulmonar y falleció 18 meses después del inicio del cuadro clínico.

En cinco pacientes (17%) se demostraron neoplasias.

Caso No. 1

Una mujer de 63 años presentó una polimiositis cuatro años después de diagnosticársele un adenocarcinoma gástrico. No se ha demostrado recaída tumoral luego de diez años de seguimiento, pero la miopatía persiste activa con debilidad escapular severa y elevación de la CPK.

Caso No. 2

Una mujer de 69 años con diagnóstico de dermatomiositis presentó un adenocarcinoma rectal, 10 meses después del diagnóstico de la miopatía. Su manifestación inicial fue principalmente dermatológica con eritema en heliotropo, signo de Göttron, "manos de maquinista" y mialgias con CPK elevada. La búsqueda inicial de neoplasia fue negativa pero 10 meses después del inicio del brote presentó un episodio de rectorragia cuyo estudio culminó con el diagnóstico de un adenocarcinoma de recto.

Luego de 3 años de la resección tumoral y radioterapia sigue sin evidencia de recaída de su neoplasia y

en tratamiento con prednisona 10 miligramos diarios y metotrexate 10 miligramos semanales.

Caso No. 3

Un hombre de 62 años presentó un cuadro de debilidad muscular proximal escapular y pélvica con elevación de CPK y AST y con cambios electromiográficos compatibles con polimiositis. Además de la miopatía presentó pérdida de peso, disfagia y vómito posprandial. En el estudio se documentó un carcinoma gástrico (linitis plástica). El paciente falleció durante la hospitalización inicial para diagnóstico.

Caso No. 4

Un hombre de 57 años con diagnóstico de polimiositis presentó un carcinoma en la cabeza del páncreas documentado a los 10 meses de seguimiento. Durante una extensa búsqueda de neoplasia durante la evaluación inicial, no se detectó la neoplasia. Al momento de la muerte seguía con actividad clínica y enzimática de su miopatía inflamatoria.

Caso No. 5

Una mujer de 34 años fue evaluada por debilidad muscular severa en estado de postración y lesiones de piel sugestivas de dermatomiositis. Se demostró miopatía inflamatoria por biopsia, elevación enzimática y cambios electromiográficos característicos. La respuesta inicial a esteroides y metotrexate fue pobre.

Luego de una remisión inicial con prednisona, metotrexate y gammaglobulina intravenosa, presentó una reactivación de su miopatía por suspensión del tratamiento.

Durante su reevaluación, 8 meses después del diagnóstico, se detectó una gran adenopatía supraclavicular izquierda y una masa mediastinal cuya biopsia demostró un linfoma de células grandes.

La paciente persiste en remisión de ambas entidades después del tratamiento de poliquimioterapia y luego de 5 años de seguimiento.

El subgrupo de pacientes con neoplasia mostró un promedio de edad al diagnóstico mayor, pero no se observó diferencia en el cuadro clínico de la miopatía que orientara hacia la presencia de una neoplasia.

La edad promedio de los pacientes con neoplasias fue de 57 años, mientras que los pacientes sin neoplasia tuvieron en promedio 34 años.

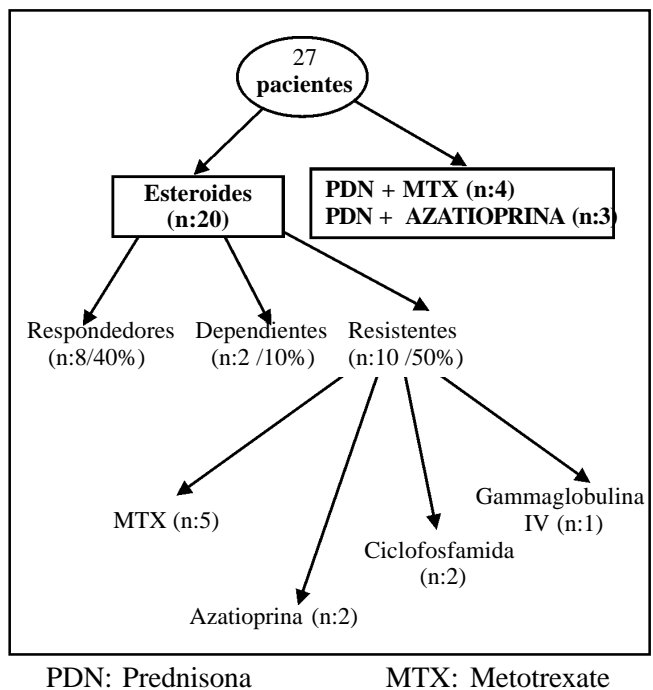
De los pacientes con DM o PM, mayores de 50 años, 55% presentaron neoplasias durante la evolución y todos fueron tumores sólidos del tracto digestivo. En los menores de 50 años, sólo una (5%) presentó neoplasia durante el período de observación. El seguimiento promedio de los pacientes con neoplasias fue de 47,4 meses (1 mes a 10 años).

La mortalidad global de los pacientes de la serie fue de 13,8% y las causas de muerte fueron neoplasias en dos casos y EPID en los otros dos pacientes.

De los 27 pacientes con debilidad muscular por miopatía inflamatoria, 20 fueron manejados con prednisona 1 mg/k/día como tratamiento inicial, ocho pacientes (40%) fueron catalogados como respondedores a esteroides, dos pacientes (10%) como dependientes de dosis altas de esteroides y 10 pacientes (50%) como resistentes a esteroides. De los 10 pacientes resistentes a esteroides, cinco remitieron al agregar metotrexate, dos al agregar azatioprina, dos con ciclofosfamida y una al agregar gammaglobulina intravenosa. (Figura 1).

En dos pacientes se consiguió remisión al combinar pulsos intravenosos de ciclofosfamida, un paciente con

Figura 1. Tratamiento de 27 pacientes con miopatía inflamatoria



polimiositis y anemia inmuno-hemolítica y una paciente con polimiositis refractaria a esteroides solos y en combinación con metotrexate, azatioprina, ciclosporina y gammaglobulina intravenosa.

En siete pacientes (26%) la severidad del cuadro inicial justificó la asociación temprana de un segundo medicamento. Tres pacientes fueron manejados con esteroides y azatioprina por EPID y cuatro pacientes con esteroides y metotrexate, tres por miopatía severa y uno por miopatía severa y miocarditis.

El 85% de los pacientes se caracterizó por cursar con remisiones y recaídas. Veintitrés pacientes presentaron 2,4 recaídas por paciente durante la evolución (1-4 ó 0,75 recaídas por paciente al año).

Discusión

Las miopatías inflamatorias son entidades infrecuentes, la incidencia estimada en Estados Unidos (para polimiositis/dermatomiositis) es de un caso por 100.000 habitantes por año³; pero en nuestro medio no hay datos epidemiológicos del comportamiento de estas enfermedades.

Las manifestaciones musculares esqueléticas marcan la presentación de la enfermedad en la mayoría de las series de la literatura mundial¹² y fueron la característica predominante del debut de los pacientes de nuestro grupo.

La debilidad muscular fue la manifestación inicial en 79% de nuestros pacientes, en la mitad de ellos asociada a lesiones cutáneas características de la dermatomiositis.

En las grandes series de la literatura, entre 10 y 30% de los pacientes con PM o DM cursan con mialgias¹²⁻¹⁴. Éstas son más frecuentes en la población infantil y en aquellos con DM. En nuestros pacientes las mialgias fueron más frecuentes presentándose en el 65% del total del grupo, 80% de los pacientes con DM y 40% de los pacientes con PM. Sin embargo, sólo un paciente consultó por mialgias desde varias semanas antes de la debilidad muscular. Las mialgias y la debilidad muscular se presentaron concomitantemente en el resto del grupo.

El pronóstico de los pacientes con PM/DM es variable. En un extremo están los pacientes que logran remisiones definitivas con glucocorticoides y en el otro

extremo están los que no responden a esteroides y a otros inmunosupresores y que indefectiblemente llegan a la atrofia muscular con severa impotencia funcional e incluso la muerte. Sin embargo, entre esos dos extremos están la mayoría de los pacientes que se caracterizan por presentar recaídas y remisiones. La evolución de nuestros pacientes no difiere de estas observaciones previas. Dos pacientes (7,4%) presentaron un curso libre de recaídas luego de una remisión inicial con corticosteroides y otros dos pacientes (7,4%) tuvieron un curso progresivo con atrofia muscular sin lograr remisión independiente del uso de varios inmunosupresores. El restante grupo de pacientes con miopatía (85%) cursaron con 2,4 recaídas por paciente durante la evolución (entre 1 y 4 recaídas por paciente, lo que equivale a 0,7 recaídas/paciente/año).

La disfagia fue la manifestación visceral más frecuente, presentándose en el 69% de los pacientes, si bien sólo se acompañó de neumonía por aspiración en un paciente, esta manifestación debe considerarse como marcador de gravedad de las miopatías inflamatorias y ha caracterizado el grupo de pacientes con mayor severidad en la afección muscular y con mayor compromiso sistémico¹¹⁻¹².

Las manifestaciones respiratorias de la DM/PM son variadas e incluyen broncoaspiración, neumonitis (EPID), insuficiencia respiratoria por debilidad o atrofia de músculos accesorios de la respiración y efectos adversos de medicamentos, específicamente neumonitis tóxica o por hipersensibilidad e infecciones por la inmunosupresión. Si bien algunos autores encuentran que la broncoaspiración es la complicación pulmonar más frecuente, la EPID ha sido la más estudiada y mejor caracterizada⁶. Hasta el 45% de los pacientes hacen EPID en el curso de su DM/PM y se describe todo el espectro clínico patológico de la enfermedad (Boop, neumonitis linfocítica o neutrofílica y fibrosis pulmonar). Esta complicación fue menos frecuente⁵ en nuestra serie (17,2%) pero su curso fue grave ocasionando la muerte a 2/5 pacientes y fibrosis pulmonar severa a 1/5 pacientes. Los cinco pacientes tuvieron antiJo1 positivo, anticuerpo que se ha asociado a EPID, miopatía severa, artritis y manos de maquinista conformando el llamado “síndrome antisintetasa”.

La neumonitis por metotrexate es una entidad rara, secundaria a hipersensibilidad al medicamento y que si bien puede presentarse en cualquier momento de su uti-

lización, es generalmente un evento temprano y que responde satisfactoriamente a la interrupción del tratamiento aunque algunos pacientes requieren dosis altas de esteroides¹⁵. En esta serie quedan representados dos pacientes que sufrieron esta complicación y que mejoraron sin secuelas con la suspensión del tratamiento.

En pacientes con artritis reumatoide se describe toxicidad pulmonar por metotrexate en pacientes ancianos, fumadores, con neumopatías previas y en relación con las dosis acumulativas del medicamento¹⁶. Este patrón de toxicidad no lo observamos en ningún paciente de la serie.

La afección miocárdica (miocarditis linfocítica) ha sido descrita como una de las complicaciones más graves de las miopatías inflamatorias, en especial en los pacientes con bajo gasto cardíaco en los que se ha reportado un aumento significativo de la mortalidad por miocardiopatía dilatada con falla cardíaca y/o por arritmias ventriculares¹⁷. Al igual que lo descrito en la literatura mundial, la miocarditis fue una manifestación poco frecuente en nuestro grupo de pacientes.

El compromiso renal en las miopatías inflamatorias puede ser secundario a mioglobinuria por rhabdmiolisis o a glomerulonefritis mesangial o proliferativa, pero ambos casos son bastante raros en estas entidades y generalmente cursan en forma favorable con el tratamiento de base de la enfermedad. En nuestra serie quedan representados 2 pacientes con estas complicaciones pero con un curso benigno.

La dermatomiositis amioipática ha sido una entidad bastante controvertida en la literatura mundial, porque un porcentaje significativo de los pacientes presentan la miopatía durante el seguimiento¹⁸. Uno de nuestros pacientes persiste sin miopatía luego de cinco años y la otra tuvo una evolución curiosa por tratarse de una DM amioipática con EPID severa, sugestivo de un "síndrome antisintetasa" pero sin miopatía ni artritis que han sido características de esta entidad¹⁹.

La asociación de miopatías inflamatorias con neoplasias ha sido uno de los tópicos de mayor interés en este tema. La población de pacientes con miopatías tiene mayor riesgo de presentar neoplasias malignas que la población general, sin embargo, el riesgo de un individuo con miopatía de desarrollar tumores durante su vida es casi igual al de individuos sin miopatía²⁰. Por otra parte, generalmente la neoplasia es detectada en el

proceso de enfoque diagnóstico del paciente y la mayoría de los autores consideran que el hecho de detectar la neoplasia no mejora en forma importante el pronóstico de los pacientes con miopatía²⁰.

La tendencia en la mayoría de las series es que la dermatomiositis tiene mayor asociación con neoplasia y se han encontrado tanto tumores sólidos en especial de colon y ovario, como neoplasias linforreticulares. Recientemente se demuestra que en pacientes mayores de 50 años la posibilidad de encontrar tumores, en especial del colon, es significativamente alta en comparación con pacientes que presentan la miopatía antes de esta edad²¹. Si bien nuestro grupo es pequeño, se corrobora este hallazgo y se demuestra un aumento de los tumores sólidos intraabdominales en los pacientes mayores de 50 años.

Si bien todo paciente con DM/PM amerita un interrogatorio detallado y un examen físico minucioso, no es costo-efectivo hacer un "screening" completo buscando neoplasias en todos los pacientes con estas enfermedades. La búsqueda debe ser más extensa en pacientes de sexo masculino, mayores de 50 años al inicio de la miopatía, en casos refractarios al manejo esteroideo, en pacientes con poiquiloderma y en aquellos con miopatías severas sin elevación enzimática.

La relación temporal de la neoplasia y la miopatía es variable por lo que el seguimiento del paciente debe incluir la vigilancia de la aparición de tumores²²⁻²³.

Un gran estudio poblacional²⁴ basado en el análisis de todos los casos de DM y PM en Suecia, Finlandia y Dinamarca, en un período cercano a 20 años, y que incluye 618 pacientes con DM y 914 con PM, aporta resultados que refuerzan algunos conceptos y controvierte otros que han sido clásicos en la asociación entre cáncer y miopatías inflamatorias. Demuestran que el período entre dos años antes y un año después del diagnóstico de la PM/DM es en el que mayor número de neoplasias se documentan. Los pacientes con PM, excepcionalmente presentan cáncer luego de cinco años del diagnóstico pero aquellos con dermatomiositis siguen con riesgo de desarrollar neoplasias incluso luego de cinco años de seguimiento.

El riesgo de desarrollar cáncer en pacientes con DM es tres veces mayor que el de la población general, en especial tumores de ovario, colon, páncreas, estómago, pulmón y linfomas, mientras que en aquellos con

PM se incrementa en un 30% el riesgo de desarrollar neoplasias en especial linfomas no Hodgkin, pulmonares y vesicales.

Demuestran además que, incluso en pacientes menores de 45 años, hay un leve aumento del riesgo de presentar cáncer luego del diagnóstico de dermatomiositis.

La mortalidad en nuestro grupo fue del 13,7% y las causas fueron similares a las descritas en series de casos similares, siendo las neoplasias y la enfermedad pulmonar intersticial las más frecuentes.²⁵

El manejo inicial de los pacientes con DM/PM también ha sido motivo de una amplia controversia en la literatura mundial.

El esquema tradicional de manejo de la PM/DM ha sido con dosis altas de glucocorticoides (prednisona 1-2 mgr/kg/d o su equivalente) combinando otros inmunosupresores, especialmente metotrexate o azatioprina, en casos graves, en pacientes que no responden a esteroides o que recaen rápidamente al disminuir las dosis de esteroides o en los que presentan toxicidad esteroidea²⁶.

Si se considera que con dosis altas de esteroides por períodos largos (varias semanas o meses) prácticamente todos los pacientes presentan efectos adversos severos y que el porcentaje de pacientes respondedores es sólo del 40%, lo ideal sería combinar metotrexate o azatioprina desde el comienzo del tratamiento buscando ahorrar esteroides y disminuir la toxicidad y conseguir una remisión más rápida y sostenida de la miopatía²⁷. El plazo de tres meses para evaluar respuesta y decidir agregar otro medicamento puede ser riesgoso en cuanto a toxicidad esteroidea y en cuanto al desarrollo de atrofia muscular. De los 20 pacientes tratados con esteroides como única terapia, la mitad fueron resistentes a éstos y 8 de ellos lograron remisiones completas al agregar metotrexate, azatioprina o gammaglobulina intravenosa.

Varios autores proponen la asociación temprana de metotrexate o azatioprina.

En una serie similar a la nuestra, se demuestra que la asociación temprana de azatioprina o metotrexate podría mejorar el pronóstico funcional de pacientes con PM y DM.²⁸

Nuestra serie, al igual que las demás series publicadas, es insuficiente en el tamaño de la muestra, para mostrar diferencias estadísticamente significativas entre esteroides solos y combinados con metotrexate o azatioprina. Sin embargo, algunos autores plantean que la asociación temprana de metotrexate o azatioprina lograría mejores resultados funcionales que la utilización de esteroides solos. Dada la baja incidencia y prevalencia de estas entidades se requieren estudios multicéntricos para resolver definitivamente esta controversia; mientras estos estudios son publicados se debe individualizar el tratamiento de estos pacientes y detectar precozmente los casos de mayor gravedad para decidir oportunamente un tratamiento agresivo buscando menor toxicidad esteroidea, recuperación funcional más temprana, menos manifestaciones sistémicas y menos atrofia muscular.

Referencias

1. Bohan A, Peter J. Polymyositis and Dermatomyositis (First of two parts). *N Engl J Med* 1975; 292: 7: 344-347.
2. Bohan A, Peter J. Polymyositis and Dermatomyositis (second of two parts). *N Engl J Med* 1975; 292: 8: 403-407.
3. Miller F. Classification and Prognosis of Inflammatory muscle disease. *Rheum Dis Clin NA* 1994; 4: 811-826.
4. Huber A., Lang B., Leblanc C., et al. Medium and long-term functional outcomes in a multicenter cohort of children with juvenile dermatomyositis. *Arthritis Rheum* 2000; 43(3): 541-549.
5. Marie I, Hatron P., Hachulla E, et al. Pulmonary involvement in polymyositis and dermatomyositis. *J Rheumatol* 1998; 25(7): 1336-1343.
6. Dickey BF, Myers AR. Pulmonary disease in polymyositis and dermatomyositis. *Semin Arthritis Rheum* 1984; 14: 60-76.
7. Tazzelgar HD., Viggiano RW., Pickersgill J., et al. Interstitial lung disease in polymyositis and dermatomyositis: Clinical features and prognosis as correlated with histologia findings. *Am Rev Respir Dis* 1990; 141: 727-733.
8. Arsurra EL., Greemberg ES. Adverse impact of interstitial pulmonary fibrosis on prognosis in polymyositis and dermatomyositis. *Semin Arthritis Rheum*. 1988; 18: 29-37.
9. Adams E., Plotz P., The Treatment of myositis: How to approach resistant disease. *Rheum Dis Clin N A* 1995; 1: 179-202.
10. O'Rourke K. Myopathies in the elderly *Rheum Dis Clin NA* 2000; 26(3): 647-672.
11. Benbassat J., Gefer D., Larhottk., et al. Prognostic factor in polymyositis and dermatomyositis: A computer-assisted analysis of ninety two cases. *Arthritis Rheum* 1985; 28: 249-255.
12. Hochberg MC., Feldman D., Stevens MD. Adult onset polymyositis/dermatomyositis: an analysis of clinical and laboratory features and survival in 76 patients with a review of literature. *Semin Arthritis Rheum* 1986; 15: 168-178.
13. Packman JM., Cooke N. Juvenile dermatomyositis: a Clinical and immunologic study. *J. Pediatrics*. 1988; 96: 226-234.

14. Feedman BM., Ayling-Campos A., Luy L., et al. Measuring disability in juvenile dermatomyositis: validity of childhood health assessment questionnaire. *J Rheumatol* 1995; 22: 326-331.
15. Cannon GW., Ward JR., Clegg DO., et al. Acute long disease associated with low dose pulse methotrexate therapy in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1983; 26: 1269-1272
16. St Clair EW., Rice JR., Snyderman R. Pneumonitis complicating low-dose methotrexate therapy in rheumatoid arthritis. *Arch Int Med* 1985; 145: 2035-2040.
17. Agrawal CS., Behari M., Shrivastava S., et al. The heart in polymyositis/dermatomyositis. *J. Neurol.* 1989; 236: 249-255.
18. Stonecipher MR., Jorizzo JJ., Withe WL., et al. Cutaneous changes of dermatomyositis in patients with normal muscle enzymes: Dermatomyositis sine myositis?. *J. Am. Acad. Dermatol.* 1993; 28: 951-960.
19. Raben N. Autoimmunity to histidyl transfer RNA synthetases a case study. *Ann Int Med* 1995; 122: 718-729.
20. Lankhanpal MB., Bunch T., Ilstrup D., et al. Polymyositis-Dermatomyositis and malignant lesions: Does an association exist?. *Mayo Clinic Proceedings.* 1986; 61: 645-653.
21. Callen JP. The Relation ship of dermatomyositis/polymyositis to malignancy. *J Rheumatol* 1991; 18: 1645-1646.
22. Schulman P., Kerr LD., Spiera H. A reexamination of the relation ship between myositis and malignancy. *J. Rheumatol* 1991; 18: 1689-1692.
23. Sigurgliason B., Lindelof B., Edagh O., et al. Risk of cancer in patients with dermatomyositis or polymyositis. *N Engl J Med* 1992; 326: 363-367.
24. Hill C., Zhang Y., Sugurgeirsson B. Frecuency of specific cancer types in dermatomyositis and polymyositis: A population based study. *The Lancet.* 2001; 357: 96-100.
25. Hidano A, Torikai S, Uemura T, et al. Malignancy and interstitial pneumonia as fatal complications in dermatomyositis. *J Dermatol* 1992; 19: 153-160.
26. Dalakas MC. Current treatment of inflammatory myopathies. *Current opinion in Rheumatol* 1994; 6: 595-599.
27. Joffe MM., Jove LA., Jeff RL., et al. Drug therapy of the idiopathic inflamatory myopathies: predictors of response to prednisolone, azathioprine and methotrexate and a comparison of their efficacy. *Am J Med* 1993; 94: 379-385.
28. Ramírez G, Asherson R, Khamashta M, et al. Adult-onset Polymiositis-Dermatomyositis: description of 25 patientes with emphasis on treatment. *Sem Arthritis Rheum* 1990; 20: 114-120.