

# Clasificación y Manejo actual en Dermatomiositis Juvenil

KATHERINE ARÁNGUIZ QUEZADA

Reumatólogo Pediatra.  
Hospital Luis Calvo Mackenna y Clínica Las Condes  
Profesor Asociado Universidad de Chile.

## Palabras clave:

Dermatomiositis Juvenil  
anticuerpos miositis  
inhibidores JAK

## Key words:

Juvenile dermatomyositis  
myositis antibodies  
JAK inhibitors

## RESUMEN

La Dermatomiositis Juvenil representa el 75-80% de las miopatías inflamatorias juveniles. Si bien, tiene baja incidencia y prevalencia, presenta importante morbilidad dada por sus manifestaciones cutáneas, musculares, pulmonares, gastrointestinales, cardíacas, entre otras. Corresponde a un desorden poligénico con múltiples factores gatillantes, que determina el desarrollo de una vasculopatía que lleva a atrofia muscular, inflamación y activación de vías del IFN-1. Actualmente su diagnóstico se basa en las guías EULAR/ACR (2017). En los últimos años, se han descubiertos distintos subtipos de la enfermedad, basados en el perfil de autoanticuerpos específicos de miositis, lo que ha permitido establecer pronóstico y estrategias terapéuticas personalizadas. El manejo farmacológico continúa basándose principalmente en el uso de corticoesteroides y DMARDs, así como también terapia biológica; en los últimos años, los inhibidores JAK han mostrado resultados promisorios, convirtiéndose en la más nueva alternativa terapéutica para el control de la enfermedad.

## *Classification and Current Management in Juvenile Dermatomyositis*

## SUMMARY

*Juvenile Dermatomyositis represents 75-80% of juvenile inflammatory myopathies. Although it has a low incidence and prevalence, it presents significant morbidity due to its cutaneous, muscular, pulmonary, gastrointestinal and cardiac manifestations, among others. It corresponds to a polygenic disorder with multiple triggering factors, which determines the development of a vasculopathy that leads to muscle atrophy, inflammation and activation of IFN-1 pathways. Currently its diagnosis is based on the EULAR/ACR guidelines (2017). In recent years, different subtypes of the disease have been discovered, based on the profile of myositis-specific autoantibodies, which has made it possible to establish prognosis and personalized therapeutic strategies. Pharmacological management continues to be based mainly on the use of corticosteroids and DMARDs, as well as biological therapy; In recent years, JAK inhibitors have shown promising results, becoming the newest therapeutic alternative for disease control.*

## Correspondencia:

Dra. Katherine Aránguiz Quezada  
k.aranguiz.q@gmail.com

## Introducción

Las Miopatías inflamatorias juveniles son un grupo heterogéneo de desórdenes inflamatorios caracterizado por compromiso principalmente muscular y, en menor medida, de la piel y otros órganos. Se encuentran comprendidas en este grupo: Dermatomiositis juvenil (75%-80%), Síndromes de sobreposición (6-11%), Polimiositis juvenil (4-8%) y Miositis necrotizante inmunomediada<sup>1</sup>. Estas entidades difieren entre sí en su presentación clínica y pronóstico<sup>2</sup>.

En la presente revisión, nos referiremos en detalle y específicamente a Dermatomiositis Juvenil (DMJ).

## Epidemiología

La Dermatomiositis Juvenil (DMJ) corresponde al 16%-20% de las Dermatomiositis en general.

Tiene una incidencia de tres casos por millón de habitantes/año y una prevalencia estimada en 2,5 casos/100.000 habitantes. Los primeros síntomas y signos de la enfermedad suelen iniciarse entre los 5,5 a 7 años de edad, pero existe un retraso diagnóstico de seis meses en promedio. No existen diferencias significativas por etnia, si bien se ha descrito una leve menor incidencia en niños hispanos.

La mortalidad de esta patología se ha estimado entre 1-3% con los tratamientos actualmente disponibles, principalmente debido a complicaciones dadas por compromiso pulmonar y/o gastrointestinal de la enfermedad<sup>1</sup>. Se ha descrito la evolución crónica en 2/3 de los casos, principalmente asociado con alteraciones capilares periungueales persistentes, enfermedad cutánea activa, compromiso gastrointestinal o pulmonar.

## Genética y Fisiopatología

Las MII son un desorden poligénico. Estudios del genoma en pacientes con DM confirman que la región del HLA en el cromosoma 6 constituye el principal factor de riesgo genético tanto para la forma adulta como juvenil de la enfermedad. El locus DQA1\*0301 constituiría un factor de riesgo específico para DMJ. En cuanto a los factores gatillantes de enfermedad se han postulado: estación del año al nacimiento (otoño y primavera); exposición a luz solar, radiación UV, humo de tabaco o contaminantes ambientales; medicamentos o vacunas; infección previa respiratoria, gastrointestinal o urinaria.

Fisiopatológicamente, la DMJ es una vasculopatía, con disfunción y pérdida de células endoteliales, lo que lleva finalmente a atrofia de las células musculares donde se produce un infiltrado inflamatorio compuesto de linfocitos T, linfocitos B y células dendríticas plasmocitoides maduras secretoras de IFN tipo 1 (alfa y beta), lo que lleva a activación de otras células inmunes y mayor vasculopatía. En sangre, pueden detectarse aquellas sustancias que son producto de genes inducidos por IFN: Il-6, quemoquinas (MIG-IP10-ITAC) con propiedades angiostáticas y cuyos niveles se correlacionan con actividad de la enfermedad.<sup>3</sup>

## Manifestaciones clínicas

La DMJ es una patología multisistémica, caracterizada principalmente por miositis (debilidad muscular y aumento de enzimas musculares) y compromiso cutáneo característico (eritema heliotropo, signo de Gottron, signo del chal, signo de la "V") y de capilares periungueales, visibles a la capilaroscopia. Además, puede presentar compromiso cardiaco, pulmonar y gastrointestinal. Dentro de sus complicaciones se describen la calcinosis y lipodistrofia.

## Diagnóstico

Clásicamente, el diagnóstico de DMJ estaba basado en los criterios de Bohan y Peter. Sin embargo, en el año 2017 son publicados los criterios EULAR/ACR para el diagnóstico de Miopatías Inflamatorias, clasificándola como posible, probable o definitiva, según el score numérico obtenido. La ventaja de estos últimos criterios radica en su aplicabilidad a todo paciente, independiente de la realización de biopsia muscular. Según estos criterios, una miopatía inflamatoria probable o definitiva iniciada antes de los 18 años, asociada a signos cutáneos característicos (eritema heliotropo y/o signo o pápulas de Gottron), constituyen diagnóstico de DMJ.

Dentro de la evaluación inicial de un paciente con DMJ debemos considerar<sup>4</sup>:

a) *Evaluación General*: Hemograma, enzimas musculares (CK total, GOT, GPT, LDH y Aldolasa si está disponible), VHS, PCR, función renal y hepática, hormonas tiroideas, electrolitos plasmáticos, niveles de vitamina D en sangre y panel de anticuerpos específicos de miositis.

*b) Evaluación específica:*

- **Muscular:** RM de cuerpo con secuencias T2/STIR, como herramienta de apoyo diagnóstico y de monitorización de actividad de la enfermedad. Escalas de medición de fuerza muscular (MMT8 y CMAS), útiles en el seguimiento. La realización de EMG/VCN así como de biopsia muscular deben reservarse ante casos dudosos.
- **Piel:** Capilaroscopia debe realizarse al diagnóstico y seguimiento, así como los scores de evaluación de compromiso cutáneo (DAS skin, MITAX skin)
- **Pulmonar:** Radiografía de tórax y evaluación de función pulmonar al diagnóstico. TAC de tórax de alta resolución ante perfil de autoanticuerpos compatibles con mayor riesgo de compromiso pulmonar y/o ante presencia de sintomatología.
- **Cardiaco:** Electrocardiograma y ecocardiograma a todos los pacientes. Evaluaciones seriadas en pacientes de riesgo (HTA, alta actividad de enfermedad al año, alta carga de corticoesteroides, enfermedad crónica activa)
- **Calcinosis:** debe realizarse búsqueda activa mediante examen físico y radiografía simple.

## Clasificación según perfil de autoanticuerpos

El 60% de los pacientes con DMJ tienen autoanticuerpos (+), dentro de los cuales se distinguen: autoanticuerpos específicos de miositis (MSA; 40-50%) y autoanticuerpos relacionados a miositis (MAA; 60%, Ej: Ac anti-Ro, anti-La, anti-RNP, anti-Ku, anti-PM/Scl).

El descubrimiento de los anticuerpos específicos de miositis ha permitido, caracterizar subgrupos de pacientes con fenotipos y pronóstico distintos entre sí<sup>5,6</sup>. Los más frecuentes son<sup>7</sup>:

- **Anticuerpos anti TIFy1 (anti p155/140):** Corresponden a anticuerpos dirigidos contra el factor de transcripción TIFy. Están presentes en 22-36% de pacientes con DMJ. Su fenotipo clínico se caracteriza por: enfermedad cutánea más severa, Lipodistrofia y curso crónico. A diferencia de los adultos, en niños este subgrupo no presenta asociación a malignidad.
- **Anticuerpos anti NXP2 (anti-MJ):** Son anticuerpos dirigidos contra la proteína 2 de la matriz nuclear. Son

positivos en 20-25% de pacientes con miositis juvenil. Clínicamente se caracterizan por curso más grave (mayor calcinosis y debilidad muscular, disfagia, ulceraciones, hemorragia gastrointestinal). Se relacionan con enfermedad persistente presentando sólo 8% remisión a los dos años de tratamiento.

- **Anticuerpos anti MDA5:** Anticuerpos dirigidos contra la proteína del Gen5 de diferenciación del melanoma (ex anti-CADM 140). Es más común en población asiática. Se encuentran en 7-38% de los pacientes con miositis juvenil. Clínicamente se caracterizan por compromiso muscular poco sintomático o ausente, alta incidencia de enfermedad pulmonar intersticial (EPI) y asociación con artritis y ulceraciones cutánea. En general, presentan buena respuesta a terapia convencional.
- **Anticuerpos anti Mi2:** Anticuerpos dirigidos contra un complejo ubicado en el nucleosoma. Positivos en 4-10% de los pacientes, generalmente con una mayor edad de inicio de la enfermedad (11 años). Clínicamente se caracterizan por enfermedad muscular severa, compromiso cutáneo, disfagia.
- **Ac anti sintetasa (anti-Jo-1, anti-PL12, anti-PL7, anti-OJ, anti-EJ, anti-KS, anti-Zo and anti-Ha):** Identificados en <5% de los pacientes, los cuales tienden a tener una mayor edad al inicio de la enfermedad. Anti Jo-1 es el anticuerpo más comúnmente encontrado y su fenotipo es similar al Síndrome antisintetasa descrito en adultos: fiebre, miositis, artritis, Raynaud, manos de mecánico e EPI. Estos pacientes con Ac antisintetasa tienen curso crónico de enfermedad y alta mortalidad (17%), principalmente por desarrollo de enfermedad pulmonar.
- **Ac anti SRP:** Identificados en <2%. Mayor edad al inicio (15 años). Asociados con miositis autoinmune necrotizante. Similar a los adultos, estos pacientes hacen polimiositis con profundo compromiso muscular, altos niveles de CK y sin rash. Pueden presentar compromiso cardíaco.

## Manejo

El manejo actual de la patología está basado en cua-

tro pilares: Farmacológico, Rehabilitación, Psicoterapia y Otros (Fotoprotección, Calcio, protección gástrica, etc).

En la presente revisión nos enfocaremos en el tratamiento farmacológico específico<sup>8</sup>.

a) *Corticoesteroides*: Considerados el tratamiento de primera línea. PRINTO (Pediatric Rheumatology International Trials Organization), recomienda en sus guías<sup>9</sup> el manejo con bolos de Metilprednisolona (30 mg/kg/día, máx 1 gr/día, por 3-5 días), para luego continuar con Prednisona oral 1-2 mg/kg/día durante los dos primeros meses de tratamiento y luego iniciar el descenso (según respuesta clínica) progresivo y lento de corticoides para finalmente suspender en el plazo de 18-24 meses desde el inicio del tratamiento.

b) *DMARDs*:<sup>8</sup>

- *Metotrexato*: Es el DMARD más utilizado. Considerado el fármaco de elección en conjunto con corticoides, en el manejo de la enfermedad. La dosis utilizada es de 15-20 mg/m<sup>2</sup>/semanal por vía subcutánea. Sus principales efectos adversos son intolerancia gastrointestinal y elevación de transaminasas. Debe suplementarse con ácido fólico.
- *Ciclosporina*: En general, no debiera utilizarse como fármaco de primera línea. Los estudios comparativos han mostrado superioridad en el uso de Metotrexato + corticoesteroides por sobre Ciclosporina + corticoesteroides. Posee importantes efectos adversos (toxicidad renal, hepática, hematológica, neurológica) y requiere monitorización constante de niveles plasmáticos.
- *Micofenolato*: Uso basado en series de casos. Ha mostrado resultados beneficiosos en miositis y enfermedad pulmonar intersticial refractaria a esteroides. Dosis 600 mg/m<sup>2</sup>/día. Sus principales efectos adversos son diarrea, toxicidad hepática, leucopenia.
- *Azatioprina*: Uso basado en series de casos. Sería una alternativa a Metotrexato en DMJ refractaria o en intolerancia a Metotrexato. Dosis 1-2 mg/kg/día.
- *Ciclofosfamida*: Fármaco de 3<sup>o</sup> línea, reservado para su uso en enfermedad grave; miositis refractaria o complicada (compromiso pulmonar, cutáneo extenso o gastrointestinal). Dosis 500-1000 mg/m<sup>2</sup> (máx 1.2 gr/dosis), mensual hasta por máximo 6 veces.
- *Hidroxicloroquina*: Fármaco con rol inmunomodula-

tor en DMJ. Se utiliza en compromiso cutáneo leve. Dosis 3-5 mg/kg/día (máx 400 mg/día). Requiere evaluación y seguimiento oftalmológico por riesgo de toxicidad ocular.

- *Tacrolimus*: Su uso en DMJ refractaria está avalado por pequeñas series de casos. Ha mostrado beneficio en mejorar la enfermedad cutánea, actividad global de la enfermedad y función física.
- *Inmunoglobulina endovenosa (IgIV)*: Utilizada desde hace 40 años en DMJ. Su uso está considerada tanto en los consensos SHARE<sup>4</sup> y CARRA<sup>10</sup> en DMJ refractaria a tratamiento de primera línea. Dosis 2 gr/kg en 1 o 2 días, con infusión cada 2 semanas por 3 veces o bien, mensualmente hasta por 2 años. En los últimos años se ha utilizado también en forma subcutánea, con promisorios resultados y con las ventajas de menores efectos adversos y no requerir hospitalización<sup>11</sup>.
- c) *Terapia Biológica*: Utilizada desde el año 2013 en el manejo de DMJ. Los fármacos biológicos hasta el momento utilizados en esta patología son:
  - *Rituximab*<sup>12</sup>: Ha sido el biológico más utilizado y estudiado en el manejo de DMJ, es el único que cuenta con estudios randomizados y controlados que avalan su uso para el manejo de DMJ refractaria, principalmente en aquellos con subtipos Anti Jo-1 y Anti Mi-2, así como también se ha visto buena respuesta en manejo de compromiso cutáneo causado por DMJ, principalmente rash heliotropo y signo de Gottron, no así en complicaciones cutáneas como necrosis, úlceras, calcinosis.
  - *Abatacept*<sup>13</sup>: Actúa bloqueando la coestimulación de los linfocitos T. Su uso en DMJ viene dado por la experiencia en DM del adulto. Se encuentra actualmente en curso un estudio sobre uso de Abatacept en DMJ.
  - *Tocilizumab*<sup>14</sup>: Anticuerpo monoclonal humanizado dirigido contra el receptor de IL-6. Su uso está basado sólo en un reporte de caso cuyo tratamiento fue exitoso.
  - *Anti-TNF (Infliximab, Adalimumab, Etanercept)*<sup>8</sup>: Estudios constituidos por pequeñas cohortes y series de casos han mostrado mejoría en el compromiso muscular y cutáneo de la enfermedad con Infliximab y Adalimumab, con pocos efectos adversos. Por el contrario, estudios con Etanercept han mostrado incluso un empeoramiento de la enfermedad.

d) *Inhibidores JAK*: Constituyen los tratamientos más nuevos y promisorios en DMJ. Fisiopatológicamente, la DMJ es considerada una Interferonopatía. Al ser inhibidas las JAK quinasas, se bloquea la vía del IFN y, por ende también la activación de genes inducidos por IFN. En pacientes pediátricos se ha utilizado Ruxolitinib<sup>15</sup>, logrando inactividad de la enfermedad a los 12 meses de tratamiento, aunque sin efecto sobre la calcinosis. También se ha utilizado Baricitinib<sup>16</sup> en DMJ refractaria, evidenciándose una mejoría en los scores de actividad física y cutánea, sin embargo no se han observado cambios significativos sobre el valor de enzimas musculares ni sobre calcinosis. Se ha descrito su asociación con viruria y/o viremia por BK virus.

## Evaluación de respuesta a tratamiento<sup>4</sup>

Existen distintos instrumentos o scores para evaluar la actividad de la enfermedad y el daño producido por ella. Los criterios EULAR reúnen actualmente varios de estos scores, evaluando en general las siguientes áreas: muscular, extramuscular, evaluación global, función física/calidad de vida y daño producido. Las aplicaciones de estos scores dan un puntaje dependiendo del grado de mejoría por sobre la evaluación basal y la suma de estos puntajes permiten clasificar la respuesta a tratamiento en categorías: Mímicima, moderada o mayor, lo cual permite definir una estrategia de tratamiento individualizada, basada en objetivos de respuesta (*treat to target*).

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Adam M Huber. Juvenile Idiopathic Inflammatory Myopathies. *Pediatr Clin North Am* 65 (2018) 739-56.
- L G Rider , K Nistala. The juvenile idiopathic inflammatory myopathies: pathogenesis, clinical and autoantibody phenotypes, and outcomes. *J Intern Med*, 2016, 280; 24-38.
- Ilaria Pagnini, Antonio Vitale, Carlo Selmi, et al. Idiopathic Inflammatory Myopathies: an Update on Classification and Treatment with Special Focus on Juvenile Forms. *Clin Rev Allergy Immunol*. DOI 10.1007/s12016-015-8512-9.
- Enders FB, et al. Consensus-based recommendations for the management of juvenile dermatomyositis. *Ann Rheum Dis* 2017 Feb;76(2):329e40.
- Sarah L Tansley, Neil J McHugh. Serological subsets of Juvenile Idiopathic Inflammatory myopathies - an update. *Expert Rev Clin Immunol* 2016;12(4):427-37, DOI: 10.1586/1744666X.2016.1131126.
- Lauren M Pachman , Amer M Khojah. Advances in Juvenile Dermatomyositis: Myositis specific antibodies aid in understanding disease heterogeneity. *J Pediatr*: 2018, 195:16-27.
- Wu Q et al; Juvenile dermatomyositis: Latest advances, Best Practice & Research Clinical Rheumatology (2017)1-23.
- Papadopoulou Ch, Wedderburn L. Treatment of Juvenile Dermatomyositis: an update. *Paediatr Drugs* 2017 Oct;19(5):423-34.
- Giancane G , Lavarello C, Pistorio A, et al. The PRINTO evidence-based proposal for glucocorticoids tapering/discontinuation in new onset juvenile dermatomyositis patients. *Pediatr Rheumatol Online J* 2019;17(1):24.
- Huber AM, Giannini EH, Bowyer SL, 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)*. 2010 Feb; 62(2): 219-25.
- de Inocencio J, Enríquez-Merayo E, Casado R, González-Granda LI. Subcutaneous Immunoglobulin in Refractory Juvenile Dermatomyositis. *Pediatrics*. 2016 Apr;137(4): e20153537. doi: 10.1542/peds.2015-3537. Epub 2016 Mar 10. PMID: 26966131.
- Chester V Oddis , Ann M Reed, Rohit Aggarwal, Lisa G Rider, et al. Rituximab in the treatment of refractory adult and juvenile Dermatomyositis and adult polymyositis: A randomized placebo-phase trial. *Arthritis Rheum*.2013 Feb; 65(2): 314-24. doi:10.1002/art.37754.
- Sukesh Sukumaran, Vini Vijayan. Abatacept in the Treatment of Juvenile Dermatomyositis-Associated Calcifications in a 16-Year-Old Girl. *Case Rep Rheumatol*. Volume 2020, Article ID 4073879.
- Cabrera N, Duquesne A, Desjonquères M, et al. Tocilizumab in the treatment of mixed connective tissue disease and overlap syndrome in children. *RMD Open* 2016;2: e000271. doi:10.1136/rmdopen-2016-000271.
- Aeschlimann FA, Frémond ML, Duffy D. A child with severe juvenile dermatomyositis treated with ruxolitinib. *Brain* 2018; doi:10.1093/brain/awy255.
- Kim H, Dill S, O'Brien M, et al. Janus kinase (JAK) inhibition with baricitinib in refractory juvenile dermatomyositis. *Ann Rheum Dis* (2020). doi:10.1136/annrheumdis-2020-218690.