

APROXIMACIÓN TERAPÉUTICA A LA DERMATOMIOSITIS

Dra Elena Seco Hernández
R1 Medicina Interna
Complejo Hospitalario de Ourense

1- Concepto

- Grupo heterogéneo
- Debilidad muscular
- Inflamación (biopsia)
- Enfs sistémicas
- Asociación con neoplasias
- Etiología autoinmune

2- Epidemiología

- **Baja incidencia**

- mundial: 2.1-7.7/Mill hab/año
- España: 2.2-10.6/Mill hab/año
- DM juvenil: 1.3-2 casos /mill niños/ año

- **Sexo**

♀/♂: 1.5-2: 1

- **Edad**

- promedio: 40 a
- bimodal: 2 picos (10-15 a) y (45-60 a)
- MCI y Dm asociada a malignidad □ 50 a
- DM juvenil: 2 picos (5-9 a) y (10-14 a)

- **Raza** + frec en afroamericanos

3. Etiología

■ 1. Cambios en la respuesta inmunitaria

→ presencia de Acs → enfs autoinmunes (se asocian a otras: Enf Graves, Miastenia Gravis, vitíligo...)

→ músc inflamado presenta HLA-I, II e ICAM-1, citocinas (IL-6, 15, GM-CSF, TNF-alfa), quemocinas (IL-8, MCP-1, MIP-1alfa) q facilitan la presentación de antígenos.

■ 2. HLA-I

IL-1alfa → expresión de HLA-I e impide la proliferación del mioblasto, conduciendo a hipoxia y disfunc. muscular.

■ 3. Expresión de metaloproteinasas de la matriz

→ Favorecen el infiltrado de mononucleares alrededor de la fibra musc y facilitan la adhesión de LT al músculo.

→ Su exceso provoca la degeneración de la matriz, destrucción tisular e invasión celular.

■ 4. Citocinas y quemocinas

(IL-1 alfa, 1beta, TNF-alfa, TGF-beta, IFN-gamma, IL-2,4,6,10,13; MIP-alfa, 1 beta) amplifican la activación de LT y su migración, manteniendo el ataque contra el músculo.

■ 5. Mecanismos de resistencia a la apoptosis de células musculares esqueléticas

3- Clasificación

▶ Miopatías inflamatorias idiopáticas

PM primaria idiopática (30%)
DM primaria idiopática (30%)
PM y DM juvenil (10-20%)
Miositis asociada con enf colágeno (20%)
Miositis asociada con malignidad (10%)
MCI

▶ Otras formas de miopatía inflamatoria

Miositis asociada con eosinofilia
Miositis ossificans
Miositis localizada o focal
Miositis de células gigantes

▶ Miopatías por infección

▶ Miopatías por fármacos y toxinas

4- Clínica

■ DEBILIDAD MUSCULAR

- músculo estriado
- proximal (cintura escapular y pelviana)
- marcha miopática (cadera basculante)
- musc. facial respetada
- flexores cuello y orofaringe (disfagia)
- MCI: cuadro clínico tórpido, no responde al tto convencional, debilidad asimétrica con afectación proximal y distal (atrofia cuádriceps con caídas frec)

■ MANIFESTACIONES CUTÁNEAS

- fotosensibilidad
 - lesión clásica: eritema macular violáceo distribuido simétricamente, con el tiempo se hace indurado y presenta depósitos de mucina
1. Lesiones Patognomónicas (70%)
 - pápulas de Gottron
 - signo de Gottron
 2. Lesiones características
 - eritema en heliotropo
 - telangiectasias periungueales
 - signo del chal, V del escote
 - manos de mecánico (anti-Jo-1 y Sd antisintetasa)
 3. Lesiones compatibles
 - poiquilodermia atrófica vascular
 - calcinosis cutis



Signo de la "V" del escote

Pápulas de Gottron



Eritema en heliotropo



Signo de Gottron



Calcinosis



Calcinosis en la
Dermatomiositis

■ MANIFESTACIONES RESPIRATORIAS

- enf intersticial sub-aguda o crónica
- Acs antisintetasa anti- Jo-1 +
(Sd caracterizado por DM/PM + enf intersticial + artritis, fiebre, Raynaud + manos de mecánico)
- ayudan al dx: TAC alta resolución, BAL y estudios de función pulmonar
- afectación diafragma → Insufic ventilatoria (asfixia): BiPAP, IOT

■ MANIFESTACIONES CARDÍACAS

- poco frec: miocarditis, arritmias, ICC y derrame +/- taponamiento pericárdico.
- mal px--> Miocardiopatía dilatada
- tto esteroideo e inmunosupresor puede revertir el cuadro, pero en ocasiones es necesario el tx.

■ MANIFESTACIONES DIGESTIVAS

- disfagia (musc estriada faríngea)
- RGE, dismotilidad esofágica e intestinal, incontinencia rectal y perforación 2ª a vasculopatía.
- DM juvenil: vasculitis intestinal, perforación víscera hueca
- ¿ existe relación celiacía (Acs antigliadina) vs miopatías?

■ MANIFESTACIONES OCULARES

- edema conjuntival, iritis, exudados bilaterales, pseudopoliposis conjuntival

5- Criterios diagn3sticos (Bohan y Peter)

1. Debilidad proximal sim3trica que progresa en semanas o meses.
2. Biopsia muscular con evidencia de miopatía inflamatoria.
3. Elevación de enzimas musculares séricas.
4. EMG con características de miopatía.
5. Erupción cutánea típica de DM

- Definitivo 4 criterios
- Probable 3 criterios
- Posible 2 criterios

6- Diagnóstico Diferencial

- Enf musc hereditarias : distrofias
- Enf metabólicas: glucogenosis (V- de Mc Ardle)
- Enf tiroides
- Infecç parasitarias: toxoplasmosis, triquinosis
- Fármacos: estatinas y fibratos, glucocorticoides, antipalúdicos de síntesis.
- Dx erróneo de hepatitis

Hallazgos de laboratorio

- ↑Enzs musculares :

- CPK, ALT, AST, LDH, aldolasa
- CPK (MM, MB, BB) → CK- MM
- Sensible, pero no Específica.
CPK ↑: ejercicio físico, traumatismo

- Autoanticuerpos:

- no específicos: ANAs, Anti-RNP, Anti-PM-Scl, Anti-Ku
- específicos: Anti aminoacil-ARNt sintetasa (5-50%), Anti ARNt, Acs contra las partículas de reconocimiento de señales (SRP), Anti Mi-2, Anti KJ, Anti FER

- Otros hallazgos:

- FR ↑ (20%), VSG ↑ (50%)

EMG

- Potenciales miopáticos de duración breve
- Unidades policíclicas de baja amplitud
- Aumento de la actividad espontánea con fibrilaciones, descargas repetitivas complejas y ondas afiladas positivas.

7- Pruebas complementarias

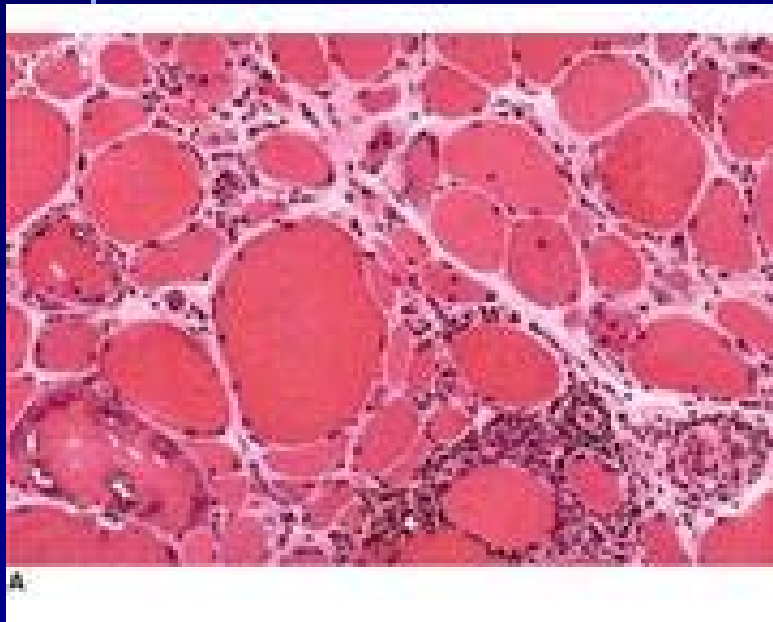
BIOPSIA MUSCULAR

DERMATOMIOSITIS

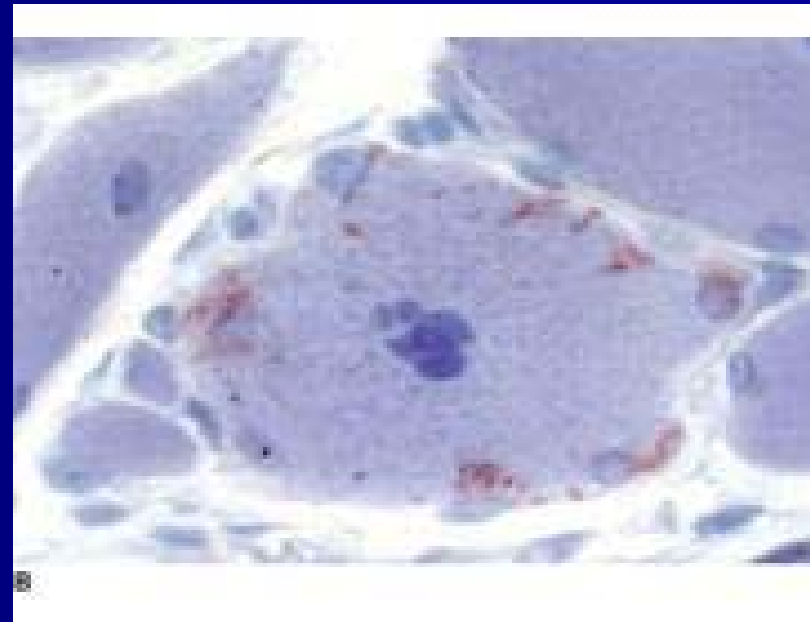


ATROFIA
PERIFASCICULAR

MIOSITIS POR CUERPOS DE INCLUSIÓN



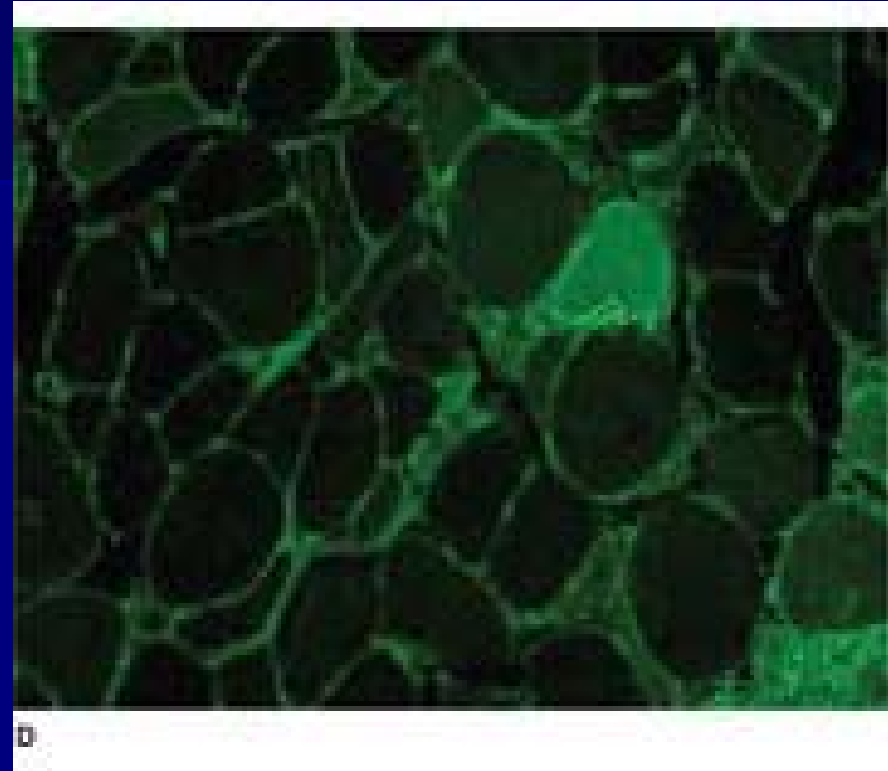
Vacuolas con infiltrados linfocíticos alrededor de fibras sin vacuolas o necróticas



Depósitos de amiloide en el endomisio



Fibras negativas a la oxidasa de citocromo (disfunción mitocondrial)



Expresión de MHC-I ubicua en la periferia

RM

- No está justificado su uso sistemático
- En casos de estudio A-Patológico no concluyente
- Detecta los grupos musculares afectados, y sobre ellos realizaremos la biopsia

8- Tratamiento

- Objetivo: mejorar la potencia musc y reducir las manif extramusculares (erupciones, disfagia, disnea)
- NO QUEREMOS NORMALIZAR LA CPK, SINO CONSEGUIR UNA MEJORA EN LA CAPACIDAD MUSCULAR
- Se asocian a peor px:
 - retraso en el inicio del tto
 - mayor debilidad musc de debut
 - disfagia
 - insuf ventilatoria
 - enf pulmonar intersticial
 - asociación con malignidad
 - síntomas cardíacos

Fármacos en la DM/PM

- GLUCOCORTICOIDES
- INMUNOSUPRESORES
- RITUXIMAB
- IGIV
- ANTIPALÚDICOS DE SÍNTESIS
- TERAPIAS BIOLÓGICAS
- MEDIDAS GENERALES

MEDIDAS GENERALES

- Ejercicio físico: inicio precoz
- Evitar la luz solar
- Evitar la brocoaspiración
- Prevención de la osteoporosis
- Prevención de las infecciones oportunistas
- Consejo a la mujer (embarazo)

GLUCOCORTICOIDES

- Tto empírico de elección
- 1/3 pacientes responden al tto único
- La mayoría necesitarán terapia combinada con inmunosupresores
- Dosis iniciales elevadas de PREDNISONA: 0.5-1.5 mg/kg/día
- Casos graves: bolos de metilprednisolona 30mg/kg/día, 3 días
- Dosis inferiores no efectivas y prolongan el uso y x tanto la aparición de efectos secundarios
- No hay consenso en cuanto a cómo y cuándo iniciar la disminución de dosis
- Tras 3-4 sem se inicia la reducción de dosis. Si el paciente no ha presentado mejoría hasta este momento, añadiremos un agente ahorrador de esteroides

Si asumimos que un paciente inicia el tto con Prednisona a 60 mg/d y se mantiene alrededor de 6 sem; la reducción podría hacerse de la siguiente forma:

- Reducción de 10 mg/sem hasta una dosis de 40 mg/día
- Transcurrida una semana con 40 mg/día, reduciremos 5 mg/sem, hasta los 20 mg/día
- Tras una semana, disminuimos la dosis en 2.5 mg/sem, hasta los 10 mg/día
- A continuación, y si el paciente está asintomático, disminuirémos 1 mg/2 sem, hasta alcanzar los 5 mg/día
- En la mayoría de los casos se consigue el control de la enfermedad con dosis diarias de entre 5-15mg
- Debemos monitorizar la respuesta al tto, buscando signos de debilidad recurrente, complicaciones extramusculares y signos de toxicidad esteroidea.
- Aproximadamente el 80% experimentan mejoría de su debilidad. OJO→ el 50% de los pac con PM no responden

Causas de fracaso terapéutico

- 1.- **Otra miopatía inflamatoria** : reevaluar el dx (repetir biopsia) → MCI, distrofia musc, hipotiroidismo
- 2.- **Miopatía esteroidea** (debilidad muscular y niveles de CPK normales o invariables)
- 3.- **Asociación con malignidad**
- 4.- **Córticorresistencia** (los intentos de reducción de dosis provocan reagudizaciones)

INMUNOSUPRESORES

- En casos de córticorresistencia (hasta 20% pacientes), se plantea la necesidad de otros ttos.
 - la necesidad de reducir la dosis de GC con el fin de reducir los ef adversos
 - cuando los repetidos intentos de reducción de dosis provocan reagudizaciones
 - cuando el paciente presenta una enf rápidamente progresiva con debilidad intensa e insuf respiratoria

- Los + usados son:

AZATIOPRINA 1-2 mg/kg/día

METOTREXATO 7.5-20 mg/sem

No han sido comparados ambos fárm en ensayos clínicos; sin embargo, debido a la toxicidad hepática y pulm asociada al MTX, se prefiere el uso de AZT en aquellos pacs con enf pulm intersticial, enf hepática subyacente o aquellos pacientes q persistan en el consumo de alcohol.

1. METOTREXATO

- 1er tto adyuvante recomendado
- Iniciar con dosis de 7.5-10 mg/ sem (2.5 mg c/12h, 3 dosis) aumentando 2.5-5 mg/sem hasta un total de 25 mg/sem (ó 0.5-0.8 mg/kg iv)
- En niños la dosis recomendada es de 1 mg/kg
- Suplemento de ác fólico : 5 mg/sem, unas 8- 12 h después de la admón de MTX
- Neumonitis x MTX: reacc adversa poco frec (dx diferencial con neumopatía intersticial)

2.- AZATIOPRINA

- Inicio de acción+ lento
- Antes de iniar el tto→ cribado de los pacientes con déficit de TPMT (tiopurina metil transferasa) los cuales no metabolizan el fármaco y podrían sufrir una importante toxicidad medular
- Dosis inicial de 50 mg/día y si es bien tolerada tras una sem de tto, aumentaremos la dosis en 2-3 mg/kg/día vo (100-200 mg/día)
- Reducciones mensuales de 25 mg, hasta llegar a la dosis de mantenimiento de 50 mg/día
- Efectos adversos: linfocitosis, náuseas, vómitos, pancreatitis, hepatotoxicidad y depresión medular.
- A largo plazo: aumento en el riesgo de malignidad asociada
- Realizaremos recuentos celulares y PFH, inicialmente con una frec mensual y si se mantienen estables, c/ 3 meses.

TRATAMIENTO DE LAS FORMAS RESISTENTES

- **Enf Recurrente:** una vez conseguido el control de la enf, el paciente sufre una recaída. Hay 4 posibilidades:
 - recaídas con > 10 mg/día de Prednisona: añadir MTX/AZT o tratar al pac como un caso de enf resistente
 - recaídas con 10 mg/día o menos: aumentar la dosis de Prednisona hasta la dosis mínima capaz de controlar los síntomas ó aumentar la dosis de AZT/MTX si no estaban a dosis máximas
 - recaídas sin Prednisona, pero con un ahorrador de esteroides; se recomienda reintroducir la Prednisona a la dosis mínima necesaria y/o cambiar el ahorrador de esteroides (AZT→MTX ó MTX→AZT)
 - si el paciente estaba sin tto inmunosupresor, se recomienda reintroducir la dosis mínima inicial de 20 mg/día y añadir un ahorrador

■ **Enf Resistente:** la enf no responde al enfoque terapéutico convencional de Prednisona + AZT/MTX. Opciones:

1. Rituxibab
2. IVIG
3. Ciclosporina
4. Tacrólimus
5. Micofenolato mofetilo
6. Ciclofosfamida
7. Inhibidores del TNF
8. Terapia combinada: AZT + MTX

RITUXIMAB

- Ac monoclonal anti- CD20
- Dosis : 1 g/sem, en 2 dosis
- Algunos autores defienden su uso frente a las IVIG debido a :
 - eficacia demostrada en las conectivopatías
 - buena opción para un tto prolongado (no efectos secundarios importantes)
 - menor coste que las IVIG

Rituximab in the treatment of dermatomyositis: an open-label pilot study. Levine TD. (Arthritis Rheumatology 2005 Feb)

- Métodos: 7 pac adultos con DM
 - 6 de los cuales presentaban una enf de larga evolución con una mala respuesta a varios agentes inmunosupresores disponibles
 - Todos ellos recibieron 4 infusiones iv de Rituximab en intervalos semanales
 - Fueron seguidos durante un año (con Rituximab como único tto) uno de los pac abandonó el tto
 - El principal resultado de su eficacia fue la mejora de la fuerza muscular

- Resultados:
 - mejoría en la capacidad muscular de base (36-113%)
 - Eficacia rápida, con resultados en las 12 sem siguientes al tto
 - ↓ céls B CD20+ en todos los pac en 12 sem
 - 4 pacientes mostraron recidiva de los síntomas, coincidiendo con la recuperación de los niveles de céls B, antes de la sem 52.
 - 2 pacientes mantuvieron el incremento de la capacidad musc hasta la sem 52; 1 de ellos permaneció con la mejoría, a pesar de la recuperación de los niveles de céls B.
 - otros síntomas asociados como el rash, la alopecia o la disminución de la CVF, mejoraron en gran medida.
 - Rituximab fue bien tolerado, sin presentar efectos adversos importantes durante el seguimiento.

- Conclusiones: este estudio proporcionó resultados alentadores que justifiquen una valoración seria de la importancia de la deplección de céls B en el tto de la DM.

Rituximab as therapy for refractory polymyositis and dermatomyositis. Noss EH; Hausner-Sypek (J Rheumatology 2006 May)

- 3 pacientes con enf de larga evolución y pobre respuesta a la terapia combinada, recibieron 1 g de Rituximab el los días 0 y 14.
- Antes del tto, presentaban importante debilidad proximal con niveles de CPK x3 (789-3123 U/l).
- El descenso de CPK se observó 1 mes post-infusión, con normalización de los niveles en torno a los 4.6 meses
- La fuerza muscular mejoró en todos ellos, volviendo a la normalidad en 2 de los pac.
- La dosis media diaria de Prednisona, se redujo de 16.7 mg (10-20 mg) hasta 4 mg (2.6-7.7) y el MTX se redujo en un 50% en 2 de los pac, y el 3º abandonó otros tto adicionales.
- En 2 pac se objetivaron valores elevados de CPK y recidiva de los síntomas a los 6-10 meses del tto; el 3º se mantuvo durante 12 meses, libre de enfermedad.

IVIG

- Único fármaco q ha demostrado ser eficaz en un estudio controlado frente al uso de placebo
- Ventajas: efecto rápido y bien toleradas
- Inconvenientes: elevado coste y escasa duración del efecto: 6- 8 sem
- Dosis de 2g /kg/mes, durante 3 meses
- DM juvenil: 1-2 g/kg , 2 veces al mes, durante 9 meses
- Disminuyen el depósito de complemento secundario al bloqueo de receptores, inhibe la producción de citocinas y quemocinas por LT y disminuye la producción de IGs

A controlled trial of high-dose **intravenous immune globulin infusions** as treatment for dermatomyositis. Dalakas MC; Illa I; Dambrosia JM (New England 1993 Dec)

- Métodos: estudio controlado, randomizado, doble ciego de 15 pac (18-55 años) con biopsia compatible y que presentaban enf resistente
Continuaron recibiendo Prednisona (25 mg/día) y se asignó aleatoriamente el grupo q recibiría IVIG (2 g/kg) y el de placebo durante 1 a 3 meses, con la opción de cambiar al tto alternativo.
- Resultados: Los 8 pacs q recibieron IVIG mostraron resultados clínicamente significativos en relación a la fuerza muscular ($p < 0.018$), no en el caso de los 7 pacs a los q se asignó placebo .
Finalmente 12 pacs fueron tratados con IVIG; de los cuales 9 con limitación severa por la enfermedad, experimentaron una importante mejoría, 2 obtuvieron resultados intermedios y 1 se mantuvo sin variaciones en la sintomatología previa.
De los 11 pac q recibieron placebo, ninguno experimentó una gran mejoría, 3 tuvieron una respuesta moderada, 3 no sufrieron variaciones de su sintomatología previa y 5 empeoraron su situación previa.
- Conclusiones: En 5 pacientes que habían experimentado una importante mejoría, se observó un aumento del diámetro de la fibra musc, desaparición de los depósitos de complemento en los capilares y reducción en la expresión del MHC- I.

ANTAGONISTAS DE LA CALCINEURINA

- TACRÓLIMUS (0.2 mg/kg/día)
- CICLOSPORINA (2.5 a 10 mg/kg)

Son bien tolerados por los pacientes y especialmente útiles en la afección intestinal.

Efectos adversos: HTA, nefrotoxicidad, hipertrichosis e hiperplasia gingival

MICOFENOLATO MOFETILO

- Fármaco prometedor (2 g/día)
- Inicio de acción + rápido q la AZT
- *Rheumatology 2005*: serie de casos en la que se empleó MMF en el tto de 7 pacientes mujeres (17-65 años) junto con Prednisona en dosis de 20-60 mg/día.
Todas las pac mostraron un descenso considerable en los valores séricos de CPK y 6 de ellas, una importante mejoría de la debilidad. MMF fue bien tolerado durante el período de 12-36 meses de tto.
- *Neurology 2006*: estudio con 10 pacs a los q se le administró MMF + esteroides; en 6 de ellos se consiguió una reducción de la dosis de Prednisona sin q presentaran recidivas, sin embargo en 3 pacientes se asociaron al tto infecciones oportunistas, falleciendo uno de ellos.

Anti- TNF alfa (Etanercept, Infliximab)

J Rheumatology 2006 : serie de casos en los q se estudió a 5 pacientes con enf resistente, administrándoles Etanercept (25 mg sc, 2 veces/sem, durante 3 meses) todos ellos experimentaron una exacerbación de la enfermedad con aumento de la debilidad musc, elevación CPK y persistencia de las manif cutáneas. Se retiró el tto con Etanercept y tras recibir AZT+MTX , mejoraron las manifestaciones de la enfermedad

Eur Neurol 2003: serie de casos en la q 2 pacientes recibieron tto con Infliximab, presentando resultados alentadores sin la aparición de efectos adversos derivados.

- **Antipalúdicos de síntesis**
(hidroxicloroquina, cloroquina o quinacrina)

- **Alquilantes**
(Ciclofosfamida, Clorambucilo)

No se ha demostrado eficacia en el uso de la plasmaféresis, la irradiación corporal total o la ciclofosfamida oral.

- MCI: tto de prueba unos meses con prednisona + AZT/MTX (resultados desalentadores)
- Debilidad subjetiva tras la retirada de este tto (mantenimiento a dosis bajas)
- Tratamiento de prueba (2-3 meses con concentrado de IVIG) en pacientes escogidos, que presentan evolución máxima de la debilidad o episodios de asfixia por empeoramiento de la disfagia

- En algunos casos de DM, las manifestaciones de la piel son + refractarias al tto. Opciones:
 1. Tacrólimus tópico
 2. Antimaláricos: **hidroxicloroquina**, cloroquina o quinacrina
 3. Micofenolato mofetilo
 4. Rituximab
 5. MTX a dosis bajas (2.5-3 mg/sem)
 6. otros: dapsona, hidróx AL, probenecid, colchicina.

PRONÓSTICO

- Supervivencia a 5 años: 80% y a los 8 años del 73%
- Hasta en el 50% persiste cierto grado de debilidad y en el 20% hay una limitación severa; especialmente los niños, con contracturas residuales y calcinosis.
- El índice de mortalidad es 4 veces superior al de la población general.
- En relación con los anticuerpos hay que tener en cuenta:
 - anti-SRP+: px malo (superv 30%)
 - antisintetasa+: px intermedio (superv>65%)
 - antiMi-2+ : px bueno (>90%)

Causas de muerte: infecciones respiratorias, la ICC, la malnutrición 2ª a disfagia intensa, debilidad, neoplasias y los ef 2os al tto esteroideo

Indicadores de mal px: enf recalcitrante, retraso en el dx y el tto, sexo femenino, edad avanzada, la asociación con malignidad, enf pulmonar intersticial.

Se deben realizar controles periódicos para detectar enf pulmonar, patología cardíaca, enf GI o malignidad.