

Tratamiento de Dermatomiositis con Metrotexate Una alternativa terapéutica

Dr. José Reyes Noyola, Dr. Carlos H. Figueroa**, Dr. Francisco Rodríguez***, Dr. Rigoberto Cuéllar**

INTRODUCCIÓN

DEFINICIÓN: Dermatomiositis es una enfermedad inflamatoria crónica, multisistémica, que afecta principalmente músculos estriados y piel; cuya etiología no se conoce y que se manifiesta clínicamente por debilidad y grados variables de dolor, tumefacción, o atrofia de los músculos, principalmente en los grupos proximales y un rash característico alrededor de los ojos, cara y superficies extensoras de las extremidades^(1,2,3,4,5,6,7)

Cuando la miositis ocurre sin rash, el trastorno se llama polimiositis⁽³⁾ En niños, la enfermedad usualmente toma la forma de dermatomiositis con ambos hechos, miositis y rash. En adultos alrededor del 20% de los casos de dermatomiositis y polimiositis ocurren como una manifestación secundaria de malignidad, en niños, esta relación no ha sido notada, talvez porque los carcinomas raramente ocurren en niños.

CRITERIOS DIAGNÓSTICOS: Bohan y Peter en 1975 determinaron los criterios para definir la dermatomiositis^(4,8).

- I) Debilidad simétrica proximal de los músculos de las extremidades y de los flexores del cuello, con o sin disfagia o trastorno de músculos respiratorios.
- II) Evidencia de miositis o necrosis de músculos en la biopsia.

III) Elevación en el suero de la actividad enzimática del músculo.

IV) Tríada electromiográfica de:

- A) Unidades motoras polifásicas cortas.
- B) Fibrilaciones, ondas agudas positivas e irritabilidad insercional.
- C) Descargas bizarras, repetitivas y de alta frecuencia.
- V) Cuadro dermatológico consistente en:
 - A. Rash eliotropo (de coloración violeta periorbital con edema).
 - B. Signo de Gottron: dermatitis eritematosa, sobre el dorso de las manos especialmente articulaciones metacarpofalángicas e interfalángicas proximales.
 - C. Trastornos de tobillos, codos, maleolo medial, cara, cuello y área.

FORMAS DE TRATAMIENTO QUE HAN SIDO UTILIZADOS: Previo al inicio de la terapia con corticoesteroides la sobrevida era pobre, antes de 1964 las estadísticas reportan que 1/3 de los pacientes fallecían, 1/3 eran severamente dañados y 1/3 sobrevivían.⁽²⁾

En 1940 O'Leary reportó que el 50% de sus pacientes con polimiositis-Dermatomiositis sobrevivían sin tratamiento; sin embargo de los 40 pacientes citados solamente 6 tenían determinación de creatinina urinaria; enzimas musculares y electromiografía no se practicaron, y la contaminación de los datos con varias miopatías, neuropatías y entidades colágeno-vasculares diferentes pudieron haberse tomado en cuenta.⁽⁹⁾

* Médico especialista, Jefe de la sala de Medicina Pediátrica. Bloque Materno Infantil, Hospital Escuela. Servicio de Medicina Pediátrica

Médico radiólogo pediatra. Bloque Materno Infantil, Hospital Escuela. *** Médico pediatra

Jefe del servicio de Medicina Pediátrica-Bloque Materno Infantil, Hospital Escuela.

Antes de 1956 aparecieron varias series de pacientes en quienes la terapia con corticoesteroides fue inefectiva, pero en 1956 y 1960 comenzaron hacerse estudios mejor controlados (criterios diagnósticos más definidos, dosis adecuadas del medicamento, mejor control de los pacientes) y se demostró la utilidad de los esteroides en este proceso. Sullivan en 1972 reportó una serie de 18 pacientes seguidos durante 10 años tratados con esteroides durante dos⁽²⁾ años con muy buenos resultados, utilizando un régimen de 1-2 mg/kg/día/4 semana⁽¹⁾

Otros autores han reportado buenos resultados utilizando altas dosis de esteroides como: Spencer en 1984,⁽²⁾ Bowyer en 1983,⁽⁶⁾ Miller en 1983⁽¹⁰⁾ con poca variabilidad en sus conclusiones.

A pesar de estos resultados halagadores con la terapia esteroidea, se ha visto que ciertos pacientes, sin embargo, no responden o necesitan dosis muy altas de tales drogas resultando en un progreso de la enfermedad o en efectos tóxicos severos de las mismas, por lo que se buscó nuevas alternativas terapéuticas para estos casos. La asociación ocasional de dermatomiositis con enfermedades que tienen una base inmunológica (Banks 1941, Keil 1940, Leonhardt 1961)^(4,5,11-12) y la presencia de anomalías serológicas en algunos casos (Bardawil et al. 1958, Gertler et al 1964, Monto et al 1964, Alexander y Forman 1968) dio la pauta para el uso de drogas que inhibieran la síntesis de anticuerpos como el metotrexate.⁽¹³⁾

Malaviya et. al. en 1968 reportó 4 casos de pacientes, 3 de los cuales eran refractorios a la prednisona y el otro no había recibido tratamiento; les administró metotrexate I.V. y en los cuatro⁽⁴⁾ obtuvo remisión de los síntomas con vuelta a la normalidad de las enzimas séricas.⁽¹³⁾

Sokoloff en 1971 reportó 7 pacientes resistentes a los esteroides, a quienes les administró (M.T.Z.) I.V. a dosis altas intermitentes y en 5 de ellos obtuvo remisión total de los síntomas.⁽¹⁴⁾

Metzger et al en 1974 reportaron 32 pacientes tratados con M.T.Z. y prednisona quienes eran refractorios al tratamiento con prednisona. Se les agregó M.T.Z. I.V. y en un período de 10 semanas normalizaron sus enzimas séricas y en 1 semana mostraron recuperación de su fuerza muscular. La recuperación fue completa en 77% de los casos.⁽⁷⁾

En Honduras y particularmente en el Hospital Escuela (bloques médico-quirúrgico y materno infantil) en los últimos 10 años se han presentado 10 casos de dermatomiositis, cumpliendo estrictamente los criterios diagnósticos ya expuestos. De ellos un 60%⁽⁶⁾ corresponden a niños-adolescentes, 40%⁽⁴⁾ a pacientes adultos. El esquema de tratamiento que se siguió con

todos ellos fue con corticoesteroides a 1-2 mg/kg/día hasta la recuperación total de la signología clínica y normalización de sus enzimas séricas, luego se les disminuyó paulatinamente. Se obtuvo remisión total en 70%⁽⁷⁾ de los pacientes; no así en casos (30%) siendo todas ellas niñas en las cuales hubo exacerbación de las manifestaciones clínicas de la enfermedad y manifestaciones de toxicidad severa a los corticoides - En estas pacientes fue que nosotros ensayamos el tratamiento con metotrexate, y es el motivo del presente trabajo.

MATERIAL Y MÉTODOS:

Se escogieron para este "ensayo" 3 (tres) pacientes del sexo femenino cuyas edades eran: 6 1/2 años, 9 años y 11 años al iniciar la terapia.

El diagnóstico de dermatomiositis se hizo por evidencia clínica de rash en heliotropo, (dermatitis eritematosa) y debilidad muscular simétrica proximal de las extremidades, además de los hallazgos laboratoriales positivos de enzimas séricas (C.P.K.) elevada, patrón electromiográfico positivo y la confirmación de miopatía inflamatoria activa por biopsia muscular. Las pacientes cumplían los criterios diagnósticos de Bohan y Peter. Todas ellas habían sido tratadas con prednisona a dosis de 2 mg por kg por día durante un promedio de 9.3 meses (3 a 16 meses).

Sin obtener mejoría clínica importante, así como tampoco una caída de los valores enzimáticos. También se presentaron signos de toxicidad del esferoide como: síndrome de Cushing, hirsutismo, hipertensión e infecciones en piel causadas por hongos y bacterias como el Estafilococo aureus.

A las pacientes se les inició tratamiento con metotrexate a 1 mg/kg/semanal seguido de Leucovorin (F. Citrovorum) 3 mg I.M. a las 12 horas después de aplicarle el primero. La respuesta a la terapéutica instaurada fue evaluada en base a:

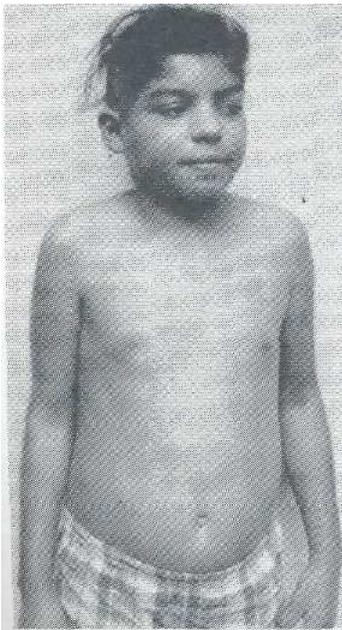
- a) Recuperación de la fuerza muscular y el desaparecimiento de las lesiones en piel.
- b) Medición periódica de enzimas séricas: creatin fosfokinasa, transaminasas, fosfatasa alcalina, deshidrogenasa láctica.

El corticoesteroide (prednisona) se fue disminuyendo en un 25% de la dosis total cada semana a partir del inicio del metotrexate, hasta que se omitió por completo en los pacientes. No se practicaron controles de electromiografía, biopsia muscular, ni biopsia hepática buscando toxicidad del metotrexate).

REPORTE DE LOS CASOS

CASO # 1: Escolar, femenina, de 11 años de edad, con historia de 7 meses de evolución caracterizada por Rash en piel generalizado, al principio hipopigmentado y luego hiperpigmentado, descamativo, con alopecia temporo-occipital derecha. 1 1/2 meses previo a su ingreso presenta edema palpebral bilateral, 1 semana antes también inicia fiebre moderada, diaria; y artralgias.

Al examen físico se encontró un rash característico, dolor muscular y debilidad muscular que hacían dificultosa la marcha. Los hallazgos de laboratorio incluyen: enzimas séricas elevadas {C.P.K. de 126 u), electromiografía con patrón clásico de polimiositis, y una Biopsia de músculo demostró miositis activa. En base a lo anterior se dio tratamiento con prednisona 2 mg por kg por día, obteniendo mejoría clínica un mes después de haberla iniciado, demostrada por atenuación del rash, mejoramiento de la fuerza muscular, y la fiebre desapareció. En cambio desde el punto de vista laboratorial no se vio un franco descenso en los niveles de C.P.K. 3 meses después por la poca respuesta al tratamiento instaurado y ya que la paciente desarrolló una fascies cushinoides marcadas, con bastante hirsutismo, se decidió ensayar el tratamiento con metotrexate a 1 mg/kg/semanal, con la aplicación de 3 mg de factor citrovorum (Leucovorin) I.M. 12 horas después de la aplicación del primero.



Se le aplicaron un total de 26 dosis de metotrexate dando una dosis acumulativa de 1300 mg. Se observó una mejoría ostensible 1 mes después de haber iniciado el tratamiento, dándosele alta y continuando su terapia en forma ambulatoria.

En este momento la paciente se encuentra en buenas condiciones con recuperación total de su fuerza muscular, sin rash en piel, sus razgos cushinoides desaparecieron. Se le practica niveles séricos de enzimas (principalmente C.P.K.) mensualmente, y de estar normales no se le aplica metotrexate. No se han observado efectos secundarios del metotrexate. No recibe ningún medicamento en la actualidad.

CASO # 2: Escolar, femenina, de 9 años de edad, que ingresó a nuestro hospital con historia previa de 4 1/2 meses de evolución consistente en lesiones máculo-papulares en ambas manos, codos, rodillas (superficies extensoras), luego presenta edema palpebral bilateral y vómitos postprandiales. Es remitida del Hospital del Sur por agregarse al cuadro clínico artralgias y debilidad muscular en miembros inferiores que le imposibilitan deambular.

Al examen físico lo que más llamaba la atención era el rash característico en cara, manos, y rodillas, además de una franca debilidad muscular.

Se le practicaron estudios laboratoriales que reportaron: niveles séricos de C.P.K. elevados, patrón electromiográfico compatible con polimiositis, y la biopsia de músculo con miositis activa (degeneración de fibras musculares, pérdida de las estriaciones, edematosas, con infiltrado linfocitario).

Se inició tratamiento con prednisona a 1 mg/kg/día, obteniendo 2 meses después una marcada mejoría tanto clínica como laboratorial. Reingresa 3 meses después porque su cuadro clínico se ha exacerbado, muestra francas fascies cushinoides. Se aumentó dosis de prednisona y también se obtuvo mejoría clínica. 3 meses después nuevamente reingresa por aumento de debilidad muscular (postrada en cama) exacerbación del rash y manifestaciones francas de toxicidad a los esteroides.

Dado lo anterior se decide iniciar terapia con metotrexate a 1 mg/kg/semanal más 3 mg de factor citrovorum 12 horas después. Se le aplicaron 22 dosis, haciendo un total de 550 mg (dosis acumulativa). Se observa una mejoría paulatina, tanto en sus manifestaciones clínicas como en los valores séricos de enzimas.

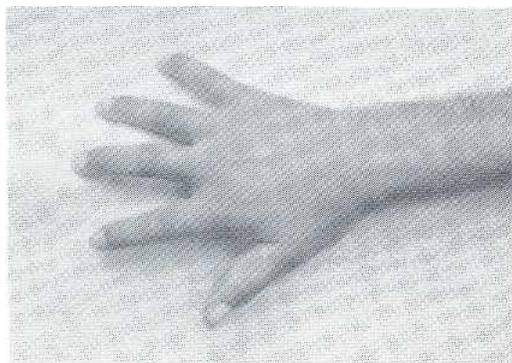
Actualmente la paciente es vista cada mes en consulta externa, no tiene manifestaciones clínicas de la enfermedad, sus valores séricos de C.P.K. permanecen normales, y no se han observado manifestaciones tóxicas del metotrexate. Está en la escuela y tiene un buen desarrollo en sus actividades escolares.



CASO # 3: Preescolar, femenina, de 5 1/2 años de edad, que ingresa con historia de 5 meses de evolución caracterizada por fiebre diaria, eritema en brazos, piernas y cara que se exagera al exponerse al sol. 3 meses después inicia debilidad muscular generalizada, se cae fácilmente, dolor muscular y artralgias, además de pérdida de peso.

Al examen físico lo más importante era el rash característico a brazos, piernas, cara y dorso de las manos (signo de Gottron) debilidad muscular y dolor franco al presionar las masas musculares, debilidad en músculos del cuello.

Los hallazgos laboratoriales incluyeron: niveles séricos de C.P.K. muy elevados (169 u), además de un patrón



electromiográfico compatible con polimiositis y biopsia muscular que demostró miositis activa. Se inició tratamiento con prednisona a 2 mg/kg/día obteniendo buena respuesta clínica (mejoró la fuerza muscular y el rash se atenúa) hay disminución de nivel sérico del C.P.K.; pero comienzan aparecer infecciones en piel por estafilococo aureus, además de hirsutismo, fascias cushinoides. Se mantiene con esta terapia por 16 meses observándose períodos de exacerbación de los síntomas que remitían al aumentar la dosis de corticoide; pero las manifestaciones de toxicidad cada vez eran más severas. Reingresa al hospital por recaída de su enfermedad (postrada en cama, rash generalizado) no se da prednisona dadas las manifestaciones de toxicidad que ya presentaba, (cushing más infecciones por hongos y estafilococo aureus).

Se ensaya el Tratamiento con Metotrexate a 1 mg/kg/semanal con 3 mg de factor citrovorum 12 horas después. Se observa mejoría clínica importante con las primeras 6 dosis, así como una disminución franca en los niveles séricos de C.P.K. Después de 10 dosis de M.T.Z. presenta otitis media superada, luego presentó absesos en piel por estafilococo aureus, ameritando terapia con ampicilina, meticilina y amikacina. Por ello se omite el M.T.Z. después de 13 dosis, con dosis acumulativa de 325 mg. Debido a sus complicaciones de tipo infeccioso, y a la omisión de la droga, la paciente presenta exacerbación de su rash y debilidad muscular, pero aún deambulaba. Los familiares solicitaron se les prestara por un fin de semana pero desgraciadamente no la volvieron a traer a la sala.

El último valor de C.P.K. fue de 38 u (V.N. de 0-35 u).

DISCUSIÓN

La dermatomiositis se caracteriza por una inflamación no superada del músculo estriado y piel; estos hallazgos, se acompañan también por una vasculitis de complejos inmunes y desarrollo de calcinosis.

La experiencia terapéutica es que 2/3 de estos pacientes responderán al uso de corticoides por períodos variables, pero que 1/3 tendrá toxicidad al medicamento o falta de respuesta al mismo.

En estos casos el uso de metrotexate ha demostrado efectividad importante.

De nuestros tres pacientes, todos entraron en remisión, dos de ellos después de varios controles no regresaron a la consulta externa y un tercero tiene 12 años de estar en remisión completa.

Se sugiere que el metrotexate es una buena alternativa terapéutica para pacientes que no toleran o no responden a los esteroides.

BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Sullivan, D. B., Cassidy, J. T., Petty, R.E., and Burt, A.: Prognosis in Childhood dermatomyositis. *The Journal of Pediatrics*. 80: 555-563,1972.
- 2.- Spencer, C. H., Hanson, V., Singsen, B. H.: Course of treated juvenile dermatomyositis. *The Journal of Pediatrics*. 105:99-408,1948.
- 3.- Schaller, J. G.: Dermatomyositis, *The Journal of Pediatrics*. 8:699-702,1973.
- 4.- Pachman, L.M., and Cooke, N.: juvenile dermatomyositis: A clinical and immunologic study. *The Journal of Pediatrics*. 96: 226-24,1980.
- 5.- Iannaccone, S. T., Bowen, D.E. and Samaha, F. J.: Cell-Mediated cytotoxicity and childhood dermatomyositis. *Arch. Neurology* 9: 400-402, 1982.
- 6.- Bowyer, S. L., Blane, C. E., Sullivan, D.B. and Cassidy J.T.: childhood dermatomyositis: Factors predicting functional outcome and development of dystrophic calcification, *The Journal of Pediatrics*. 103: 882-888,1983.
- 7.- Metzger, A. L., Bohan, A., Golberg, L.S., Bluestone, R., Pearson, C.M.: polymyositis and dermatomyositis: Combined methotrexate and corticosteroid therapy. *Ann. intern. Med.* 81: 182-189,1974.
- 8.- Bohan, A., and Peter, J.B.: polymyositis and dermatomyositis (first of two Parts), *N. Engl. J. Med.* 292: 44-47,1975.
- 9.- Bohan, A., and Peter, J.B.: polymyositis and dermatomyositis (second of two parts), *N. Engl. J. Med.* 292: 40-407,1975.
- 10.- Miller, G., Heckmatt, J.Z. and Dubowitz, V.: Drug treatment of juvenile dermatomyositis. *Arch. Dis. Child.* 58: 445-450,1983.
- 11.- Johnson, F. L. Fink, C.W. and Ziff, M.: Lymphotoxin formation by lymphocytes and muscle in polymyositis. *The Journal of clinical investigation*, 51: 2435-2449,1972.
- 12.- Wolfe, J.F., Adelstein, E. and Sharp, G.C.: Antinuclear antibody with distinct specificity for polymyositis, *The Journal of clinical investigation*, 59:176-178,1977.
- 13.- Malaviya, A.D.: Treatment of dermatomyositis with Metrotrexate. *The Lancet* 485-488,1968.
- 14.- Sokoloff, M.C., Golberg, L.S., Pearson, C.M.: Treatment of corticosteroid-resistant polymyositis with methotrexate, *The Lancet* 14-16,1971.
- 15.- Fischer, T. J., et al.: Childhood dermatomyositis and polymyositis. Treatment with methotrexate and prednisona, *Am. J. Dis. child.* 133: 386-389, 1979.
- 16.- Jacobs, J.C.: Methotrexate and azathioprine treatment of childhood dermatomyositis. *Pediatrics*. 59: 212-217,1977.