

DERMATOMIOZITA JUVENILĂ: DIAGNOSTIC ȘI TRATAMENT ÎN 19 CAZURI CLINICE

Juvenile dermatomyositis: diagnosis and treatment in 19 clinical cases

Conf. Univ. N. Iagăru¹, Medic rezident Oana Farkas²,
Medic rezident Cristina Ailenei²

¹Clinica II Pediatrie – IOMC, UMF „C. Davila“, București

²IOMC, București

REZUMAT

Dermatomiozita juvenilă (DMJ) este cea mai frecventă miopatie inflamatoare pediatrică. Deși reprezintă doar 5% dintre bolile reumatice ale copilului, DMJ posedă o reputație temută în rândul pediatrilor, fiind considerată o afecțiune dificil de diagnosticat și de tratat, cu evoluție și prognostic imprezvizibile.

Lucrarea își propune să evalueze incidența și stadiul de cunoaștere a DMJ într-un centru terțiar de pediatrie prin comparație cu datele din literatură și din centrele de reumatologie de referință pe baza a 19 cazuri observate recent.

Cuvinte cheie: dermatomiozita juvenilă, miopatie inflamatoare pediatrică

ABSTRACT

Juvenile dermatomyositis (JDM) is the most frequent pediatric inflammatory myopathy. Although it represents only 5% of the rheumatic diseases of children, JDM has quite a reputation amongst pediatricians, being considered a severe disease with unpredictable evolution and outcome.

Based on 19 cases observed in a tertiary pediatric center, the authors compare their experience to the current literature dedicated to this subject and experience of others.

Key words: juvenile dermatomyositis, pediatric inflammatory myopathy

INTRODUCERE

Dermatomiozita juvenilă (DMJ) este o boală multisistemică de etiologie neprecizată reprezentată de afectarea inflamatorie nesupurativă a pielii și musculaturii striate. În stadiile precoce evoluția este caracterizată de prezența unei vasculite prin complexe imune de diferite grade de severitate, iar mai târziu, în special la copii, prin apariția calcinozei.

În 1975 Peter și Bohan (1) au alcătuit un set de cinci criterii util pentru diagnosticul și clasificarea dermatomiozitei (DM) și polimiozitei (PM), dintre care patru se referă la boala musculară și doar unul la componenta cutanată. Ele sunt valabile și cu

mențiunea că sensibilitatea (45-90%) și specificitatea (90%) nu au fost validate la copii (2). Diagnosticul de DMJ necesită prezența erupției patognomonice (*rash* heliotrop situat pe pleoapele superioare, coate și genunchi) asociate cu alte două criterii. În general, primele două criterii sunt aproape întotdeauna prezente, celelalte trei fiind de fapt argumente de ordin investigațional care consolidează diagnosticul. Exceptând modificările cutanate, absența unuia sau a mai multor criterii nu exclude în mod obligatoriu diagnosticul de DMJ.

Spre deosebire de DM la adulți, la copii se întâlnesc foarte rar asocieri ale DMJ cu alte boli sistemice sau cu malignități. Polimiozita fără boală

Adresă de corespondență:

Conf. Dr. N. Iagăru, UMF „Carol Davila“, Bd. Eroilor Sanitari Nr. 8, București

email: iagarun@yahoo.com

cutanată și alte tipuri de miozite inflamatorii (miozita focală, miozita eozinofilică, miozita cu corpi de incluzie) sunt rare sau absente. În schimb, pot fi întâlnite sindroame de suprapunere de tipul sclerodermatomiozitei sau miozită asociată cu sclerodermie.

Incidența DMJ este de 1,9 la un milion de copii în Marea Britanie și 2,5-4,1 la un milion de copii în Statele Unite (2,6), iar distribuția pe vârste este bimodală, fie la copii mici, fie la adolescenți. Sex ratio F/M: 2/1 (3, 4). În forma clasică a DMJ progresiunea bolii este insidioasă, diagnosticul fiind precedat cu 3-6 luni de semne și simptome de indispoziție, oboseală, slăbiciune musculară, febră și erupție cutanată. În aproape o treime din cazuri debutul poate fi însă mult mai acut.

CRITERIILE DE DIAGNOSTIC PENTRU DM

Slăbiciune simetrică a musculaturii proximale.

1. Modificări cutanate caracteristice constând în colorație de tip heliotrop a pleoapelor cu edeme periorbitale și dintr-o erupție eritematoasă descumativă situată pe fața dorsală a regiunii metacarpofalangiene și a articulațiilor interfalangiene proximale (papule Gottron);
2. Creșterea nivelului seric al uneia sau mai multor enzime musculare scheletice: creatinkinaza (CK), aspartat aminotransferaza (AST), lactat dehidrogenaza (LDH) și aldolaza;
3. Alterări electromiografice (EMG) cu caracter miopatic și de denervare;
4. Confirmarea histologică a leziunilor de necroză și inflamație prin biopsie musculară.

METODE

Pacienții studiați au fost extrași din baza de date a IOMC cuprinzând toate cazurile de DMJ internate în perioada 01 ianuarie 1990 – 30 iunie 2009. Bolnavii au fost evaluați în conformitate cu protocoalele tradiționale referitoare la anamneza, datele clinice și de laborator de la internare și de la controalele ulterioare. Au fost selectați toți bolnavii care au întrunit criteriile Bohan și Peter pentru diagnostic.

Elementele clinice înregistrate sistematic includ următoarele date: vârsta, sexul, vârsta la debut, vârsta la stabilirea diagnosticului, gradul și sediul slăbiciunii musculare, sediul și trăsăturile manifestărilor cutanate alături de examenul fizic complet (Tabelul 1), istoricul familial (AHC). Examenle de laborator includ hemograma completă, reactanții de fază acută (VSH și CRP), teste funcționale hepatice și renale, nivelul seric al enzimelor musculare scheletice (creatinkinaza/CK, lactic dehidrogenaza/LDH, aspartat aminotransferaza/AST), anticorpii antinucleari și anti-Jo (în unele cazuri), electromiograma (EMG) și biopsia musculară, radiografiile standard și (în cazuri selecționate) explorări funcționale respiratorii.

REZULTATE ȘI DISCUȚII

Au fost studiate 19 cazuri de DMJ. Sex ratio F/M: 7/12 (1/1,71), ceea ce reprezintă o particularitate a lotului studiat față de predominanța netă a afectării sexului feminin raportată în literatură: 2,3/1 în Statele Unite și 5/1 în Marea Britanie (2, 5, 6). Vârsta medie la debut a fost de 6 1/2 ani (2-14) cu diferențe între sexul feminin (9,7 ani, dar cu 2

Tabelul 1. Manifestările clinice în lotul studiat

Manifestări clinice	Număr de bolnavi (%)
Fatigabilitate ușoară	18 (94,80%)
Slăbiciune musculară proximală progresivă	17 (89,47%)
Afectare cutanată	18 (94,80%)
Papule Gottron	13 (68,42%)
Rash heliotrop 11	(57,89%)
Febră 2	(10,52%)
Durere sau sensibilitate musculară	15 (78,94%)
Adenopatii	2 (10,52%)
Artrită, artralгии	2 (10,52%)
Hepatomegalie	1 (5,26%)
Splenomegalie	1 (5,26%)
Erupții nespecifice	1 (5,26%)
Dispnee	2 (10,52%)
Disfagie 2	(10,52%)

vârfuri, la 6 și la 11 ani) și cel masculin (5,4 ani), confirmând datele din literatură (2). Intervalul mediu dintre debut și stabilirea diagnosticului a fost de 2,9 luni (1 lună - 4 ani), ceea ce coincide cu intervalul de 3-6 luni în care se instalează semnele definitorii ale bolii, cu menționarea totuși a formelor cu evoluție insidioasă (2, 5). Debutul acut a avut loc în 5 cazuri (26,31%). Afectarea cutanată a fost prezentă în 18 cazuri (94,8%). *Rash*-ul heliotrop (Fig. 1) a fost menționat în 57,89% dintre cazuri, procentaj comparabil cu cele din literatură (2, 5), ca și papulele Gottron (68,42%) (Fig. 2). „Mâna de mecanic“ a fost descrisă în 2 cazuri, reprezentând 10,52% din total (Fig. 3). Edemele



Figura 1. S.N., 6 ani –
Rash heliotrop



a)



b)

Figura 2. a) Z.E.C., 8 ani, papule Gottron;
b) S.N., 6 ani, papule Gottron



Figura 3. C.L., 16 ani – „Mână de mecanic“

periferice au fost semnalate la doi dintre pacienți (10,52%) în primele săptămâni de boală.

Mialgiile au fost întâlnite la 77,7% dintre pacienți, proporție asemănătoare cu cea de 73% comunicată de Pachman *et al* (7), dar mult mai ridicată decât cea de 28% dintr-un studiu iranian (5). Artrita și artralgiile au fost semnalate la 42,10% dintre pacienții noștri, față de 88,9% în studiul iranian (5), 58% în studiul ungar (8) și 35% în studiul american (7). Adenopatiile (10,52%) au fost considerate, de altfel, ca o componentă cu semnificație redusă a bolii.

Calcinoza, prezentă în 6 cazuri (33,33 %) a reprezentat o complicație redutabilă a bolii (Fig. 4). Ea a fost raportată în proporții variabile în diferite studii: 11% în Ungaria (8), 23% în SUA (7)



a)



b)

Figura 4. a) B.C., 17 ani – Calcificări cutanate cu abcedare spontană;
b) C.L., 16 ani – Calcificări cutanate cu drenaj chirurgical (regiunea fesieră)

și 11% în Iran (5). *Calcificarea metastatică* reprezintă o tulburare a metabolismului calciului și fosforului care conduce la calcificări ectopice în țesuturile normale. *Calcificarea distrofică* constă în depunerea de calciu în țesuturi lezate, în afara unei tulburări metabolice generale, în timp ce *calcinoza* înseamnă depunerea calciului în țesuturile moi în condițiile unui metabolism normal al calciului (9, 10). *Calcificarea distrofică*, prin care mușchii lezați eliberează calciu mitocondrial în veziculele matriceale pare a fi responsabilă de mineralizarea din DMJ (11). Un alt mecanism se referă la proteinele denaturate care leagă preferențial ionii fosfat și reacționează cu ionii de calciu având ca rezultat formarea de precipitate de fosfat de calciu (11). S-au descris cinci tipuri de calcificări în DMJ: 1) plăci mici și dure sau noduli subcutanați; 2) depozite de mari dimensiuni, tumorale (cu aspect radiologic „popcorn-like”); 3) depozite fasciale între mușchi care limitează mișcările în grupele musculare respective; 4) calcificări severe difuze similare unui exoschelet; 5) forme mixte (11). În cele 6 cazuri din lotul studiat, calcificările s-au înscris în tipurile 1, 2 și 4 (Fig. 5). Durata medie



Figura 5. B.I., 8 ani – Calcificări subcutanate, musculare și periarticulare

până la apariția calcinozei în lotul studiat a fost de 3 ani (3 luni – 8 ani), confirmând datele din literatură (11). Pare a fi favorizată de inițierea tardivă a tratamentului și de unele forme agresive de boală. Sediile de elecție au fost la nivelul feselor (Fig. 4b), coatelor (Fig. 6), genunchilor (2 cazuri) sau generalizate (4 cazuri). Considerată ca o complicație obișnuită a DMJ care poate afecta 30-70% dintre bolnavi (12), contribuie foarte mult la morbiditatea și mortalitatea bolii. Astfel, în evoluția sa apar abcese multifocale care agravează situația, ele putând deveni sediul unor infecții oculte în special cu *Staphylococcus aureus*. Acestea trebuie monitorizate cu atenție în evoluție. Abcesele aseptice cu sfacelări și drenaje spontane sau



Figura 6. C.L., 16 ani – Calcificări subcutanate, masive, inestetice, la nivelul cotului

chirurgicale ale depozitelor calcare au fost întâlnite în toate cele 6 cazuri (33,3%), urmate de contracturi și atrofii musculare.

VSH crescută a fost întâlnită în 30% dintre cazuri, comparativ cu 66% în studiul iranian (5) și 80% în cel american (7). CRP a fost crescută în 50% dintre cazuri față de 27,5% în studiul iranian. Enzimele musculare (CK și LDH) au fost crescute în 18 cazuri (94,8%), proporție similară unor studii internaționale (spaniol cu 89%, american cu 60-73%, iranian cu 56-78%) (5, 7, 9).

Anticorpii anti-Jo1 au fost pozitivi în 2 cazuri (10,52%) în timp ce anticorpii antinucleari au fost pozitivi în 3 cazuri (15,78%). În unul dintre cazuri (copil de sex masculin în vârstă de 5 ani) s-a constatat o remarcabilă hipertrigliceridemie non-familială, conducând la contraindicarea tratamentului cu ciclosporină propus din cauza evoluției clinice severe.

EMG efectuată în 6 cazuri nu a fost tipică decât în 3 cazuri, în rest fiind normală (2 cazuri) sau nesugestivă (1 caz). Biopsia musculară, realizată în 6 cazuri, a fost tipică doar în 3 cazuri, în celelalte fiind normală (pot fi incriminate însă diferite dificultăți tehnice, alegerea inadecvată a zonei anatomice). De altfel, obligativitatea acestei investigații invazive este pusă la îndoială, fiind frecvent normală, așa cum se constată și în 3 (50%) din cazurile prezentate. Ea rămâne indicată în cazurile de incertitudine (la debut) sau tardiv pentru evaluarea evoluției în formele refractare la tratament. Oricum, va fi preferată biopsia prin puncție celei chirurgicale.

Pentru urmărirea evoluției, *whole-body MRI* probează eficiența în evaluarea stării reale a bolii necesară pentru monitorizarea tratamentului miozitei inflamatorii și, de asemenea pentru ghidarea locului de elecție pentru biopsia musculară (13, 14, 15). Pentru monitorizarea osteoporozei sub tratamentul cu prednison, s-a recurs la osteodensimetrie DXA de col femural și de coloană lombară la o bolnavă în vârstă de 17 1/2 ani, constatându-se

valori medii ale densității minerale osoase sub limitele normale (scor Z col femural = -1,6).

Tratamentul utilizat a constat în monoterapie cu Prednison (doza de start : 2 mg/kg/zi) în 50% dintre cazuri sau Prednison asociat cu MTX (10-15 mg/mp/săptămână) în 9 cazuri (45%). Asocierea Prednisonului cu Hidroxiclorochină (5 mg/kg/zi) a fost utilizată într-un singur caz (5%). Cu excepția cazurilor de calcinoză, evoluția bolii a fost stopată în toate celelalte cazuri după 6-18 luni de tratament. Tratamentul cu Prednison și MTX a fost programat pentru minimum 24 de luni (2, 15, 16, 17). Abandonarea tratamentului prin noncompliance înaintea acestui termen a fost înregistrată în 6 cazuri (33,3%). Rezultatele obținute cu tratamentul asociat (Prednison cu MTX) sunt similare cu cele comunicate de Kim *et al* (14) cu aceeași combinație aplicată unui număr de 49 de cazuri (remisiune completă în 28 de cazuri în medie după 38 de luni). În cele 6 cazuri de calcinoză s-a constatat o ameliorare remarcabilă a bolii, inclusiv a calcificărilor cu închiderea abceselor după eliminarea depozitelor sub terapia combinată, la care s-a adăugat nifedipina (în 3 cazuri) sau diltiazem (1 caz). Evoluția a fost monociclică în 10 cazuri (50,88%), policiclică în 3 cazuri (15,79%) și cronică în 6 cazuri (33,33%). În două cazuri a existat suprapunerea cu sclerodermie sistemică (în unul dintre ele sindrom CREST), iar într-un al treilea, suprapunere cu dermatita atopică. Până la împlinirea vârstei de 18 ani nu s-a semnalat nici un deces printre bolnavii din lotul studiat. Doi dintre pacienții cu calcinoză severă generalizată au suferit

agravarea evoluției după vârsta de 18 ani, dar nu au mai putut fi urmăriți ulterior.

CONCLUZII

1. Numărul redus de cazuri, eşalonate de-a lungul a 20 de ani, studiate în cea mai mare parte retrospectiv, ne privează de posibilitatea unei evaluări unitare, atât în privința investigațiilor de laborator (deficitare în urmă cu 20 de ani), cât și a mijloacelor de tratament.
2. Caracteristicile clinice și criteriile de diagnostic se suprapun sau coincid cu cele din literatura de specialitate, cu excepția aleatorie, credem noi, a incidenței mai mari a DMJ la băieți.
3. Alinierea la protocoalele terapeutice internaționale din ultimii ani a permis aplicarea unui tratament agresiv precoce cu rezultate remarcabile.
4. Până în prezent nu sunt uzuale în pediatrie evaluările standardizate bazate pe scoruri de tip *Childhood Myositis Assessment Score (CMAS)*, *Manual Muscle Test (MMT)*, *Skin Assessment*, *Nazometric* etc.
5. Absența studiilor referitoare la anticorpii miozității specifici (anti-Mi-2a, anti-p155/140, anti-SRP, cu excepția anti-Jo-1) și la asocierea cu antigene HLA clasa II (molecule DM asociate) și, în consecință, absența fenotipurilor.
6. Înființarea unui registru național și afilierea la centre europene de studiere a DMJ ar putea conduce la progrese mai consistente

BIBLIOGRAFIE

1. Bohan A, Peter JB – Polymyositis and dermatomyositis. *NEJM* 292 (7),1975:344-347 and 403
2. Cassidy JT, Lindsley CB – Juvenile Dermatomyositis. Textbook of Pediatric Rheumatology. Cassidy, Petty, Laxer, Lindsley, 5th Edition, Elsevier Saunders 2005: 407-441
3. Iagăru N – Dermatomiozita juvenilă. Reumatologie pediatrică, Ed. Med. Amaltea 2003:191-199
4. Lehman TJA – Dermatomyositis and Polymyositis, A clinician's guide to rheumatic Disease in children. *Oxford University Press*, 2009:226-235
5. Hashemzadeh A, Heydari F – Juvenile Dermatomyositis; Clinical and Laboratory Assays. *Iran J Ped*, vol 17 (No 3),2007:271-274
6. Reed AM, Ernste FC – Juvenile Dermatomyositis. *e Medicine Pediatrics Gene...* Updated Mar 31. 2009 emedicine.medscape.com/article/1417215-overview...
7. Pachman LM, Hayford JR, Chung A, et al – Juvenile dermatomyositis: clinical characteristics of 79 children. *J Rheumatol*.1998;25(6):1198-204
8. Constantin T, Ponyi A, Gorami M, et al – Clinical characteristics of juvenile Dermatomyositis. *Orv Hetil*. 2003; 144 (25): 1245-50. Abstr.
9. Mateos Gonzales ME, Lopez-Laso E, Gomez Reron J, et al – Dermatomyositis in Childhood. *An Esp Pediatr*. 2000;52(5):424-9. Abstr.
10. Agarwal V, Sachdev A, Dabra AK – Case 104: Calcinosi in Juvenile Dermatomyositis. *Radiology*; 242,2007:307-11
11. Ozkaya A, Tezer H, Devrim I, et al – Calcinosi cutis with occult Abscess *Complicating Juvenile Dermatomyositis*. *Erciyes Tip Dergisi* On line, 2008, 30,1:040-043
12. Symmons DPM, Sills JA, Davis SM – The incidence of JDM:results from a nation-wide study. *Rheumatology (Oxford J Med)* 34,8,1995:732-36
13. Tzaribachev N, Well C, Schedel C, Horgor M – Whole-body MRI: a helpful diagnostic tool for juvenile dermatomyositis; case report and review of literature. *Rheumatology International*, Vol.29, No 12,2009:1511-1514
14. Kim S, El Hallak M, Dedeoglu F, Zurkowski D, Fuhlbrigge R, Sundel RP – Complete and sustained remission of Juvenile Dermatomyositis resulting from aggressive treatment, *Arthritis & Rheumatism*, Vol 60,6,2009:1825-1830.
15. Cassidy J – Dermatomyositis. *Oski's Pediatrics*, Fourth Edition, Lippincot Williams & Wilkins 2006:2547-2550
16. Pachman LM – Juvenile dermatomyositis. *Nelson Textbook of Pediatrics*, Behrman, Kliegman – Jensen 16th Edition, WB Saunders Company, 2000: 717-720
17. Reed AM, Clayton Ernste F – Juvenile Dermatomyositis: Treatment & Medication. *E medicine* updated Mar 31,2009. e.medicine.medscape.com/article/1417215-treatment