

Miopatías inflamatorias idiopáticas de la edad infantil. Dermatomiositis infantil

Drs. Krikor Postalian D, Maritza Cotua de V, Sarkis Postalian D

Hospital Universitario de Caracas. Servicio de Neurología. Sección de enfermedades neuromusculares.

INTRODUCCIÓN

RESUMEN

La dermatomiositis infantil es una enfermedad adquirida relativamente rara, de etiología desconocida, caracterizada por debilidad muscular predominantemente proximal y simétrica, erupción cutánea típica y vasculitis. Puede cursar con incapacidad severa a nivel músculo esquelético. Analizamos la experiencia clínica en el Hospital Universitario de Caracas con 17 niños, estudiados en un período de 11 años, se aplicaron los criterios de Bohan y Peters. Existe un franco predominio de afección al sexo femenino (70,6%) y frecuentemente la erupción dérmica precedió a la debilidad muscular (43%). La mayoría de los pacientes (76,5%) respondieron al tratamiento, dos niños (11,8%) presentaron incapacidad severa por calcinosis difusa y contracturas musculares. No se presentó asociación con malignidad o con otra enfermedad colágenovascular.

Palabras clave: Miopatías. Edad infantil.

SUMMARY

Childhood dermatomyositis is a relatively rare acquired disease, of unknown etiology, characterized for muscular weakness predominantly proximal and symmetrical, typical cutaneous rash and vasculitis. It can course with muscle-skeletal incapacity. We analyze the clinical experience at the "Hospital Universitario de Caracas" with 17 children, studied over 11 years; Bohan and Peter's criteria were applied. There is a preponderance in females (70.6%) and frequently cutaneous rash preceded the muscular weakness (43%). Most patients (76,5%) responded to treatment, two children (11.8%) presented severe incapacity due to diffuse calcinosis and muscular contractures. There was no association with malignity or other collagen vascular disease.

Key words: Myopathy. Childhood.

Se denominan miopatías inflamatorias idiopáticas a todo un grupo heterogéneo de enfermedades adquiridas de causa desconocida, de las cuales las más frecuentes son: la polimiositis (PM) y la dermatomiositis (DM), y cuyas características resaltantes son debilidad muscular proximal e infiltrados inflamatorios en la biopsia de los músculos esqueléticos (1-9).

Tradicionalmente, polimiositis y dermatomiositis han sido vistas como similares y como parte del espectro de las miopatías inflamatorias idiopáticas, a pesar de la variedad de sus manifestaciones clínicas, hallazgos de laboratorio, pronóstico y respuesta a tratamiento. En los últimos años, se definen mejor en cada uno de los grupos las características y diferencias en la clínica, demografía, histología, criterios inmunopatológicos, criterios morfológicos, y si ocurren en asociación o separadas de otras enfermedades sistémicas (1,6,7,10-13).

Recientemente, se han enfatizado las diferentes características clínicas de la forma infantil de las miopatías inflamatorias idiopáticas (8,11,14,15); predomina en este grupo de edad la dermatomiositis con vasculitis (8,14).

Estas son enfermedades "raras", con una incidencia estimada de 4 a 5 por millón de habitantes (1,5).

La dermatomiositis afecta a niños y adultos, y a las mujeres más frecuentemente que a los hombres. La polimiositis es más frecuente en adultos y más rara en los niños.

En la "dermatomiositis infantil" como su nombre lo implica, los pacientes son niños y presentan una erupción cutánea característica. La edad límite en este grupo clínico no está establecida con precisión; se describen casos a los 18 años de edad, que en muchos aspectos clínicos son indistinguibles de los pacientes más jóvenes (14,15). Tiene como

característica histopatológica la presencia frecuente de vasculitis, debida a un depósito anormal de complejos inmunes circulantes en la pared de los vasos; en ocasiones puede complicarse con calcificaciones en la piel o en los músculos (calcinosis).

En las primeras publicaciones el pronóstico de la dermatomiositis infantil se consideraba como malo debido a una mayor incapacidad y una alta mortalidad (16,17). Luego, en otras experiencias se ha demostrado que la dermatomiositis infantil es pocas veces fatal y que infrecuentemente produce una incapacidad severa (12,15).

El propósito de este trabajo es revisar una serie de casos de miopatías inflamatorias idiopáticas en la población infantil y definir el perfil de la enfermedad mediante el análisis de sus características clínicas, hallazgos de laboratorio, evolución, pronóstico y respuesta al tratamiento.

Historia

Wagner en 1863, fue el primero en describir el cuadro clínico de la polimiositis (PM). Luego existe una descripción dramática de la dermatomiositis por Unverricht y también por Wagner en el mismo año, 1887.

Se han publicado diversas series de casos (18-22) y se ha señalado la necesidad de un diagnóstico precoz y del tratamiento con altas dosis de esteroides.

El subgrupo de dermatomiositis infantil con complicaciones vasculares, fue establecido por Banker y Víctor en el año de 1966 (23).

La primera referencia sobre la presencia de lesiones dérmicas típicas de la dermatomiositis sin debilidad muscular (dermatomiositis sin miositis o dermatomiositis amiopática), fue de la Krain en 1975 (24). En 1977, Bohan y Peter (22) describen 3 pacientes de un total de 153 casos con DM/PM que tenían las lesiones características de la dermatomiositis, sin presentar debilidad muscular y también especifican que 49 de los pacientes con dermatomiositis (31% del total) no tenían debilidad muscular como manifestación inicial. Luego otros autores determinan que el intervalo entre las manifestaciones dérmicas que preceden a la debilidad muscular era usualmente menor de 2 años y, frecuentemente, menos de 6 meses (16,17,24-26). Sucesivamente, varios autores describen casos aislados de dermatomiositis sin miositis y algunos autores, recientemente, prefieren llamar a esta

entidad dermatomiositis amiopática (27,28).

Aspectos patogénicos de las polimiositis idiopáticas en general

Existen diversas hipótesis sobre la patogenia: infecciosa, inmunitaria, predisposición genética y otras.

Dos agentes infecciosos, los virus y el toxoplasma, pueden desencadenar una reacción autoinmune, con ciertas características comunes a las polimiositis idiopáticas (29).

Argumentos a favor de una etiología viral

1. Síndromes similares a una polimiositis que pueden presentarse en una infección viral. Varios virus pueden provocar miositis: virus del tipo de la influenza, coxsackie, echovirus, virus hepatitis B, en virus de la inmunodeficiencia adquirida (VIH) (29). En los niños existen epidemias de virus influenza y parainfluenza con miositis sintomáticas (con mialgias y elevación enzimática). En vista de lo tenue y breve de los síntomas, generalmente no se practica electromiografía o biopsia muscular. En raros casos hay informes de un electromiograma donde se evidencia un trazado miopático con potenciales de baja amplitud con biopsia muscular que demuestra necrosis, regeneración de las fibras musculares e infiltrado inflamatorio (30). Independientemente de estas miositis virales agudas, los virus coxsackie (piconarvirus) han sido incriminados en la patogenia de la dermatomiositis infantil (31).
2. Modelos experimentales de polimiositis inducidas por virus: polimiositis murina inducida por el virus coxsackie B1, polimiositis inducida con retrovirus en monos (29).
3. Elevación de los títulos serológicos de anticuerpos antivirales: anticuerpos específicos al virus coxsackie B se observaron en un 83% de 12 pacientes con dermatomiositis infantil (29).
4. Observaciones ultraestructurales: inclusiones vistas con microscopía electrónica en los músculos de pacientes con polimiositis:
 - a. Inclusiones del tipo de estructuras filamentosas, descritas primero en 1967 y luego observadas por varios autores. Chou (32) las describe en el citoplasma de las fibras musculares, en casos de polimiositis crónica. Estas estructuras

morfológicas evocan los viriones del mixovirus.

- b. Las inclusiones cristalinas observadas por Mastaglia y Walton en 1970 y luego por Chou y Guttman (33) idénticas a piconarvirus del tipo coxsackie.
- c. Inclusiones túbuloreticulares o inclusiones tubulares en ramas, descritas por varios autores en dermatomiositis, en particular en Francia por Nick y col. (34).

Pero, en ningún caso ha sido probada la etiología viral, porque esta debe ser confirmada por otros métodos, como son aislamiento, inmunofluorescencia y pasaje repetido (35).

Argumentos a favor de toxoplasma. El argumento a favor de toxoplasmosis es la presencia de títulos séricos de anticuerpos antitoxoplasma en diversas referencias y a que el toxoplasma tiene un evidente trofismo muscular (29,36,37).

Las alteraciones inmunológicas

Está implícitamente aceptado que estas enfermedades tienen un origen autoinmune. Los argumentos indirectos a favor de una alteración inmunológica son: la asociación con otras enfermedades autoinmunes, la evidencia de miocitotoxicidad mediada por células T o microangiopatía mediada por complementos, la demostración de una gran variedad de autoanticuerpos y la respuesta a la inmunoterapia. Evidencia más directa de un daño tisular inmunomediado, es la demostración histológica de miocitotoxicidad en la polimiositis y la miositis a cuerpos de inclusión y de una microangiopatía de origen humoral en la dermatomiositis.

Autoanticuerpos

En la mayoría de los pacientes con polimiositis o dermatomiositis, se evidencia la presencia de autoanticuerpos, un 35% a 40% de estos pacientes tienen anticuerpos antimiositis específicos. Un 25% a 35% tienen anti-aminoacyl- tRNA sintetetasas, de los cuales el anti-Jo-1 es el más frecuente (20%). Los pacientes con anti-Jo-1 tienen una mayor frecuencia de enfermedad pulmonar intersticial, fenómeno de Raynaud o artritis (50%). En un pequeño porcentaje de pacientes, se presentan anticuerpos a otros antígenos citoplasmáticos, más notablemente el anti SRP. Estos pacientes tienden a

tener una enfermedad más severa.

Anticuerpos al antígeno nuclear Mi-2 son altamente sugestivos de dermatomiositis. Varios autoanticuerpos, incluyendo anti PM Scl, anti Ku, anti U1 y U2RNP, están asociados al síndrome de imbricamento, polimiositis-esclerodermia. Cerca de la mitad (43%) de los pacientes a los que se les detecta al anticuerpo anti-PM-Scl tienen una miopatía (7).

Rol del terreno

1. En patología humana existe una asociación con diversos grupos genéticos HLA B8, DR3, DW6 (29).
2. Existencia de polimiositis en pacientes con deficiencias inmunológicas (agammaglobulinemia adquirida, déficit de C2) (29).
3. Asociación con cáncer o con enfermedades inmunológicas (tiroiditis de Hashimoto, miastenia gravis, pénfigo, síndrome de Sjogren). Un toque muscular es frecuente en las enfermedades del tejido conectivo (esclerodermia, lupus, artritis reumatoidea y enfermedad mixta del tejido conectivo) (29).
4. Existencia de polimiositis inducida por medicamentos en particular D-penicilamida, cimetidina, izoniazida y sulfonamidas (38).

La patogénesis de la dermatomiositis

Banker y Víctor (23), caracterizaron la dermatomiositis infantil como una microangiopatía. Banker identificó cambios distintivos en el endotelio capilar y postuló que ésta era la lesión inicial y fundamental de la dermatomiositis (35).

Subsecuentemente, Carpenter y col. (14) demostraron necrosis del endomysio capilar, y reducción significativa del número de capilares en el área perifascicular, con producción de atrofia perifascicular como una secuencia de isquemia subletal crónica.

La importancia de la inmunidad humoral como un evento inicial en la dermatomiositis fue sugerido por Whitaker y Engel (39), quienes encontraron IgG, IgM y complemento depositados en las paredes de los capilares musculares de pacientes con dermatomiositis. Estos cambios aparecen en los vasos que no tienen inflamación y que son normales a la microscopia de luz.

Kissel (40) dio mayor evidencia del daño de los

vasos sanguíneos como una característica patológica inicial en la dermatomiositis. Otro reporte de Kissel (11), luego del estudio inicial del mismo grupo, demostró que el complejo de ataque a la membrana (MAC) estaba presente en los vasos sanguíneos de los músculos de pacientes con dermatomiositis.

Los depósitos de complejos de ataque a la membrana presumiblemente dañan u ocluyen los vasos y estos depósitos preceden al daño de la fibra muscular (11).

Los datos de Kissel están basados en estudios con complemento del tipo complejos de ataque a la membrana C5b-9. Estos complejos de ataque a la membrana son la vía final para la cascada de complemento primaria y también para la vía de complemento alternativa. Cuando la cascada de complemento es activada, nuevos sitios antigénicos (neoantígenos) son activados y estos neoantígenos pueden ser detectados por técnicas de inmunofluorescencia en secciones de músculo congelado. Los complejos de ataque a la membrana son importantes en diversas enfermedades del tejido conectivo y pueden contribuir a la fagocitosis de las fibras musculares en condiciones no consideradas primariamente inflamatorias, como es el caso de la distrofia muscular de Duchenne.

Hasta el presente no se tiene una respuesta definitiva sobre cuál es el factor que incita o causa el depósito de anticuerpos y activa la cascada de complemento. La infección viral es una de las posibilidades. Existe un informe de piconarvirus RNA en los músculos de pacientes con dermatomiositis, pero la localización es en los macrófagos y no en la microcirculación (41).

Las miopatías inflamatorias son ahora bien conocidas como para justificar su clasificación en tres grandes subgrupos; dermatomiositis, polimiositis y miositis con cuerpos de inclusión (1,8,10,42).

Diferentes características clínicas e histopatológicas definen estas entidades. La dermatomiositis usualmente tiene una típica erupción dérmica e igualmente cambios distintivos en microscopia capilar. Aunque el patrón de debilidad muscular es inespecífico, la patología muscular de la dermatomiositis es típica, pero puede haber una marcada variabilidad en la severidad de los cambios (10).

En la polimiositis y en la miositis a cuerpos de inclusión, hay células T CD8+ que invaden y destruyen fibras musculares no necróticas.

La polimiositis idiopática no tiene las características patológicas típicas de la dermatomiositis o de la miositis con cuerpos de inclusión, pero la invasión por linfocitos citotóxicos a las células musculares no necróticas y, presencia de complejos de histocompatibilidad clase I en la superficie de las fibras musculares, son características bastante específicas. Entonces, la polimiositis, a diferencia de la dermatomiositis, parece tener una inmunidad mediada por células. La clínica y las características histopatológicas de la polimiositis idiopática, pueden ser indistinguibles de otras formas de miopatías inflamatorias más específicas, como la asociada al virus de inmunodeficiencia adquirida, toxoplasmosis o enfermedad de Lyme (10).

Las otras miositis

Miositis con cuerpos de inclusión

Reconocida en 1971 (43), la miositis con cuerpos de inclusión puede ser sospechada clínicamente por presentar un inicio insidioso, debilidad proximal y distal de lenta evolución, sin mialgias, sin signos asociados. Es más frecuente en blancos de edad avanzada (60 años o más) con predominio masculino (es tres veces más frecuente en hombres que en mujeres) y no responde a corticoterapia (10,31,44,45).

El diagnóstico de miositis con cuerpos de inclusión es histopatológico. En la biopsia muscular (con microscopia de luz) se observan vacuolas en anillo, las cuales contienen inclusiones eosinofílicas y en el examen ultraestructural, filamentos en forma de bastón (31,44).

Miositis granulomatosas

Estas se definen por la existencia de granulomas en el músculo esquelético (6); la presencia de pequeños granulomas en el músculo no es rara (5%). Las miositis granulomatosas están descritas en asociación con sarcoidosis, timoma, cáncer, enfermedad del tejido conectivo e inflamación intestinal (31,38).

Miositis satélites de enfermedades de tejido conectivo

Un toque muscular es frecuente en las enfermedades del tejido conectivo. Se ve en 10% a 15% de la esclerodermia, 30% a 50% del lupus, 9% del síndrome de Sjogren y también puede verse en artritis reumatoidea y en enfermedad mixta del tejido

conectivo (31).

La etiopatogenia del toque muscular en estas enfermedades es confusa, en parte porque existen diversas causas: toxicidad por medicamentos (corticoterapia, hydroxycloquina), atrofas por desuso o asociación con polimiositis.

En ocasiones, el toque muscular es mínimo (mialgias sin déficit, enzimas musculares levemente elevadas o infiltrados inflamatorios en la biopsia sin necrosis o atrofia mayor).

Otras enfermedades inflamatorias de difícil clasificación

Puede verse miositis en los síndromes hipereosinofílicos: se manifiesta por debilidad muscular, elevación enzimática, electromiograma miofático y una biopsia muscular en la que se evidencian infiltrados con un fuerte contingente de eosinófilos. Un síndrome de mialgia-eosinofilia puede ser provocado por la ingestión de L-triptofano (31).

Existen miositis por medicamentos, como son las provocadas por: isoniacida, sulfonamidas y D-penicilamina (38).

Clasificaciones

Las miopatías inflamatorias idiopáticas han sido clasificadas en forma variable, de acuerdo a las diferentes manifestaciones clínicas, la edad de presentación, criterios inmunopatológicos, criterios morfológicos y asociación con otras enfermedades (31).

En los últimos años, la mayoría de los pacientes con esta afección se catalogan en tres grandes categorías: polimiositis (PM), dermatomiositis (DM) y miositis con cuerpos de inclusión (MCI). Existen varias entidades clínicas asociadas con estas enfermedades (1,8,10,42).

A continuación se exponen varias clasificaciones: Bohan y Peter (46).

- Tipo 1. Polimiositis del adulto.
- Tipo 2. Dermatomiositis del adulto.
- Tipo 3. PM-DM asociada con malignidad.
- Tipo 4. Dermatomiositis juvenil. DM infantil o DM asociada a vasculitis.
- Tipo 5. Síndrome de imbricamiento. DM o PM asociada a enfermedad de tejido conectivo.

Bohan y col.; modificada por Whitaker.

- Tipo 1. Polimiositis del adulto.
- Tipo 2. Dermatomiositis.
- Tipo 3. Miositis asociada con malignidad.
- Tipo 4. Miositis infantil.
- Tipo 5. Miositis asociada a enfermedades del tejido conectivo.
- Tipo 6. Misceláneos:
 - miositis con cuerpos de inclusión.
 - miositis eosinofílica.
 - miositis nodular focal.

Euwer y Sontheimer (28), modifican la clasificación de Bohan y Peter (46), agregando la dermatomiositis amiofática.

- I. Polimiositis.
- II. Dermatomiositis.
- III. Miositis con malignidad.
- IV. Miositis infantil.
- V. Miositis asociada con otra enfermedad del tejido conectivo.
- VI. Dermatomiositis amiofática.
- VII. Miositis con cuerpos de inclusión.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se analizaron los pacientes con miopatía inflamatoria idiopática infantil (miositis infantil), comprendidos hasta la edad de 18 años, para precisar sus diferentes características clínicas y paraclínicas (14).

En vista de ser ésta una enfermedad poco frecuente y para tener un perfil más completo, se revisaron los casos desde 1981 hasta 1990 (10 años) y luego, en forma prospectiva, desde 1991 hasta 1995 (5 años).

Se obtuvieron, en total, diecisiete pacientes nueve del primer lapso y ocho del segundo.

Estos pacientes fueron evaluados en el Hospital Universitario de Caracas, vistos inicialmente por los servicios de Neurología, Pediatría y Medicina y además frecuentemente fueron evaluados por otros servicios como son Dermatología y Reumatología.

A todos estos pacientes se les realizó estudio de enzimas musculares, electromiografía en la Sección de Enfermedades Neuromusculares del Servicio de Neurología, biopsia muscular a cielo abierto, que fue estudiada en el Laboratorio de Neuropatología

del Instituto de Anatomía Patológica de la Universidad Central de Venezuela. Se llenan así los criterios paraclínicos indicados por Bohan y Peter (46) (Cuadro 1).

Se analiza sexo, edad, forma de instalación de la enfermedad, presencia o no de erupción dérmica y debilidad muscular, enfermedades asociadas y otras manifestaciones clínicas, resultado de la electromiografía, enzimas musculares y biopsia muscular como exámenes esenciales para el diagnóstico y tratamiento.

Cuadro 1
Criterios de Bohan y Peter (1975) (46)

Debilidad muscular proximal simétrica.
Biopsia muscular anormal.
Elevación de las enzimas derivadas de los músculos esqueléticos.
Electromiograma anormal.
Erupción dérmica típica.
DM definitiva:erupción más otros tres o cuatro criterios.
DM probable:erupción más otros dos criterios.
DM posible:erupción más otro criterio.

RESULTADOS

Criterios de Bohan y Peter

Según estos criterios aplicados al grupo clínico, encontramos 14 pacientes que llenan los requisitos para ser catalogados como definitivos y 2 como probables. Se exceptuó un niño con erupción dérmica, sin debilidad muscular, enzimas musculares y electromiograma normal, que podía ser catalogado como dermatomiositis amiopática, entidad ésta que entra más recientemente en la clasificación (1993) (28).

Al sumar la erupción dérmica para catalogarlos como dermatomiositis, se encuentran con criterios definitivos para dermatomiositis 13 pacientes, y como probables 1, más el paciente con dermatomiositis amiopática, en total 15 pacientes con dermatomiositis (88,2%).

Edad

El rango de edad de inicio de los síntomas está entre los 10 meses y los 18 años, con una media de 9,9 años. Se presentaron once casos en menores de 12 años (64,7%) y seis casos (35,3%) en mayores de 12 años.

Sexo

El sexo más afectado es el femenino con doce

casos (70,6%).

Tiempo entre aparición de los síntomas y el diagnóstico

El tiempo entre la aparición de los síntomas y la consulta diagnóstica fue de 1 mes a 9 años, con una media de 13,2 meses.

Lesiones cutáneas

Un 88,2% de los casos (quince pacientes) se catalogaron como dermatomiositis (lesiones dérmicas compatibles con la enfermedad y debilidad muscular) y sólo dos casos (11,8%) no presentaron lesiones dérmicas (polimiositis).

Las lesiones cutáneas precedieron a la debilidad muscular en siete casos (43%), en un caso las lesiones dérmicas se presentaron tres años antes de instalarse el cuadro miopático.

En un paciente se presentaron las lesiones dérmicas típicas, con artralgias y decaimiento general, sin debilidad muscular. Este último caso, de no haber sido tratado, hubiera podido desarrollar debilidad muscular en un futuro (28).

Debilidad muscular

Se presentó debilidad muscular en dieciseis casos. Esta debilidad fue proximal en quince de los casos (93,7%); solamente un paciente presentó debilidad de predominio distal. La debilidad muscular fue simétrica en catorce de los casos (87,5%) y asimétrica en dos. Cinco pacientes (31,2%) presentaron recaídas de la debilidad muscular. Como ya se dijo un paciente no presentó debilidad muscular (dermatomiositis amiopática) (Cuadro 2).

Vemos entonces que la debilidad muscular frecuente es proximal, bilateral y simétrica, y afecta los miembros superiores e inferiores. Usualmente se afecta los músculos flexores del cuello y del tronco.

Se presentó disfagia en un 23,5% de los casos. Los reflejos miotáticos son normales; solamente están ausente, en las etapas crónicas, en los pacientes severamente afectados por atrofia muscular y contracturas. La debilidad generalmente progresa en semanas a meses.

Calcinosis

La calcinosis es una de las complicaciones características de este grupo de edad. En la evolución

de la enfermedad cinco pacientes (29,4%) presentaron calcinosis y dos (11,8%), contracturas musculares. Las calcinosis fue leve en tres pacientes y severa en dos.

Otras manifestaciones clínicas

Los otros síntomas y signos más frecuentes vistos fueron: mialgias (64,7%), fiebre (52,9%) y artralgias (47%). Además se presentó pérdida de peso (23,5%), disfagia (23,5%), neumonía (1 paciente), derrame pleural (1 paciente), fenómeno de Raynaud (1 paciente), alopecia (1 paciente) y disfonía (1 paciente) (Cuadro 2).

Electromiograma

El electromiograma fue anormal en los dieciseis casos con debilidad muscular (94,1% del total); solamente resultó normal en el paciente con dermatomiositis amiopática. El hallazgo electromiográfico más frecuente fue un trazado voluntario configurado por unidades polifásicas, breves y de bajo voltaje (100% de los casos con debilidad muscular); se observaron potenciales espontáneos de desnervación (fibrilación y potenciales positivos agudos) en doce pacientes (70,6%) y descargas miotónicas abortivas (descargas de alta frecuencia) en tres pacientes (17,6%). Cuando se presenta esta triada es muy sugestivo el diagnóstico de polimiositis (Cuadro 2).

Creatinquinasa

La creatinquinasa (CK), se encontró en once pacientes (64,7%). Es de hacer notar que algunos pacientes llegaron a la consulta meses después del inicio de la enfermedad, lo cual explica el descenso de las enzimas musculares. El rango de la CK en los pacientes fue de 11 U/L a 22 940 U/L, con una media de 2 877 U/L.

Otras anomalías en los exámenes de laboratorio

El otro examen frecuentemente anormal, aunque menos específico, fue la elevación de la velocidad de sedimentación (VSG). Esta se encontró elevada en doce pacientes (70,6%). Otros hallazgos anormales fueron anemia (35,3%), proteinuria (23,5%), leucocitosis (2 pacientes), anticuerpos antinucleares (AAN) positivos (1 paciente), Coombs directo positivo (1 paciente), látex positivo (1

Cuadro 2
Resultados

Debilidad muscular	16 casos	
Proximal	15 casos	93,7%
Distal	1 caso	6,2%
Simétrica	14 casos	87,5%
Asimétrica	2 casos	13,5%
Recaídas	5 casos	31,2%
Signos y síntomas asociados		
Mialgias		64,7%
Fiebre		52,9%
Artralgias		47,0%
Pérdida de peso		23,5%
Disfagia		23,5%
Contracturas musculares		11,8%
Neumonía		5,9%
Derrame pleural		5,9%
Fenómeno de Raynaud		5,9%
Alopecia		5,9%
Disfonía		5,9%
Electromiografía		
Normal	1 caso	5,9%
Anormal	16 casos	94,1%
Trazado miopático	16 casos	94,1%
Fibrilación y potenciales positivos agudos	12 casos	70,6%
Descargas miotónicas abortivas	3 casos	17,6%
Otras anomalías de laboratorio		
VSG elevada		70,6%
Anemia		35,3%
Proteinuria		23,5%
Leucocitosis		11,8%
AAN+		5,9%
Coombs directo +		5,9%
Látex +		5,9%
Proteína C reactiva		5,9%
Hemoglobinuria		5,9%
ANCA +	1 pac	
Evolución		
Buena	13 casos	76,5%
Regular	1 caso	5,9%
Mala	2 casos	11,8%

paciente), proteína C reactiva positiva (1 paciente), hemoglobinuria (1 paciente) y anticuerpos anticitoplasmáticos de los neutrófilos y monocitos (ANCA) positivo (solamente se realizó en 1 paciente y fue positivo, en este paciente se demostró vasculitis en la biopsia muscular) (Cuadro 2).

Biopsia muscular

Se practicó biopsia muscular en dieciseis casos; no se realizó en el niño con dermatomiositis amiopática. En este caso se decidió no practicar la biopsia muscular debido a que el niño no presentaba debilidad muscular, el electromiograma y las enzimas musculares eran normales; se practicó biopsia de piel, la cual fue compatible con alteraciones de dermatomiositis.

La biopsia muscular se practicó a cielo abierto, y mostró las alteraciones características en trece de los casos (81,3%), en tres casos fue normal o mostró alteraciones leves no específicas, lo cual es posible por ser practicada en etapas tardías de la enfermedad o a que la muestra fue tomada en un segmento muscular sin alteraciones evidentes.

Los hallazgos descritos en el material de biopsia muscular fueron: infiltrado celular inflamatorio intrafascicular (endomiasial) y perivascular, necrosis y regeneración focal de las fibras musculares, grado variable de atrofia y fibrosis. El infiltrado inflamatorio, consistía predominantemente de linfocitos, células plasmáticas y macrófagos. Frecuentemente, se aprecia atrofia perifascicular de las fibras musculares tipo I y tipo II.

Se observó vasculitis en nueve de los pacientes (52,9%), lo cual es frecuente en este grupo de edad. Algunos autores llaman a esta entidad dermatomiositis con vasculitis.

Tratamiento

El tratamiento de elección fue prednisona. La recibieron todos los casos, con excepción de una paciente diagnosticada nueve años después del inicio de los síntomas y, que para ese momento, tenía manifestaciones leves.

Recibieron azatioprina 2 pacientes, ciclofosfamida 1, metotrexate 1, cloroquina 1 e inmunoglobulinas 1. Estos dos últimos medicamentos los recibió el niño con dermatomiositis amiopática, quien inicialmente recibió terapia local y se inició la prednisona al aparecer decaimiento general y artralgiás con acentuación de las lesiones dérmicas. Con la prednisona desaparecieron las artralgiás y el decaimiento general y mejoraron las lesiones de la piel, luego las lesiones dérmicas reaparecieron, por lo cual se inicia en ese momento la cloroquina y, al no observarse mejoría, la gammaglobulina. Con esta última medicación mejoraron las lesiones de piel, lo cual también permitió una reducción más

rápida de la prednisona (Cuadro 3).

Con la administración de esteroides se presentaron complicaciones en 3 pacientes (18,7%): cataratas y necrosis avascular de la rodilla (1 paciente), meningitis a histoplasma (1 paciente, que mejoró con tratamiento específico) y fractura tipo aplastamiento vertebral no complicada (1 paciente).

Cuadro 3
Tratamiento

Prednisona	16 casos	94,1%
Azatioprina	2 casos	11,8%
Ciclofosfamida	1 caso	5,9%
Metotrexate	1 caso	5,9%
Cloroquina	1 caso	5,9%
Gammaglobulina	1 caso	5,9%

Pronóstico

La evolución se consideró buena en trece pacientes (76,5%) (sin debilidad o con debilidad leve), regular en un caso (5,9%) (de trece años de edad) el cual para el momento de la recolección de los datos presentó una recaída con debilidad muscular moderada de los miembros superiores; esto ameritó el incremento de la dosis de prednisona. La evolución se consideró mala en dos pacientes (11,8%), los cuales presentaron calcinosis difusa y contracturas musculares, con incapacidad importante, estos pacientes tenían una edad de inicio de los síntomas de 10 meses y 14 años.

Seguimiento

El seguimiento tuvo un rango de 5 meses a 11 años, la media de seguimiento fue de 2,7 años, en un paciente se desconoce su evolución.

DISCUSIÓN

El grupo de miopatías inflamatorias idiopáticas de la edad infantil recibe varias denominaciones como son: miositis infantil (agrupa las polimiositis y la dermatomiositis), dermatomiositis infantil (cuando se asocia con una erupción característica). Este término, en ocasiones, es usado en forma genérica debido a su franco predominio (88,2%) sobre la polimiositis infantil (miositis sin erupción). Esta variedad de términos produce cierta confusión entre cuadros que en realidad tienen manifestaciones

clínicas, electrofisiológicas y hallazgos morfológicos que permiten diferenciarlos. En la polimiositis existe evidencia de una miocitotoxicidad mediada por células T y en la dermatomiositis una microangiopatía mediada por complementos.

En la dermatomiositis, particularmente en la forma infantil, la biopsia muscular muestra una típica atrofia perifascicular que afecta a las fibras tipo I y tipo II. Hay cambios vasculares que incluyen: pérdida de capilares, necrosis y trombosis de capilares, arteriolas y vénulas (11). Frecuentemente se encuentran inmunoglobulinas y depósitos de complementos, incluyendo el complejo de ataque a la membrana C5b-9, en la pared de los vasos, anormalidades que son sugestivas de que esta enfermedad es debida a una vasculopatía por complejos inmunes (11,14,23,35,39,40).

La edad límite para estas afecciones (miositis infantil) no está bien determinada, en general se acepta el extremo de 18 años.

La edad de inicio se encontró entre los 10 meses y 18 años, con una media de 9,9 años; el 64,7% se inicia en menores de 12 años y el 35,3 % en mayores de 12 años. Existe un predominio del sexo femenino con 12 casos (70,6%).

Los síntomas cardinales de la enfermedad son las lesiones de la piel acompañadas de debilidad muscular proximal, que se instala generalmente en semanas, aunque existen casos bastante agudos o crónicos. En este estudio el diagnóstico generalmente fue tardío y el paciente frecuentemente acudió a varios facultativos antes del diagnóstico definitivo. Por esta razón, consideramos que para que esta entidad no pase desapercibida es siempre importante tenerla en mente cuando un niño presenta debilidad muscular proximal, con sensibilidad y reflejos normales, asociada a una erupción característica.

Las lesiones en piel son bastantes llamativas y se caracterizan por un eritema heliotopo (decoloración violácea) en los párpados superiores, edema periorbitario, erupción de coloración rojiza en la cara y tronco superior, eritema en los nudillos de los dedos, acompañado por una erupción descamativa (signo de Gottron). Las lesiones iniciales pueden provocar descamación de la piel acompañada de pigmentación y despigmentación, dando a veces una apariencia brillante a la piel. En contraste con el lupus, en el cual las falanges están lesionadas y los nudillos son respetados, el eritema de la derma-tomiositis respeta las falanges. La erupción eritematosa puede también ocurrir en otras

partes de la superficie corporal: codos, rodillas, maléolos, cuellos y tronco superior, con predominio en las superficies extensoras de las articulaciones y, ocasionalmente, puede exacerbarse con la exposición al sol (fotosensibilidad). Una dilatación capilar periungueal, es también característica de la dermatomiositis (1,4,5,15,28).

Las lesiones dérmicas preceden a la debilidad muscular en un 43,7% de nuestros casos. Un paciente presentó las lesiones dérmicas típicas de la enfermedad sin debilidad muscular (dermatomiositis amiopática) (27,28). En general, se acepta que si el paciente no presenta debilidad muscular luego de 2 años de la aparición de las lesiones en piel, es poco probable la progresión a miositis en un futuro (28), pero en este estudio se observó un caso con lesiones dérmicas de tres años de evolución, que luego desarrolló debilidad muscular proximal.

La debilidad muscular es con mayor frecuencia proximal, bilateral y simétrica, en los miembros superiores e inferiores. Usualmente se afectan los músculos flexores del cuello y del tronco. El paciente presenta dificultad para levantarse de una silla, subir escaleras, elevar objetos, levantarse del piso o peinarse. Los movimientos oculares permanecen normales, aun en los casos severos. Raramente hay debilidad facial. Frecuentemente existe mialgias (64,7%), fiebre (52,9%) y artralgias (47%). En esta serie se presentó debilidad muscular en 16 de los 17 casos; 15 se clasificaron como dermatomiositis y 2 como polimiositis.

Solamente un paciente presentó debilidad distal. En 14 casos (87,5%) fue simétrica y en dos fue asimétrica. No se presentó debilidad muscular en un caso, que cursó con las manifestaciones cutáneas típicas, con artralgias y decaimiento general, electromiograma y CK normal, biopsias de piel compatible con alteraciones dérmicas de la dermatomiositis cuadro que se clasificó como dermatomiositis amiopática según la clasificación de Euwer y Sontheimer (28). Este último caso de no haber sido tratado, pudo desarrollar debilidad muscular en el futuro (28).

Se presentó disfagia en un 23,5% de los casos. Los reflejos miotáticos son normales, solamente están ausentes en las etapas crónicas, en los pacientes severamente afectados por atrofia muscular y contracturas. La debilidad generalmente progresa en semanas a meses.

La calcinosis (calcificaciones en el tejido subcutáneo o en los músculos) es una complicación

tardía propia de la dermatomiositis infantil. Se presentó en 5 casos (29,4%), pero fue severa solamente en 2 casos.

No se presentaron en ninguno de los pacientes dolor abdominal o lesiones gastrointestinales, complicaciones frecuentemente descritas al definir inicialmente el cuadro de dermatomiositis infantil. Es evidente que estas manifestaciones no son tan frecuentes como se creía en un principio o son modificadas por el tratamiento.

No hubo en ninguno de los casos evidencia de malignidad, ni otra enfermedad colágeno-vascular específica, hallazgos que se presentan en pacientes de otros grupos de edad.

De los análisis de laboratorio el más importante es la elevación de la enzima creatinquinasa, la cual se encuentra con una mayor elevación al inicio de la enfermedad, en las etapas crónicas tiende a disminuir. En nuestros pacientes se encontraron cifras elevadas en un 64,7% de los casos.

El otro dato de laboratorio usualmente alterado es la velocidad de sedimentación, la que se encontró elevada en un 70,6% de los casos, aunque este dato es menos específico que la creatinquinasa.

El electromiograma es el otro examen paraclínico importante para el diagnóstico. Se observó un trazado voluntario con un patrón miopático (constituido por unidades motoras polifásicas, breves y de bajo voltaje) en todos los casos con debilidad muscular; fue normal solamente en el caso con dermatomiositis amiopática. En el electromiograma se apreciaron potenciales de fibrilación y potenciales positivos agudos en un 70,6% de los pacientes y descargas pseudomiótónicas en un 17,6%. Cuando se presenta esta tríada es altamente probable el diagnóstico de polimiositis.

La biopsia muscular es el método de confirmación más específico. La presencia de infiltrado inflamatorio en la musculatura esquelética, usualmente acompañada de destrucción de la fibra muscular mostró alteraciones características de miopatía inflamatoria en un 81,3% de los pacientes. No se encontraron las alteraciones específicas en 18,7% de los casos.

La dermatomiositis infantil tiene como hallazgo histopatológico frecuente la presencia de vasculitis, la cual es debida a un depósito anormal de complejos inmunes circulantes en la pared de los vasos. La vasculitis estuvo presente en un 52,9% de nuestros casos.

Los esteroides son la medicación de elección inicial en la mayoría de los pacientes y el más usado es la prednisona (1-5,8,10,12,47-53). Es muy importante iniciar la medicación con una dosis apropiada (1-2 mg/kg/día), y luego controlar la respuesta tomando en cuenta el descenso de la creatinquinasa, para iniciar una disminución progresiva luego de un mes con esta dosis. En nuestro laboratorio, iniciamos el descenso de la dosis en forma interdiaria, buscando llegar a dosis interdiarias, para minimizar de esta manera la aparición y gravedad de los efectos colaterales. Al principio, el descenso es relativamente rápido, pero a medida que se disminuye la dosis, también se debe aminorar la tasa de disminución de la prednisona, porque la reducción rápida de los esteroides frecuentemente puede ser la causa de una recaída. Se presentaron recaídas de la debilidad muscular en un 31% de los pacientes. La mayoría mejora rápidamente y debe recibir medicación por un tiempo prolongado, que pudiera ser de 18 a 24 meses.

En nuestra serie, con la administración de prednisona se presentaron complicaciones importantes en 3 pacientes (18,7%), las cuales fueron meningitis a histoplasma en un caso, aplastamiento vertebral en un caso y necrosis aséptica de la rodilla y cataratas en un caso. Siempre hay que tener en cuenta en los niños la posibilidad de un retardo en el crecimiento (54), lo cual se minimiza con un esquema de dosis interdiaria (55).

Algunos autores han utilizado pulsos mensuales de metilprednisolona para reducir los efectos colaterales de la prednisona (8,55).

Si no se aprecia mejoría con esteroides se asocia un inmunosupresor que pudiera ser azatioprina, metotrexate, ciclofosfamida o ciclosporina A (1,5,8,49-52). En general, para establecer que un paciente es refractario a la prednisona se debe esperar 2 a 3 meses de tratamiento.

En 1981, Bunch (56) llevó a cabo un trabajo a doble ciego en adultos con dermatomiositis: compara prednisona más azatioprina con prednisona sola; ambos grupos tuvieron un beneficio similar a corto plazo, pero la incapacidad a largo plazo fue menor en aquellos pacientes que recibieron ambos medicamentos.

Joffe (49) comparó en un grupo de pacientes adultos con miopatía inflamatoria idiopática, la eficacia de prednisona sola, prednisona asociada a azatioprina o prednisona asociada a metotrexate. Sus datos sugieren que la asociación de prednisona

y metotrexate en los pacientes que no tienen una buena respuesta inicial a prednisona sola, puede ser más beneficiosa que la asociación con azatioprina, en algunos subgrupos de miositis que no responden completamente a la prednisona (hombres y pacientes con anticuerpos antisintetasa).

Existen terapias con menos efectos colaterales, como son la utilización de inmunoglobulinas (3,8,47,48,50,75). Las dosis más aceptada en 2 g/kg/mensual administrada de diferentes maneras: 400 mg/kg día por 5 días cada mes (50,57), 1 g/kg/día por 2 días cada mes (47,57) o 2 g/kg en un día cada mes.

También se puede utilizar plasmaféresis (2,47,48,51-53,57,58), irradiación corporal total o irradiación linfóide total pero, en general, estas terapéuticas son para pacientes refractarios a tratamiento (8). De estas tres técnicas la más usada es la plasmaféresis.

En las primeras publicaciones se consideró que esta enfermedad tenía un mal pronóstico, debido a que presentaban una alta tasa de incapacidad y de mortalidad (16,17). Luego otros grupos clínicos demostraron que esta entidad pocas veces es fatal e infrecuentemente produce una incapacidad severa (12,15).

En nuestro grupo de pacientes existe variabilidad en el pronóstico. En la gran mayoría (76,5%) el pronóstico fue bueno y ningún paciente falleció.

REFERENCIAS

- Dalakas MC. Polymyositis, dermatomyositis, and inclusion-body myositis. *N Engl J Med* 1991;325:1487-1498.
- Dau CP. Plasmapheresis in idiopathic inflammatory myopathy. *Arch Neurol* 1981;38:544-552.
- Lang B. Treatment of dermatomyositis with intravenous gammaglobulin. *Am J Med* 1991;91:169-172.
- Strauss KW, Gonzales H, Khamashta M. Polymyositis-Dermatomyositis: a clinical review. *Postgrad Med J* 1989;65:437-443.
- Plotz PH, Dalakas M, Leff R. Current concepts in the idiopathic inflammatory myopathy: polymyositis, dermatomyositis and related disorder. *Ann Int Med* 1989;111:143-157.
- Gayraud M, Tome F, Herson S. Aspects histopathologiques des polymyositis et dermatomyosites correlation avec le mode évolutif clinique. *Ann Med Int* 1989;140:453-455.
- Targoff IN. Humoral immunity in polymyositis-dermatomyositis. *J Invest Dermatol* 1993;100(Suppl):116-123.
- Walton J. The idiopathic inflammatory myopathies and their treatment. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 1991;54:285-287.
- Walton J. Disorders of voluntary muscle. 4ª edición. Edinburgh: Churchill Livingstone; 1981.
- Griggs RC, Karpati G. The pathogenesis of dermatomyositis. *Arch Neurol* 1991;48:21-22.
- Kissel JT, Halterman RS, Rammohan KW. The relationship of complement-mediated microvasculopathy to the histologic features and clinical duration of disease in dermatomyositis. *Arch Neurol* 1991;46:26-30.
- Devere R, Bradley WG. Polymyositis: its presentation, morbidity and mortality. *Brain* 1975;98:637-666.
- Rose AL, Walton J. Polymyositis: a survey of 89 cases with particular reference to treatment and prognosis. *Brain* 1966;89:747.
- Carpenter S, Karpati G, Rothman S. The childhood type of dermatomyositis. *Neurology* 1976;26:952-962.
- Sullivan DB, Cassidy JT, Petty RE. Prognosis in childhood dermatomyositis. *J Pediatr* 1972;80:555-563.
- Carlisle JW, Good RA. Dermatomyositis in childhood: report of studies on 7 cases and a review of literature. *Lancet* 1959;79:266.
- Bitnum S, Daeschner CW, Travis L. Dermatomyositis. *J Pediatr* 1964;64:101.
- Eaton LM. The perspective of neurology in regard to polymyositis: study of 41 cases. *Neurology (Minneapolis)* 1954;4:245.
- Walton J. Disorders of voluntary muscle. 4ª edición. Edinburgh: Churchill Livingstone; 1958.
- Wilkemann A. Course of dermatomyositis-polymyositis. Comparison of untreated and cortisone treated patients. *Proc Mayo Clin* 1968;43:545.
- De Vere R, Bradley WG. Polymyositis: its presentation, morbidity and mortality. *Brain* 1975;98:637.
- Bohan A, Peter JB. A computer-assisted analysis of 153 patients with polymyositis and dermatomyositis. *Medicine (Baltimore)* 1977;56:255.
- Banker BQ, Victor M. Dermatomyositis (systemic angiopathy) of childhood. *Medicine (Baltimore)* 1966;45:261.
- Krain LS. Dermatomyositis in six patients without

MIOPATÍAS INFLAMATORIAS IDIOPÁTICAS

- initial muscle involvement. *Arch Dermatol* 1975;3:241-245.
25. Braveman I. Connective tissue (rheumatic) diseases. En: *Cutaneous signs of systemic disease*. 2ª edición. Filadelfia: WB Saunders Co.; 1981.p.301.
 26. Wilkelmann RK. The cutaneous diagnosis of dermatomyositis, lupus erythematosus and scleroderma. *NY State J Med* 1963;1:3080-3086.
 27. Stonecipher MR, Jorizzo JL. Dermatomyositis with normal muscle enzyme concentrations. *Arch Dermatol* 1994;130:1294-1299.
 28. Euwer RL, Sontheimer R. Amyopathic dermatomyositis: A review. *J Invest Dermatol* 1993;100(Suppl):124-127.
 29. Chaouat D. Aspects pathogeniques des polymyosites. *Ann Med Interne (Paris)* 1989;40:497-501.
 30. Fudman EJ, Schnitzer TJ. Dermatomyositis without creatinekinase elevation. A poor prognosis sign. *Am J Med* 1986;80:329-332.
 31. Gayraud M, Guillevin L. Classification des myosites. *Ann Med Interne (Paris)* 1989;140:456-458.
 32. Chou SM. Myxovirus like structures in a case of human chronic polymyositis. *Science* 1967;158:1453-1459.
 33. Chou SM, Guttman L. Piconarvirus like crystals in subacute polymyositis. *Neurology* 1970;20:205-213.
 34. Nick J, Prunieras M, Bakouche P. Inclusion dans les cellules endotheliales et les lymphocytes au cours d' un cas de dermatomyosite. *Rev Neurol* 1971;121:329-338.
 35. Banker BQ. Dermatomyositis of childhood. *J Neurophatol Exp Neurol* 1975;34:46-75.
 36. Kagen LJ, Kilball AC, Christian CJ. Serological evidence of toxoplasmosis among patients with polymyositis. *Am J Med* 1974;56:186-191.
 37. Magid SK, Kagen IJ. Serologic evidence for acute toxoplasmosis in polymyositis dermatomyositis. *Am J Med* 1983;75:313-320.
 38. Kagen LJ. Less commom causes of myositis. *Clin Rheuma Dis* 1984;10:175-187.
 39. Whitaker NJ, Engel WK. Vascular deposits of immunoglobulin and complement in idiopathic inflammatory myopathy. *N Engl J Med* 1972;286:333-338.
 40. Kissel JT, Mendell JR, Rammohan KW. Microvascular deposition of complement membrane attack complex in dermatomyositis. *N Engl J Med* 1986;314:329-333.
 41. Gamboa ET, Eastwood AB, Hays AP, Maxwell J, Penn AS. Isolation of influenza virus from muscle in myoglobinuric polymyositis. *Neurology* 1979;29:1323-1325.
 42. Karpati G, Carpenter S. Idiopathic inflammatory myopathies. *Curr Opin Neurol Neurosurg* 1989;1:806-814.
 43. Junis EJ, Samaha FJ. Inclusion body myositis. *Lab Invest* 1971;25:240-248.
 44. Ringel S, Kenny C, Neville H. Spectrum of inclusion body myositis. *Arch Neurol* 1987;44:1154-1157.
 45. Carpenter S, Karpati G, Heller J, Eulen A. Inclusion body myositis: a distinct variety of idiopathic inflammatory myopathy. *Neurology* 1978;28:8-17.
 46. Bohan A, Peter JB. Polymyositis and dermatomyositis. *N Engl J Med* 1975;292:344-347.
 47. Dalakas M. A controlled trial of high-dose intravenous immunoglobulin infusions as treatment for dermatomyositis. *N Engl J Med* 1993;329:1993-2000.
 48. Cherin P, Herson S. Nouvelles therapeutiques dans les polymyosites et dermatomyosites: echanges plasmatiques et immunoglobulines intraveineuses. *Ann Med Interne (Paris)* 1993;144:521-525.
 49. Joffe M. Drug therapy of the idiopathic inflammatory myopathies: predictors of prednisone, azathioprine, and methotrexate and a comparison of their efficacy. *Am J Med* 1993;94:379-387.
 50. Jann S, Beretta S, Moggio M. High-dose intravenous human immunoglobulin in polymyositis resistant to treatment. *J Neurol Neurosurg Psychiat* 1992;55:60-62.
 51. Boudes P, Guillevin L. Traitement des polymyosites et des dermatomyosites. *Ann Med. Interne (Paris)* 1989;140:59-461.
 52. Dau PC, Bennington JL. Plasmapheresis in childhood dermatomyositis. *J Pediatr* 1981;98:237-240.
 53. Herson S. Echanges plasmatiques au cours des dermatomyosites et polymyosites. *Ann Med Interne (Paris)* 1989;140:453-455.
 54. Ellis EF. Corticosteroid regimens in pediatric practice. *Hosp Pract* 1984;19:143-151.
 55. Etienne SD, Chosidow O, Herson S. Les corticoides. *Ann Med Interne (Paris)* 1989;140:502-519.
 56. Bunch TW. Prednisone and azathioprine for polymyositis: long-term follow-up. *Arthritis Rheum* 1981;24:45-48.
 57. Cherin. Efficacy of intravenous gammaglobulin therapy in chronic refractory polymyositis and dermatomyositis: A open study with 20 adult patients. *Am J Med* 1991;91:162-168.
 58. Miller FW, Leitman SF, Cronin ME. Controlled trial of plasma exchange and leukapheresis in polymyositis and dermatomyositis. *N Engl J Med* 1992;326:1380-1384.