

REVISIÓN

Dermatomiositis

Ángela M. Londoño García

Universidad Pontificia Bolivariana. Servicio de Dermatología. Clínica
Universitaria Bolivariana de Medellín.
Medellín. Colombia.

La dermatomiositis (DM) es una enfermedad que, junto con la polimiositis (PM) y la miositis de cuerpos de inclusión (MCI), forma parte del grupo de las miopatías inflamatorias que no afectan la transmisión neuromuscular¹. Este tipo de miopatías son un grupo heterogéneo de enfermedades caracterizado por inflamación no supurada del músculo esquelético, acompañado de debilidad muscular proximal².

De acuerdo con Bohan y Peter (1975), se pueden clasificar según se muestra en la tabla I.

La polimiositis y la dermatomiositis fueron descritas por primera vez hace más de 100 años, pero hubo que esperar hasta 1975 para que Bohan y Peter propusieran los primeros criterios de la enfermedad¹⁻⁴.

Recientemente se han mencionado en la bibliografía médica 2 entidades descritas como formas especiales de DM^{2,5}:

1. Síndrome antisintetasa, entidad asociada a anticuerpos específicos de miositis.

2. Dermatomiositis amiotópica, en la que hay evidencia de manifestaciones cutáneas de la enfermedad de más de 6 meses de duración sin afección cutánea.

HISTORIA

Fue descrita en 1887 por Unverricht y en 1863 por Wagner, al realizar el informe de un paciente con la enfermedad.

En el siglo XIX se hicieron 4 descripciones más, que se denominaron dermatomiositis, polimiositis, pseudotriquinosis y miositis universal aguda infecciosa. En 1931 Hernrich y Gottron realizaron la caracterización de las manifestaciones cutáneas, y en 1975 Bohan y Peter propusieron criterios de clasificación de la enfermedad.

EPIDEMIOLOGÍA

La DM y la PM son enfermedades poco comunes. La incidencia y la prevalencia se sitúan entre 0,5-9/millón, o de 1-10 y 10-60 casos/millón, respectivamente. La DM juvenil es de 1-3,2/millón en niños. La dermatomiositis amiotópica es de un 10 a un 20% más común en adultos.

Correspondencia: Dra. A.M. Londoño García.
Calle 25.^a sur N 42B-61 Apto. 408. Envigado. Colombia.
Correo electrónico: angelo@geo.net.co

En cuanto al sexo, hay mayor predominio en mujeres que en varones (relación de 1,5-2:1), pero el rango se iguala en ancianos y cuando se asocia con malignidad^{1,2,6}.

El promedio de edad es de 40 años, aunque se considera una enfermedad bimodal, con 2 picos: entre los 10 y 15 años y entre los 45 y 60 años. La MCI y la asociada a malignidad se presentan después de los 50 años^{1,2,6,7}.

En la DM juvenil hay 2 picos de presentación: a los 5-9 años y a los 10-14 años⁸. En cuanto a la raza, hay mayor predominio en afroamericanos, en los que la afección cutánea ocurre entre el 30 y el 40%, a diferencia del 95% de los niños, en los que es rara la PM.

ETIOLOGÍA

La genética desempeña un papel importante. Algunos estudios han relacionado el complejo mayor de histocompatibilidad (HLA) (no es definitivo) B8, B14, DR3, DRW52, DQA1 con la DM; la inducida por drogas al HLA-B18, B35, DR4, y la dermatomiositis juvenil al HLA-DR3¹.

Se han propuesto varios mecanismos para aclarar la patogenia de la miositis autoinmunitarias. Entre ellos se encuentran⁹⁻¹⁰:

1. Cambios en la respuesta inmunitaria.
2. Complejo mayor de histocompatibilidad (HLA) clase I.
3. Expresión de metaloproteinasas de la matriz.
4. Citocinas y quemocinas.
5. Mecanismos de resistencia a la apoptosis de las células musculares esqueléticas.

Cambios en la respuesta inmunitaria

En las miopatías inflamatorias como la PM y DM existe evidencia de que son enfermedades secundarias a procesos autoinmunitarios, demostrado por la presencia de autoanticuerpos y su asociación con otras enfermedades autoinmunitarias como la enfermedad de Graves, el lupus eritematoso sistémico (LES), la tiroiditis de Hashimoto, la miastenia *gravis*, la diabetes mellitus juvenil, la dermatitis herpetiforme y el vitíligo, entre otras¹.

Normalmente, las células presentadoras de antígenos (APC) migran a los órganos linfoides, donde se realiza el procesamiento de los antígenos, que conduce a la expresión del HLA y el estímulo de los linfocitos T virgen (LT_H0) para su conversión en CD4 o CD8.

TABLA I. Clasificación de la dermatomiositis

1. *Miopatías inflamatorias idiopáticas*
Polimiositis primaria idiopática
Dermatomiositis primaria idiopática
Polimiositis y dermatomiositis juvenil
Miositis asociada con enfermedad del colágeno vascular
Miositis asociada con malignidad
Miositis de cuerpos de inclusión
2. *Otras formas de miopatía inflamatoria*
Miositis asociadas con eosinofilia
Miositis *ossificans*
Miositis localizada o focal
Miositis de células gigantes
3. *Miopatías causadas por infección*
4. *Miopatías causadas por fármacos y toxinas*

Las fibras musculares en pacientes con miositis expresan altos valores de HLA I y II^{9, 11} y asumen una interacción lógica entre las células musculares que expresan HLA y los linfocitos T (LT); lo que no está claro es cómo se hace la presentación y el inicio de la respuesta autoinmunitaria.

Se conoce que los LT CD8+ y los macrófagos predominan en el infiltrado endomisial de la PM, y que los linfocitos B (LB) y los LT CD4+ predominan en la región perivascular en las biopsias del músculo de la DM.

Para un adecuado estímulo de las APC se necesita la presencia de la interleucina (IL) 12, de la IL-1, del factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), del factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos (GM-CSF), de las moléculas del HLA I o II y de co-estimuladores como CD80, CD86, CD40 y receptores de quemocinas CCR 7 que facilitan la interacción y la activación de las LT_H0.

En el músculo no es común encontrarse células dendríticas en cantidad muy alta, y por inmunotipificación del infiltrado mononuclear de las miopatías se sugiere la presencia y un papel de estas células en la enfermedad con alta coexpresión de CD86/40 y CD86/HLA II⁹.

Los LT que se encuentran en el infiltrado inflamatorio tienen abundante expresión de CD28, CD40L, co-estimulantes de la unión.

Así pues, todo indica una interacción célula a célula en la enfermedad que inicia una respuesta autoinmunitaria, principalmente con el HLA I y la disminución del HLA II^{9,11}.

El músculo inflamado expresa HLA I y II e ICAM-1, citocinas como IL-6,15, GM-CSF, TNF- α , e IL-1 α , quemocinas como IL-8, proteína quemoatáctica de monocitos (MCP-1) y proteína inflamatoria de macrófago (MIP-1 α) que facilitan la eficacia de la presentación de antígenos.

La afección de la microvasculatura es otro punto importante en la DM, y es un hecho demostrado por la clínica (telangiectacias, hemorragias en astilla, etc.)¹¹. Entre las anomalías encontradas figura el aumento de la expresión por las células endoteliales de la IL-1 α , ICAM y VCAM. Los capilares son pocos en número pero de gran tamaño^{9,11}.

Toda esta alteración en la microvasculatura puede alterar la perfusión muscular y conducir a la hipoxia y a la disminución del sustrato energético. En los estudios de los pacientes con DM efectuados con resonancia magnética (RM) espectroscópica, se observó disminución de los componentes de los fosfatos de alta energía, trifosfato de adenosina (ATP) y fosfocreatina. Se vio igualmente que en la DM juvenil sucedía lo mismo. Todos estos trastornos pueden llevar a un aumento de moléculas como la IL-1, el factor de crecimiento transformante beta (TGF- β) y las citocinas¹¹.

Recopilando, se sugiere:

1. Presencia de células dendríticas en el músculo con microambiente que favorece su maduración.
2. Células dendríticas que pueden iniciar una respuesta autoinmune hacia los autoantígenos.
3. Células musculares y capilares que pueden estar envueltas en la activación de LT_H0 y LT de memoria.

El complejo mayor de histocompatibilidad clase I (HLA I) y su papel en las miopatías

Se ha podido ver que los pacientes con PM y DM tienen persistencia de síntomas aun en ausencia de infiltrado inflamatorio, lo que sugiere que la IL-1 α y la HLA-I puedan ser los causantes de la debilidad y la fatiga crónica.

La IL-1 α puede conducir a la disminución de la toma de oxígeno e hipoxia, afectando el metabolismo muscular, directa o indirectamente, al aumentar la expresión de HLA-I y suprimiendo la proliferación del mioblasto, lo que lleva a una pobre regeneración celular^{9,11}.

Modelos murinos han demostrado que la sola expresión aumentada del HLA-I puede iniciar eventos que disparan la activación de mecanismos inmunitarios y no inmunes que llevan a disfunción de la fibra muscular⁹.

Metaloproteinasas de la sustancia fundamental

Son endoproteinasas de cinc dependientes de calcio envueltas en la remodelación de la sustancia fundamental extracelular. Se dividen en collagenasas, gelatinasas y estromelinas, según el sustrato (colágeno, laminina, elástico y proteoglicanos)⁹, y su acción se ha descrito como facilitadores de la infiltración de células mononucleares alrededor de la fibra muscular y promotores de la adhesión de LT al músculo.

Se sabe que desempeñan un papel en la patogenia de las enfermedades reumáticas crónicas como la artritis reumatoide y la osteoartritis, y su exceso lleva a degeneración de la matriz, la destrucción del tejido y la invasión celular, mientras que el exceso de TIMP (tejido inhibidor de metaloproteinasas) lleva a procesos fibróticos.

Citocinas y quemocinas

Hay varias citocinas proinflamatorias y antiinflamatorias en pacientes con PM y DM^{9,12-14}. La IL-1 α y 1 β , TNF- α , TGF- β , INF- γ , IL-2, IL-4, IL-6, IL-10, IL-13 y quemocinas como la MIP- α , MIP-1 β , RANTES, en estos pacientes pueden actuar amplificando la activación de LT y su migración y manteniendo el ataque contra el músculo.

El aumento de TNF- α en biopsias musculares sugiere que esta citocina puede ser responsable directa o indirectamente de la pérdida de masa muscular, evitando que se formen nuevas fibras (bloquear la acción del TNF- α y de la IL-1 α puede ser la estrategia ideal para el tratamiento y prevención de la miositis)¹⁵.

La disminución de la óxido-nítrico sintasa o del antagonista del factor activador de plaquetas (PAF) en el músculo induce la pérdida de proteínas musculares al influenciar la expresión de los genes como el NF- $\kappa\beta$, la inhibición de la síntesis de la cadena pesada de la miosina y promover el catabolismo al tener un efecto contrario a la insulina¹⁵.

El interferón tiene una respuesta biofísica: promueve la miogenia precoz a los miositos, e influencia y estimula el catabolismo de los más maduros.

Mecanismos de resistencia a la apoptosis

Se han identificado un número importante de proteínas intracelulares que regulan negativamente la apoptosis de los LT en la PM y DM, es decir, evitan la muerte

celular programada, interviniendo principalmente en la cascada de las caspasas llevando a la expresión de Fas/FasL, expresión de la FLIP (proteína inhibidora de la enzima conversiva de IL-1), la Bcl-2^{9,10}. En el caso de la DM hay aumento en la expresión de las proteasas como la cathepsina, proteinasa implicada en la apoptosis y el ciclo celular (Bcl-X_i, Fas, P21), estimuladoras al parecer por IFN- γ , lo que contribuye a la atrofia¹².

Todo lo anterior muestra la naturaleza no autolimitada de las miopatías (LT persistentes).

Hay situaciones puntuales en las que la etiología de PM difiere de la DM:

1. En la DM predomina el infiltrado LT CD4+, mientras que en la PM predomina el LT CD8+, lo que indica un factor de activación autoinmunitaria diferente¹⁵.

2. Mayor activación de LB: los estudios hechos con RP105 (marcador de LB que se pierde cuando se activan) muestra que su ausencia predomina en LB de la DM diferente a la PM¹⁷.

3. Incremento de los receptores de IL-2¹.

4. El aumento de la mucina dérmica en biopsias, principalmente en la DM, sugiere que puede haber un incremento en la producción de glucosaminoglicanos por los fibroblastos derivados como resultado del estímulo inflamatorio¹⁸.

Otros factores involucrados en la etiología son los ambientales en la DM. Se han asociado agentes como la influenza A o B, la hepatitis B, virus de la leucemia T humana (HTLV), virus ARN como Coxsackie: el serotipo B se ha encontrado aumentado en la DM juvenil, y esta correlación se ha hecho porque específicas regiones del ARN son homólogas con agentes asociados a miositis como histidyl-tRNA o antígeno Jo-1.

También se ha asociado con implantes de silicona y la presencia de antígenos de *Toxoplasma gondii* (se ha encontrado valores altos, pero no en el LES o la distrofia muscular).

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La DM se puede clasificar clínicamente de la siguiente forma:

DM del adulto: clásica, clásica más malignidad, clásica con sobreposición, DM amiotópica e hipomiotópica.

DM juvenil: clásica, amiotópica e hipomiotópica.

Dermatomiositis primaria idiopática del adulto

Manifestaciones cutáneas

La clásica lesión de piel es el eritema macular violáceo distribuido simétricamente, con cambios hacia poiquilodermia e induración en el tiempo, además de depósitos de mucina secundarios. Estos cambios pueden preceder a la alteración muscular en un promedio de 6 meses.

El color violáceo puede ser indicativo de actividad de la enfermedad y ayuda a excluir otros procesos, como el



Figura 1. Cambios patognomónicos (pápulas y signo de Gottron) y cambios compatibles (telangectasias periungueales).

LES. Puede ser resultado de los desplazamientos de la vasculatura a zonas más profundas en la dermis o procesos de desoxigenación.

La mayoría de las manifestaciones cutáneas son precipitadas por la radiación ultravioleta (UV) y aproximadamente el 50% de los pacientes experimentan fotosensibilidad tanto a UVA como a UVB.

Las manifestaciones clínicas se dividen en patognomónicas, características y compatibles.

Manifestaciones patognomónicas. Aparecen en el 70% de los pacientes y son^{1,17}:

1. Pápulas de Gottron. Son pápulas violáceas que aparecen en el dorso de las articulaciones interfalángicas y metacarpofalángicas. Cuando están bien formadas se hacen ligeramente deprimidas en el centro con coloración blanca y apariencia atrófica. Pueden asociarse con telangectasias (fig. 1).

2. Signo de Gottron. Son máculas o placas eritematosas o violáceas que aparecen en el dorso de las articulaciones interfalángicas, metacarpofalángicas, codos y rodillas. En ocasiones son atróficas (fig. 1).

Lesiones clínicas características. Son las que se encuentran en casi todos los pacientes y orientan hacia justificar el diagnóstico:

1. Telangectasias periungueales, con o sin distrofia de cutículas y hemorragia cuticular (fig. 1).

2. Eritema en heliotropo. Son máculas eritematosas periorbitales que se presentan en el 30-60% de los pacientes. Pueden existir con o sin edema de párpados y tejido pariorbitario.

3. Eritema maculovioláceo simétrico en el dorso de las manos, en dedos, en brazos, en antebrazos, en la zona central de la cara, en la región posterior del hombro y del cuello (llamado también signo del chal), en el área V del cuello y en el tronco superior (llamado signo en V; fig. 2).

4. Manos de mecánico, con presencia de hiperqueratosis bilateral y simétrica confluyente con hiperpigmenta-



Figura 2. Signo en V.

ción en palmas y dedos que confieren un aspecto de trabajo manual, y que es más prominente en el índice y en la zona radial de los dedos. Este hallazgo forma parte del síndrome antisintetasa, que comprende la asociación de PM/DM, neumonitis intersticial, manos de mecánico, fenómeno de Raynaud, poliartritis inflamatoria, anticuerpos antisintetasa (Jo-1) y fiebre inexplicada^{2,5}.

Lesiones compatibles. Son las que hacen sospechar la enfermedad. No son diagnósticas, pero sí orientan hacia el diagnóstico:

1. Poiquilodermia atrófica vascular (poiquilodermatomiositis): eritema circunscrito violáceo asociado a telangiectasias, cambios en la pigmentación y atrofia asimétrica en la región posterior de los hombros, la espalda, las caderas y el área en V.

2. Calcinosis *cutis*. Las calcificaciones cutáneas son menos comunes en adultos que en niños. Se presentan como pápulas o nódulos subcutáneos o dérmicos, prominentes en codos y manos. En el tronco se producen grandes depósitos tumorales (fig. 3). Las lesiones pueden estar llenas de cristales de calcio (leche de calcio).

Otras manifestaciones menos comunes son el eritema confluyente en cuero cabelludo y la alopecia difusa no cicatrizal, el edema facial, los cambios secundarios a excoriación con ulceración e infección secundaria, y las ampollas o vesículas subepidérmicas en áreas de intensa inflamación. Las lesiones antiguas pueden ser similares al liquen plano con estrías de Wickham, infiltración



Figura 3. Calcinosis *cutis* de localización abdominal.

mucinosa principalmente en la región palmar y en los dedos¹⁹, paniculitis en el curso de la enfermedad²⁰, perforación septal, ictiosis adquirida y vasculitis cutánea asociada como factor predictivo de malignidad (livedo reticularis, infartos digitales y púrpura palpable)²¹. Una asociación extremadamente rara incluye hiperqueratosis folicular, malacoplaquia y mucinosis papular e hipertricosis^{1,22}.

Manifestaciones no cutáneas

La afección muscular DM/PM es simétrica, con debilidad que se inicia en semanas o meses y que se manifiesta por la imposibilidad de subir escaleras, levantarse de la silla o cepillarse. Se presenta con afección de las cinturas pélvica y escapular. La disfagia y la fatiga son síntomas comunes debidos al compromiso secundario en faringe y músculos flexores del cuello (50%) y a la obstrucción cricofaríngea. Las afecciones facial y del globo ocular son muy raras. Si hay afección sistémica puede haber rigidez matinal, fatiga, anorexia, disminución de peso, fiebre y atrofia muscular².

El síndrome de Raynaud es ocasional, y el 50% de los casos presenta mialgias y rigidez.

El compromiso del sistema respiratorio se ve reflejado por la presencia de enfermedad pulmonar intersticial tipo bronquiolititis, neumonía y daño alveolar difuso, que conduce hacia la disnea, la tos y la anorexia. Puede haber neumonitis por aspiración (menos común que en la esclerodermia), insuficiencia ventilatoria, derrame pleural, hipertensión pulmonar, neumotórax espontáneo y proteinosis alveolar pulmonar^{1,2}.

Las alteraciones cardíacas incluyen cambios en la conducción con arritmia, miocarditis, insuficiencia cardíaca congestiva, derrame con o sin taponamiento pericárdico y pericarditis.

El compromiso gastrointestinal puede ir desde el reflujo gastroesofágico, con disminución del vaciamiento gástrico, disfagia y dismotilidad esofágica, hasta la disminución de la motilidad intestinal, la incontinencia rectal y la perforación secundaria a vasculopatía.

De forma menos común se encuentra el compromiso ocular con edema conjuntival, nistagmo, desequilibrio de los músculos oculares, iritis, exudados bilaterales, atrofia óptica y pseudopoliposis conjuntival.

Dermatomiositis juvenil

Las lesiones en la piel son similares, excepto por el incremento en la incidencia de calcinosis *cutis*, y son raras la hipertrichosis y la lipoatrofia. Es común la presencia de febrícula, artritis simétrica de grandes y pequeñas articulaciones con contractura por inflamación persistente y falta de tratamiento físico. Es común encontrar compromiso del tracto gastrointestinal con disminución en la absorción y la motilidad esofágica, infarto y ulceración-perforación intestinal, afección pulmonar intersticial y alteraciones al electrocardiograma hasta en el 50% de los pacientes: alteración en la conducción, principalmente bloqueo de rama derecha.

La incidencia de calcinosis es del 30 al 70%, frente al 10% en adultos. Su origen se ha relacionado con el aumento en la excreción de gamma-carboxiglutamato, elemento que aumenta la ligación del calcio.

Los 4 tipos de depósitos de calcio que podemos encontrar son: subcutáneos (conocidos como tumorales o en crispeta); superficiales, que son pequeños y finos nódulos o placas en la piel; periarticulares (calcinosis circunscrita), e intramusculares, que van entre los planos de la fascia (calcinosis universal) y el patrón en esqueleto grave^{1,18,23}.

Dermatomiositis amiopática

También llamada DM sin miositis, fue descrita inicialmente por Pearson en 1979 en una mujer de 13 años que mostraba cambios típicos de DM en piel pero sin debilidad muscular o alteraciones enzimáticas.

La DM amiopática se define como una DM confirmada por biopsia cutánea durante 6 meses o más, sin evidencia clínica de debilidad muscular proximal ni alteraciones enzimáticas y cambios en el electromiograma. En el caso de que se encuentre alguna alteración electromiográfica, se clasifica como DM hipomiospática²⁴. Se habla de DM amiopática confirmada cuando estos cambios persisten más de 24 meses^{25,26}.

Los criterios que se consideran de exclusión en esta forma de DM son la presencia de tratamiento con inmunosupresores sistémicos durante 2 meses consecutivos o más, en los primeros 6 meses del inicio de la enfermedad y el uso de fármacos capaces de producir cambios cutáneos similares a los de la DM, como hidroxiurea y estatinas.

Por todo lo dicho, existe la controversia de que sea una forma abortiva de DM clásica que, con tratamiento agresivo, anula las manifestaciones musculares^{24,26,27}.

La DM amiopática aparece en el 2-11% de los pacientes con DM. Éstos comúnmente refieren letargia, fatiga, prurito, fotosensibilidad y artralgias, pero no se encuentran alteraciones enzimáticas o del electromiograma. Se ha descrito afección pulmonar intersticial²⁸ y asociación con linfoma, cáncer de mama y ovario.

En un estudio de 10 años, el grupo Italiano de Inmunodermatología²⁹ observó a 13 pacientes (8%) con DM amiopática de 157 con DM. El 54% tenía pápulas de Gottron; el 46%, signo de Gottron; el 69%, eritema periocular; el 46%, telangectasias, con 1 caso de poiquilodermia; el 15%, artralgias; el 31%, fenómeno de Raynaud, y el 54%, ANAS en patrón moteado. De estos 13 pacientes, 1 era varón y 12 eran mujeres; 11 pacientes tenían la enfermedad desde hacía más de 2 años, y 2 de ellos tenían un diagnóstico de DM amiopática provisional, porque era de más de 6 meses y pero de menos de 24 meses.

Dermatomiositis asociada con enfermedad del tejido conectivo

Del 11 al 40% de los casos de DM se asocian con otras enfermedades del tejido conectivo. Estas asociaciones son más comunes en mujeres, con una relación de 9 a 1. Las principales asociaciones son con enfermedad mixta de tejido conectivo (EMTC), esclerodermia, LES, artritis reumatoide, síndrome de Sjögren (5%) y panarteritis nodosa (PAN), entre otras.

Generalmente estos pacientes tienen PM/DM, y las biopsias de músculo muestran mínimos cambios. Clínicamente presentan más poliartritis, fenómeno de Raynaud, esclerodactilia y síntomas secos. En cuanto a los anticuerpos, se diferencia de la DM por el hecho de presentar mayor positividad de anticuerpos no asociados a miositis, como FR, ANAS (1:640), anti ADN de doble cadena, anticuerpos Scl-70 y RNP².

DM/PM asociada a malignidad

Esta asociación se describió ya en 1962. En pacientes con PM el riesgo es del 0,9 a 1,8%, y en pacientes con DM, del 2,4 al 3,4%. En el estudio publicado por Chen et al³⁰ se encontró que uno de los factores predictivos de malignidad es el ser mayor de 45 años, y se dio importancia al tipo de enfermedad; es decir, si se trata de una DM primaria idiopática, hay un mayor riesgo de sufrir carcinoma, especialmente el nasofaríngeo, y los pacientes con enfermedad intersticial pulmonar tienen menor riesgo de malignidad ($p < 0,001$). En el estudio de Hill et al³¹ se contemplan 618 casos de DM; 198 de ellos tenían cáncer, y 115 lo desarrollaron después del diagnóstico de DM. En todos se encontró una fuerte asociación entre la presencia de cáncer y la DM. Las formas más comunes de neoplasias fueron el cáncer de ovario, de pulmón, de páncreas, de estómago, colorrectal y linfoma no hodgkiniano.

En las mujeres con DM el riesgo de desarrollar cáncer de ovario es 16,7 veces superior que en las mujeres sin

DM. Por ello se recomienda el examen cada 6 o 12 meses en los primeros 2 años tras el diagnóstico de DM.

HALLAZGOS DE LABORATORIO

Alteración en la medición de enzimas musculares

Estas enzimas se relacionan con el daño muscular, y entre ellas figuran la creatinfosfocinasa (CPK), las transaminasas (ALT, AST), la deshidrogenasa láctica (LDH) y la aldolasa. La que se mide en forma habitual es la CPK; comprende 3 subtipos (MM, MB, BB), y el más específico de músculo esquelético es el subtipo MM. Hay que tener en cuenta que se puede elevar con el ejercicio físico o por un traumatismo, y por ello no es específica de miositis, pero sí sensible. Sus fluctuaciones se correlacionan con el estado clínico y puede elevarse meses antes de que haya manifestaciones clínicas. La presencia de CPK elevada se relaciona con peor pronóstico y asociación con enfermedad pulmonar y malignidad¹⁸.

Las demás enzimas no son tan sensibles, pero resultan útiles cuando los valores de CPK son normales¹.

Autoanticuerpos

Los autoanticuerpos se dividen en no específicos de miositis y específicos²².

Autoanticuerpos no específicos

– ANAS. Son positivos en el 85% de los casos, a títulos bajos. Cuando están por encima de 1:160, generalmente se asocian a otra enfermedad del tejido conectivo.

– Anti RNP, anti PM-Scl y anti Ku. Se asocian con síndrome de sobreposición. En el 12% de los casos el U₁RNP se asocia con EMTC o LES. El PM-Scl se asocia con esclerodermia, usualmente limitada a la cara y las manos, con enfermedad de Raynaud, artritis no deformante, afección pulmonar y esofagitis con factor reumatoide positivo (8%). El anti Ku se asocia con esclerodermia y LES (3%).

Autoanticuerpos específicos de miositis

Aparecen en un tercio de los casos y son más comunes en la DM que en la PM no asociada a malignidad. Se dirigen contra proteínas citoplasmáticas y ARN envuelto en el proceso de síntesis de proteínas¹. Incluyen varios aminoacil-ARN sintetasa, ARNt, componentes de las partículas de reconocimiento de señales, factores de traslación y componentes del complejo de remodelación del nucleosoma. Se ha intentado hallar asociación clínica a cada uno de ellos³².

– Anti aminoacil-ARNt sintetasa. Son los más prevalentes (5-50%). Se trata de anticuerpos dirigidos contra

las enzimas que catalizan la unión del aminoácido con su respectivo ARNt. Hasta el momento se han descrito 6 (tabla II), y todos forman parte del síndrome antisintetasa.

Dentro del grupo de OJ se han descrito anticuerpos dirigidos contra el Leucit- ARNt y Lysit-ARNt del mismo complejo enzimático. Se dice que virtualmente pueden ayudar a establecer el diagnóstico diferencial entre DM/PM y la MCI, pues esta última es negativa para los que se han descrito.

– Anti ARNt. Son anticuerpos dirigidos contra el ARN de transferencia. Se detectan en la mayoría de los pacientes que tienen anticuerpos anti PL-12 en un 1% y anti Jo-1 en un 7%. También se relacionan con el síndrome antisintetasa.

– Anticuerpos contra partículas de reconocimiento de señales (SRP). Es un complejo ribonucleoproteína citoplasmática compuesto por un pequeño ARN (7 SL ARN) y 6 proteínas (SRP 9, 14, 19, 54, 68 y 72). Participa en el transporte de las proteínas al retículo endoplásmico. Aparecen en el 4% de PM y DM, principalmente en PM (7-9%), con un 2 a 3% en DM y MCI. También se han asociado con DM fulminante, afección cardíaca, pobre respuesta a inmunosupresores y alta mortalidad, pero esta asociación es menos fuerte que con Jo-1-antisintetasa, pues se han estudiado pocos pacientes y los estudios son poco concluyentes.

– Anti Mi-2. Es el único anticuerpo dirigido contra el núcleo. Es una proteína que forma parte del componente que contiene la histona de acetilasa y las actividades de remodelación de nucleosomas dependientes de ATP. Se encuentran en el 4-14% de los casos. La mayoría tienen DM (13-21%), y se asocian con manifestaciones específicas, como el signo del chal y la distrofia cuticular.

– Otros anticuerpos son el anti KJ (factor de transcripción) y el anti FER (factor de elongación 1α).

Kajihara et al³³ describieron un nuevo anticuerpo, al que denominaron anti Wa, en 2 pacientes con manifestaciones clínicas compatibles con síndrome antisintetasa. Casciola-Rosen et al³⁴ describieron el anti PMs-1 contra la enzima reparadora del ADN en 51 pacientes con PM/DM, de los cuales 4 eran positivos para el anticuerpo.

En la DM juvenil hay pocos casos con valores de ANAS superiores de 1:160, y tienen aumentado el anticuerpo PM-1 (anticuerpo antipolimiositis). En la DM amiotópica no hay aumento en los anticuerpos específicos.

Otros hallazgos de laboratorio

El 20% de los pacientes presenta un aumento del factor reumatoide, especialmente en síndromes de sobreposición. El aumento de la velocidad de sedimentación se encuentra en el 50% de ellos, sin relación con la actividad de la enfermedad, pero sí con la malignidad, especialmente si supera los 35 mm/h³⁵.

En la electromiografía se detecta aumento de la actividad insercional de fibrilación, ondas positivas, descargas espontáneas bisagras de alta frecuencia, potenciales motores polifásicos de baja amplitud y corta duración.

TABLA II. Tipos de anticuerpos anti aminoacil-ARNt sintetasa y frecuencia de presentación

TIPO DE ANTICUERPO	FRECUENCIA DE PRESENTACIÓN
Histidina (Jo-1)	11-20%
Treonina (Pl-7)	2%
Alanina (Pl-12)	1%
Glicina (EJ)	1-3%
Asparagina (KS)	< 1%
Isoleucina (OJ)	1%

Este tipo de hallazgo se describe hasta en el 40% de los pacientes, y en el 10 a 15% la electromiografía puede ser normal².

HISTOPATOLOGÍA E INMUNOPATOLOGÍA

En la piel, la DM supone un aumento de la vasculatura dérmica, y en la unión dermoepidérmica se encuentran depósitos de complemento 5b-9 y fibrina vascular, lesión endotelial y ectasia vascular. Hay hiperqueratosis, vacuolización de la basal, incontinencia de pigmento, edema dérmico, aumento de depósito de melanina, engrosamiento de la membrana basal, acantosis y atrofia epidérmica¹.

La biopsia de músculo muestra en la DM inflamación perifascicular y atrofia, daño vascular, isquemia y necrosis de la fibrina segmentaria y un alto porcentaje de LB y CD4+ en el músculo; periféricamente hay disminución del CD3+ y aumento del CD20+.

En la PM hay inflamación de fascicular endomisial sin atrofia perifascicular, fibrina necrótica distribuida de manera no uniforme y un alto porcentaje de LT CD8+ y mínimo de LB; periféricamente hay aumento de CD3+.

EVALUACIÓN DIAGNÓSTICA

Ante todo paciente con sospecha de DM y que presente lesiones cutáneas hay que realizar una biopsia que confirme la sospecha, además de la valoración de la fuerza, principalmente en las cinturas pélvica y escapular, y medición de enzimas musculares séricas. Ante la positividad del resultado de estos 2 parámetros hay que solicitar electromiografía y biopsia de músculo, que finalmente permitirán hacer el diagnóstico definitivo de DM/PM. En caso de que la evaluación muscular y enzimática sea negativa, se debe repetir nuevamente la medición de enzimas junto con el electromiograma y la biopsia. Si los hallazgos son dudosos, se realiza RM, que permitirá hacer el diagnóstico definitivo de DM/PM y, ante su negatividad, DM amiopática³⁶.

Hay que recordar que el enfoque anterior permite saber si el paciente reúne o no los criterios de clasificación diagnóstica propuestos por Bohan y Peter (tabla III), y en todos aquellos casos en los que se establece el diagnóstico definitivo se debe realizar radiografía de tórax y electrocardiograma, y descartar la presencia de malignidad en el caso de los pacientes mayores de 45 años.

Es importante descartar siempre la ingesta de medicamentos, principalmente hidroxiurea, diclofenaco, triptófano, penicilamina y antimaláricos, así como las infecciones que pueden dar lugar a miopatías, como el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), HTLV-1, echovirus, adenovirus, influenza, otras miopatías como la MCI, vasculitis reumática, distrofias musculares y miopatías metabólicas³⁶.

TRATAMIENTO

Los corticoides orales son considerados la primera línea de tratamiento en la DM y la PM. Su justificación es el probable mecanismo citotóxico en la PM y la presencia de complejos inmunes y complemento en la DM. Se

TABLA III. Criterios diagnósticos propuestos por Bohan y Peter

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

DIAGNÓSTICO	NÚMERO DE CRITERIOS
Definitivo	4 criterios de 5
Probable	3 criterios de 5
Posible	2 criterios de 5

recomienda una dosis inicial de prednisona de 0,5-1,5 mg/kg/día, que se mantiene hasta que la CPK se haya normalizado. En los casos graves se administran bolos de metilprednisolona de 30 mg/kg/día, durante 3 días^{1,2}.

La disminución en los niveles de CPK se observa entre la cuarta y octava semanas de tratamiento, y en este momento se inicia la disminución de la dosis, empezando con un cuarto de la dosis cada 3 o 4 semanas hasta que finalmente se establece una dosis de 5 a 10 mg/día durante un año³⁷.

La mejoría del estado muscular aparece al tercer mes. Si ésta no ocurre (25% de los casos), se debe usar otro inmunosupresor. En el caso de la DM amiopática no se recomienda el uso de corticosteroides orales³⁷.

El uso prolongado de corticosteroides puede llevar a miopatía secundaria a éstos, que puede simular DM/PM y acarrear debilidad progresiva.

El metotrexato es el primer tratamiento adyuvante recomendado como ahorrador de esteroides y para el manejo de casos que no mejoren con éstos. Se recomienda iniciar con dosis de 7,5-10 mg/semana, aumentando 2,5 mg/semana hasta llegar a un total de 25 mg/semana o 0,5-0,8 mg/kg por vía intravenosa. En niños, la dosis recomendada es de 1 mg/kg o 20 mg/m². Siempre hay que usar ácido fólico para minimizar los efectos colaterales^{1,2,6}.

La azatioprina es otra alternativa de inmunosupresión, pero el inicio en la acción es más lento comparado con el metotrexato. Se suele administrar en dosis de 2 a 3 mg/kg/día (100 a 200 mg/día) con reducciones mensuales de 25 mg, hasta llegar a la dosis de mantenimiento con 50 mg/día. Entre los principales efectos secundarios que hay que tener en cuenta figuran la linfocitosis, las náuseas, los vómitos, la hepatotoxicidad y la depresión medular³⁸.

La ciclofosfamida no es tan beneficiosa como la azatioprina, y se utiliza sobre todo en los casos de enfermedad pulmonar intersticial³⁹. Se usa conjuntamente con la prednisona en dosis de 0,5-1 g/m². Entre los efectos secundarios se describen el aumento en el riesgo de malignidad (carcinoma de vejiga, linfomas, carcinoma espino-celular) e infertilidad⁴⁰.

La ciclosporina es un medicamento que disminuye la proliferación de LT y los genes que codifican la IL-2. Ha sido usado como adyuvante o como tratamiento inicial con buenos resultados, especialmente en casos refractarios⁴¹. La dosis recomendada es de 2,5 a 10 mg/kg, y los

principales efectos secundarios son la nefrotoxicidad, la hipertensión arterial, la hipertricosis y la hiperplasia gingival.

En los últimos años, múltiples estudios han demostrado la efectividad de las inmunoglobulinas intravenosas, tanto para el tratamiento de la DM del adulto como la juvenil⁴²⁻⁴⁴. Se ha usado en dosis fraccionadas de 2 g/kg/mes durante 3 meses, con el establecimiento de mejoría en el 70% de los pacientes³⁸. En DM juvenil se utiliza de 1 a 2 g/kg, 2 veces al mes, durante 9 meses. Su efectividad se debe a que disminuye el depósito de complemento secundario al bloqueo de receptores, inhibe la producción de citocinas y quemoquinas por LT y disminuye la producción de inmunoglobulinas. Su inconveniente es el alto costo.

El micofenolato mofetilo es otra alternativa terapéutica propuesta recientemente. Los estudios se refieren a él como un medicamento prometedor para el manejo de enfermedades neuromusculares⁴⁵. La dosis recomendada es de 2 g/día³⁸.

Tratamiento de las manifestaciones cutáneas

A menudo las lesiones cutáneas son refractarias al tratamiento, especialmente en aquellos pacientes que tienen remisión de los síntomas de miositis. Los antimetabólicos, y en especial la hidroxiclolorquina, son de elección para estos casos, pues tienen poco efecto sobre la miositis. Se usan en dosis de 200 a 400 mg/día³⁹.

El metotrexato se ha usado en bajas dosis (2,5-3 mg/semana)⁴⁶ junto con el micofenolato mofetilo⁴⁷ para el tratamiento de lesiones cutáneas resistentes al manejo convencional.

Otro tratamiento comunicado es la dapsona, con buena tasa de resultados⁴⁸.

Para el manejo de la calcinosis se proponen diversos tratamientos, entre ellos el hidróxido de aluminio (15-20 mg 4 veces al día), el probenecid (250 mg/día), el ácido potásico para-amino-benzoico (15-25 g/día), la warfarina (1 mg/d), el ácido etilendiaminotetraacético (EDTA), la colchicina (1,2-1,8 mg/día)¹⁷ y recientemente el diltiazem⁴⁹.

Otros tratamientos

La plasmaféresis, tan indicada en otras épocas, ha demostrado ser poco efectiva³⁸, y la irradiación total ha sido útil en enfermedad recalcitrante en pocos pacientes, con el inconveniente de los efectos secundarios a largo plazo³⁸. Finalmente, Oddis et al⁵⁰ describen un caso de PM con enfermedad pulmonar intersticial tratado exitosamente con tacrolimus.

PRONÓSTICO

La expectativa de vida a 5 años es del 80%, y a 8 años, del 73%. En relación con los anticuerpos, se ha de tener presente que⁵¹⁻⁵³:

1. Si el anti SRP es positivo, el pronóstico a 5 años es pobre (30% de supervivencia).
2. Si el anti sintetasa es positivo, la expectativa de vida a 5 años es moderada (más del 65%).

3. Si hay anti Mi-2, se infiere buen pronóstico a 5 años (más del 90% de supervivencia).

Las principales causas de muerte son la enfermedad debida a presencia de malignidad y alteraciones pulmonares, y la iatrogenia.

Se consideran indicadores de mal pronóstico la presencia de enfermedad recalcitrante, el retraso en el diagnóstico y el tratamiento, la edad avanzada, la presencia de malignidad, la fiebre, la astenia, la anorexia, la enfermedad pulmonar intersticial, la disfagia, la leucocitosis, las úlceras necróticas y las manos de mecánico⁵¹⁻⁵³.

Se deben realizar controles clínicos periódicos para detectar malignidad, enfermedad sistémica pulmonar, patología cardíaca o enfermedad del tracto gastrointestinal.

BIBLIOGRAFÍA

1. Kovacs S, Kovacs SC. Dermatomyositis. *J Am Acad Dermatol* 1998;39:899-920.
2. Wortmann R. Inflammatory diseases of muscle and other myopathies. En: Ruddy S, Harris E, Sledge C, editors. *Kelley's Textbook of Rheumatology*. 6th ed. Philadelphia: WB Saunders Co, 2001; p. 1273-96.
3. Bohan A, Peter JB. Polymyositis and dermatomyositis. *N Engl J Med* 1975; 292:344-7.
4. Bohan A, Peter JB. Polymyositis and dermatomyositis. *N Engl J Med* 1975;292:403-7.
5. Bergoin C, Bure M, Tavernier JY, Lamblin C, Maurage CA, Remy-Jardin M, et al. The anti-synthetase syndrome. *Rev Mal Respir* 2002;19:371-4.
6. Hachulla E. Dermatomyositis and polymyositis: clinical aspects and treatment. *Ann Med Intern* 2001;152:455-64.
7. Gallais V, Crickx B, Belaich S. Prognostic factors and predictive signs of malignancy in adult dermatomyositis. *Ann Dermatol Venerol* 1996;123:722-6.
8. DeSilva TN, Kress D. Management of collagen vascular diseases in childhood. *Dermatol Clin* 1998;16:579-92.
9. Kanneyoyina N. Update on immunopathogenesis in inflammatory myopathies. *Curr Opin Rheumatol* 2001;13:461-8.
10. Vattenni G, Tonin P, Filosto M, Spagnolo M, Rizzuto N, Tomelleri G. T-cell anti-apoptotic mechanisms in inflammatory myopathies. *J Neuroimmunol* 2000;111:146-51.
11. Ludberg I. Idiopathic inflammatory myopathies: Why do the muscles become weak? *Curr Opin Rheumatol* 2001;13:457-60.
12. Gallardo E, de Andres I, Illa L. Cathespins are upregulated by IFN-gamma/STAT1 in human muscle culture: a possible active factor in dermatomyositis. *J Neuropathol Exp Neurol* 2001;60:847-55.
13. Bartoli C, Civatte M, Pellissier JF, Figarella-Branger D. CCR2A and CCR2B, the two isoforms of the monocyte chemoattractant protein-1 receptor are up-regulated and expressed by different cell subsets in idiopathic inflammatory myopathies. *Acta Neuropathol* 2001;102:385-92.
14. Sugiyama T, Harigai M, Kawaguchi Y, Takagi K, Fukasawa C, Ohsako-Higami S, et al. Increased IL-15 production of muscle cells in polymyositis and dermatomyositis. *Int Immunol* 2002;14:917-24.
15. Li YP, Reid M. Effect of tumor necrosis factor α on skeletal muscle metabolism. *Curr Opin Rheumatol* 2001;13:483-7.
16. Benveniste O, Cherin P, Maisonneuve T, Merat R, Chosidow O, Mouthon L et al. Severe perturbations of the blood T cell repertoire in polymyositis, but not dermatomyositis patients. *J Immunol* 2001;167:3521-9.
17. Kikuchi Y, Koarada S, Tada Y, Ushiyama O, Morito F, Suzuki N, et al. Difference in B cell activation between dermatomyositis and polymyositis: analysis of the expression of RP105 on peripheral blood B cells. *Ann Rheum Dis* 2001;60:1137-40.
18. Sontheimer R. Dermatomyositis. En: Freedberg I, Eisen A, Wolff K, Arsten K, Goldsmith L, Katz S, et al, editors. *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine*. 5th ed. Mc Graw-Hill, 1999; p. 209-22.
19. Del Pozo J, Almagro M, Martinez W, Yebra-Pimentel MT, Garcia-Silva J, Pena-Penabad C, et al. Dermatomyositis and mucinosis. *Int J Dermatol* 2001;40:120-4.
20. Solans R, Cortes J, Selva A, Garcia-Patos V, Jimenez FJ, Pascual C, et al. Panniculitis: a cutaneous manifestation of dermatomyositis. *J Am Acad Dermatol* 2002;46:S148-50.
21. Hunger RE, Durr C, Brand CU. Cutaneous leukocytoclastic vasculitis in dermatomyositis suggests malignancy. *Dermatology* 2001;202:123-6.
22. Parodi A, Caproni M, Marzano AV, De Simone C, La Placa M, Quaglini P. Dermatomyositis in 132 patients with different clinical subtypes: cutaneous signs, constitutional symptoms and circulating antibodies. *Acta Derm Venerol* 2002;82:48-51.
23. Hann T, Newman E. Juvenile Dermatomyositis. A retrospective review of a 30 year experience. *J Am Acad Dermatol* 2001;45:28-34.

24. Sontheimer R. Would a new name hasten the acceptance of amyopathic dermatomyositis (dermatomyositis sine myositis) as a distinctive subset within the idiopathic inflammatory dermatomyopathies spectrum of clinical illness? *J Am Acad Dermatol* 2002;46:626-36.
25. Caproni M, Cardinali C, Parodi A, Giomi B, Papini M, Vaccaro M, et al. Amyopathic dermatomyositis: a review by the Italian Group of Immunodermatology. *Arch Dermatol* 2002;138:23-7.
26. Sontheimer RD. Cutaneous features of classic dermatomyositis and amyopathic dermatomyositis. *Curr Opin Rheumatol* 1999;11:475-82.
27. El-Azhary RA, Pakzad SY. Amyopathic dermatomyositis: retrospective review of 37 cases. *J Am Acad Dermatol* 2002;46:560-5.
28. Chow SK, Yeap SS. Amyopathic dermatomyositis and pulmonary fibrosis. *Clin Rheumatol* 2000;19:484-5.
29. Caproni M, Cardinali C, Parodi A, Giomi B, Papini M, Vaccaro M. Amyopathic dermatomyositis: a review by the Italian Group of Immunodermatology. *Arch Dermatol* 2002;138:23-7.
30. Chen YJ, Wu CY, Shen JL. Predicting factors of malignancy in dermatomyositis and polymyositis: a case-control study. *Br J Dermatol* 2001;144:825-31.
31. Hill CL, Zhang Y, Sigurgeirsson B, Pukkala E, Mellemkjaer L, Airio A, et al. Frequency of specific cancer types in dermatomyositis and polymyositis: a population-based study. *Lancet* 2001;357:96-100.
32. Hengstman G, Van Engelen B, Vree Egberts W. Myositis-specific autoantibodies: overview and recent developments. *Curr Opin Rheumatol* 2001;13:476-82.
33. Kajihara M, Kuwana M, Tokuda H, Yamane K, Kub M, Hirata M, et al. Myositis and interstitial lung disease associated with autoantibody to a transfer RNA-related protein Wa. *J Rheumatol* 2000;27:2707-10.
34. Casciola-Rosen LA, Pluta AF, Plotz PH, Cox AE, Morris S, Wigley FM, et al. The DNA mismatch repair enzyme PMS1 is a myositis-specific autoantigen. *Arthritis Rheum* 2001;44:389-96.
35. Amerio P, Girardelli CR, Proietto G, Forleo P, Cerritelli L, Feliciani C. Usefulness of erythrocyte sedimentation rate as tumor marker in cancer associated dermatomyositis. *Eur J Dermatol* 2002;12:165-9.
36. Jorizzo JL. Dermatomyositis: practical aspects. *Arch Dermatol* 2002;138:114-6.
37. Ghate J, Katsambas A, Augerinou G, Jorizzo J. A therapeutic update on dermatomyositis/polymyositis. *Int J Dermatol* 2000;39:81-7.
38. Dalakas M, Hohfeld R. Polymyositis and dermatomyositis. *Lancet* 2003;362:971-82.
39. Schnabel A, Reuter M, Gross WL. Intravenous pulse cyclophosphamide in the treatment of interstitial lung disease due to collagen vascular disease. *Arthritis Rheum* 1998;41:1215-20.
40. Oddis C. Current approach to the treatment of polymyositis and dermatomyositis. *Curr Opin Rheumatol* 2000;12:492-7.
41. Vencovsky J, Jarosova K, Machacek S, Studynkova J, Kafkova J, Bartunkova J, et al. Cyclosporine A versus methotrexate in the treatment of polymyositis and dermatomyositis. *Scand J Rheumatol* 2000;29:95-102.
42. Dalakas MC, Illa I, Dambrosia JM, Soveidan SA, Stein DP, Otero C, et al. A controlled trial of high-dose intravenous immune globulin infusions as treatment for Dermatomyositis. *N Engl J Med* 1993;329:1993-2000.
43. Peake MF, Perkins P, Elston DM, Older SA, Vinson RP. Cutaneous ulcers of refractory adult dermatomyositis responsive to intravenous immunoglobulin. *Cutis* 1998;62:89-93.
44. Cherin P, Pelletier S, Teixeira A, Laforet P, Genereau T, Simon A, et al. Results and long-term follow-up of intravenous immunoglobulin infusions in chronic refractory polymyositis: An open study with thirty-five adult patients. *Arthritis Rheum* 2002;46:467-74.
45. Chaudhry V, Comblath DR, Griffin JW, O'Brien R, Drachman DB. Mycophenolate mofetil a safe and promising immunosuppressant in neuromuscular diseases. *Neurology* 2001;56:94-6.
46. Kasteler JS, Callen JP. Low-dose methotrexate administered weekly is an effective corticosteroid-sparing agent for the treatment of the cutaneous manifestations of dermatomyositis. *J Am Acad Dermatol* 1997;36:67-71.
47. Gelber AC, Noursari HC, Wigley FM. Mycophenolate mofetil in the treatment of severe skin manifestations of DM: a series of 4 cases. *J Rheumatol* 2000;27:1542-5.
48. Cohen JB. Cutaneous involvement of dermatomyositis can respond to dapsone therapy. *Int J Dermatol* 2002;41:182-4.
49. Ichiki Y, Akiyama T, Shimozawa N, Suzuki Y, Kondo N, Kitajima Y. An extremely severe case of cutaneous calcinosis with juvenile dermatomyositis, and successful treatment with diltiazem. *Br J Dermatol* 2001;144: 894-7.
50. Oddis CV, Scrurba FC, Elmagd KA, Starzl TE. Tacrolimus in refractory polymyositis with interstitial lung disease. *Lancet* 1999;353:1762-3.
51. Maugars YM, Berthelot JM, Abbas AA, Mussini JM, Nguyen JM, Prost AM. Long term prognosis of 69 patients with dermatomyositis or polymyositis. *Clin Exp Rheumatol* 1996;14:263-74.
52. Sultan SM, Ioannou Y, Moss K, Isenberg DA. Outcome in patients with idiopathic inflammatory myositis: morbidity and mortality. *Rheumatology* 2002;41:22-6.
53. Marie I, Hachulla E, Hatron PY, Hellot MF, Levesque H, Devulder B, et al. Polymyositis and dermatomyositis: short term and long term outcome and predictive factors of prognosis. *J Rheumatol* 2001;28:2230-37.