

Dermatomiositis amiopática y cáncer: en busca de un marcador específico

HURTADO GARCÍA R¹, MARTÍN GUILLÉN S¹, ALVAREZ DE CIENFUEGOS RODRÍGUEZ A²

¹Servicio de Medicina Interna. Hospital Vega Baja. Orihuela (Alicante)

²Sección de Reumatología. Hospital Vega Baja. Orihuela (Alicante)

Correspondencia: Dr. Roberto Hurtado García - Servicio de Medicina Interna - Hospital Vega Baja - Almoradi, s/n - 03314 San Bartolomé - Orihuela (Alicante)

✉ robeltx2@hotmail.com

Sr. Editor:

La dermatomiositis amiopática (DMA) es una variante de la dermatomiositis (DM), caracterizada por presentar manifestaciones cutáneas sin clínica de afectación muscular. Tanto la forma clásica de DM como la DMA se han vinculado a la presencia de neoplasia oculta, sin embargo, no se ha establecido la estrategia más adecuada para el cribado de la misma. Determinados marcadores, como la enfermedad intersticial pulmonar o la presencia de anticuerpos antisintetasa, se han asociado negativamente al riesgo de neoplasia¹.

La DMA o dermatomiositis *sine miositis*, fue descrita a finales de los años 70 para definir un subtipo de DM que cursa sin afectación muscular inicial. En este caso, la afectación muscular se retrasa durante un largo periodo, al menos 6 meses. La falta de debilidad muscular, la ausencia de signos radiológicos y de laboratorio de miositis, a pesar de hallazgos cutáneos compatibles con la misma, son los puntos clave del diagnóstico. No obstante se ha observado en el estudio histopatológico de algunos pacientes con DMA, la pérdida de capilares en las unidades microvasculares, junto con el depósito del complejo de ataque de membrana C5b9. También se ha descrito en algunos casos alteraciones en la resonancia magnética, con un aumento en la señal de los músculos en secuencias potenciadas en T2 con supresión grasa².

Entre el 26 y el 70% de los casos de desarrollo de neoplasias ocurre durante

el primer año tras el diagnóstico de miositis. Sin embargo, diversos estudios han demostrado que el riesgo es más alto en los 3 primeros, pero continúa incluso a los 5 años del diagnóstico, no pudiéndose descartar que el riesgo tardío de neoplasia sea ocasionado por el efecto a largo plazo de inmunosupresores.

En el caso de la DMA, el cáncer de mama es el tipo más común a diferencia de la DM³ que sería el cáncer de pulmón, el que se asocia con más frecuencia.

Se han sugerido numerosos factores de riesgo clínicos de asociación con neoplasia en la DM⁴, entre ellos: la edad mayor de 50 años, el sexo masculino en asiáticos, la existencia de necrosis y/o vasculitis cutánea, el inicio brusco del cuadro, la presencia de eritema periungueal, un cuadro clínico florido o síntomas constitucionales y la refractariedad al tratamiento. Siendo la edad mayor de 50 años el factor de riesgo clínico más ampliamente demostrado en la DMA.

Los autoantígenos de miositis comprenden las aminoacil-ARNt sintetasa, el complejo de proteína helicasa/histona desacetilasa Mi-2 y la ribonucleoproteína de partículas de reconocimiento de señales (SRP), junto con nuevas dianas tales como TIF1- γ , MDA5, NXP2, SAE y HMGCR. Estudios recientes sugieren que los autoantígenos provocan una respuesta inmune específica de antígeno de células B en los músculos. Curiosamente, se demostró una mayor expresión de Jo-1 y Mi-2 en la regeneración de fibras en biopsias musculares de pacientes con PM y DM en comparación con la pobla-

ción sana. Se observó una regulación positiva del autoantígeno de la miositis en los tejidos neoplásicos, que podría representar un posible vínculo entre el cáncer y la autoinmunidad en la miositis⁵.

Se ha estudiado la relación entre la existencia de cáncer y la presencia de autoanticuerpos NPX2 en pacientes con DM⁶, sugiriéndose la posibilidad de que exista correlación entre este anticuerpo, la existencia de neoplasia y la miositis, ya que el NXP2 está correlacionado con la activación y la localización del gen supresor del tumor p53. En una serie de pacientes con miopatías inflamatorias idiopáticas, el 37,5% de los pacientes con positividad para autoanticuerpos NXP2 presentó algún tipo de neoplasia, la mayoría en estadio avanzado⁷. Sin embargo en otros estudios, no se asoció de forma relevante a cáncer pero sí a enfermedad pulmonar intersticial⁸. En una revisión reciente de 88 pacientes con DMA se encontró que al igual que los pacientes con DM, los pacientes con DMA tienen un riesgo de neoplasia en torno al 14-28%, siendo el anticuerpo más asociado el anti-p155 (TIF1 γ) y la localización más frecuente en mujeres los tumores genitourinarios, respiratorios y de mama, si bien puede existir variación étnica. El anticuerpo anti-MJ/NXP2 se ha descrito principalmente en pacientes con dermatomiositis juvenil, y en el 17% de pacientes con dermatomiositis/polimiositis de una serie de pacientes italianos⁹ en la que no se replicó el riesgo de neoplasia descrito en pacientes Japoneses⁶.

La aplicación clínica de este nuevo marcador (anti-MJ/NXP2) requiere su confirmación mediante estudios más amplios y con un seguimiento prospectivo ya que la mayoría de las referencias que hemos encontrado son basadas en población pediátrica, por lo que por edad, riesgo de neoplasia y características propias, no es comparable con la población adulta.

La definición más estricta de biomarcador¹⁰ incluye su capacidad para influir o predecir el pronóstico de la enfermedad, así como los efectos en el tratamiento o las intervenciones, lo que no queda claro en el caso de anti-NXP2 con la información disponible hasta el momento.

Otro anticuerpo que se ha asociado con riesgo de cáncer en pacientes con miopatía necrotizante inmunomediada son los ac antiHMGCR; entre el 13 y el 36% de los pacientes con positividad para dicho anticuerpo tienen una neoplasia asociada¹¹.

Actualmente se recomienda presentar una actitud vigilante ante la posibilidad de neoplasia asociada a DMA, por lo que se debe realizar una supervisión estricta anual, en busca de neoplasias al menos los primeros 3-4 años tras el inicio de la miositis¹². El cribado de neo-

plasia debería incluir como mínimo una exploración clínica meticulosa, análisis sanguíneos rutinarios, radiografía de tórax, palpación prostática, sangre oculta en heces, mamografía y exploración ginecológica. En los últimos años, el 18F-FDG PET/TC se está utilizando con mayor frecuencia para la valoración de la actividad de la miositis y para la detección de neoplasias ocultas en pacientes con DM. Selva-O'Callaghan et al.¹³ en su estudio de 55 pacientes con miositis concluyeron que la utilidad del PET/TC es comparable al cribado convencional en la detección de neoplasia oculta.

BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Love LA, Leff RL, Fraser DD, Targodd IN, Dalakas M, Plotz PH, et al. A new approach to the classification of idiopathic inflammatory myopathy: Myositis-specific autoantibodies define useful homogeneous patient groups. *Medicine (Baltimore)*. 1991;70:360-74.
- 2.- Bailey E, Fiorentino D. Amyopathic Dermatomyositis: definitions, diagnosis, and management. *Curr Rheumatol Rep*. 2014;16:465.
- 3.- Ceribelli A, Fredi M, Taraborelli M, et al. Anti-NXP-2 autoantibody specificity in a cohort of adult Italian patients with polymyositis and dermatomyositis. *Arthritis Res Ther*. 2012;14:R97.
- 4.- Udkoff J, Cohen PR. Amyopathic dermatomyositis: A concise review of manifestations and associated malignancies. *Am J Clin Dermatol*. 2016 Oct;17(5):509-518.
- 5.- Fardet L, Dupuy A, Gain M, Kettaneh A, et al. Factors associated with underlying malignancy in retrospective cohort of 121 patients with dermatomyositis. *Medicine*. 2009;88:91-97.
- 6.- Ichimura Y, Matsushita T, Hamaguchi Y, Kenzo K, Hasegawa M, Tanino Y, et al. Anti-NXP2 autoantibodies in adult patients with idiopathic inflammatory myopathies: possible association with malignancy. *Ann Rheum Dis*. 2012;71:710-713.
- 7.- Espada G, Maldonado Cocco JA, Fertig N, Oddis CV. Clinical and serologic characterization of an Argentine pediatric myositis cohort: identification of a novel autoantibody (anti-MJ) to a 142-kDa protein. *J Rheumatol*. 2009 Nov;36(11):2547-51.
- 8.- Betteridge Z, Gunawardena H, Chinoy H, et al. Clinical associations of anti-p140 autoantibodies in adult myositis. *Ann Rheum Dis*. 2010;69(Supple 3):127.
- 9.- Ghirardello A, Bassi N, Palma L. Autoantibodies in polymyositis and dermatomyositis. *Curr Rheumatol Rep*. 2013;15:335.
- 10.- Strimbu K, Tavel JA. What are biomarkers? *Curr Opin HIV AIDS*. 2010;5:463-66.
- 11.- Aussy A, Boyer O, Cordel N. Dermatomyositis and Immune-mediated necrotizing myopathies: a window on autoimmunity and cancer. *Front Immunol*. 2017;8:992.
- 12.- Hill CI, Zhang Y, Sigurgeirsson B, Pukkale E, Malmkjaer L, Airio A, et al. Frequency of specific cancer types in dermatomyositis and polymyositis: A population-based study. *Lancet*. 2001;357:96-100.
- 13.- Selva-O'Callaghan A, Grau JM, Gámez-Cenzano C, Vidaller-Palacin A, Martínez-Gómez X, Trallero-Araguás E, et al. Conventional cancer screening versus PET/CT in dermatomyositis/polymyositis. *Am J Med*. 2010; 123:558-62.