



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO  
FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO  
INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS  
Y NUTRICIÓN SALVADOR ZUBIRÁN  
SECRETARÍA DE SALUD

ASOCIACIÓN ENTRE DERMATOMIOSITIS Y  
CÁNCER: UNA SERIE DE CASOS EN POBLACIÓN  
MEXICANA

TRABAJO DE TESIS QUE PARA OBTENER EL  
DIPLOMA DE ESPECIALISTA EN  
MEDICINA INTERNA

PRESENTA EL:  
DR. RAÚL HERNÁN MEDINA CAMPOS

TUTOR DE TESIS:  
DR. IVÁN PÉREZ DÍAZ



MÉXICO, D.F.

AGOSTO 2010



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

## **Firmas de Autorización**

---

Dr. Luis F. Uscanga Domínguez  
Jefe de Enseñanza

---

Dr. Alfonso Gulías Herrero  
Tutor del Curso de Especialización en Medicina Interna

---

Dr. Iván Pérez Díaz  
Tutor de Tesis

*A mis padres, por darme la vida, el ejemplo y las alas*

*A Alicia, dondequiera que estés, y Loncho,  
por su infinito cariño*

*A toda mi familia, por creer y apoyarme*

## CONTENIDO

I.	Justificación	5
II.	Objetivos	6
III.	Marco Teórico	7
	A.    Introducción	7
	B.    Epidemiología	9
	C.    Manifestaciones y diagnóstico	11
	D.    Criterios de clasificación	25
	E.    Patogénesis	26
	F.    Tratamiento	31
	G.    Pronóstico	35
	H.    Asociación con malignidad	37
IV.	Material y Método	50
V.	Resultados	52
VI.	Análisis y Discusión	59
VII.	Conclusiones	64
VIII.	Bibliografía	65

## I. JUSTIFICACIÓN

La asociación entre dermatomiositis y cáncer ha sido descrita desde principios del siglo XX, y posteriormente confirmada por diversos estudios poblacionales y de cohorte en las últimas 3 décadas. Actualmente parece no haber duda de que la dermatomiositis se asocia a un riesgo aumentado de cáncer, aunque los factores que contribuyen para que esto suceda aún no están del todo dilucidados. Los cánceres más frecuentemente asociados a dermatomiositis muestran variación de acuerdo a la población estudiada. En población mexicana la incidencia de cáncer entre pacientes con dermatomiositis no ha sido reportada, ni se han descrito las neoplasias malignas que más frecuentemente participan en esta asociación.

Siendo el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán un centro de referencia para pacientes con enfermedades reumatológicas en México, incluyendo miopatías inflamatorias, presenta una oportunidad única para explorar la asociación entre dermatomiositis y cáncer en una muestra de población mexicana. Se decidió hacer una revisión de la experiencia del instituto en los últimos 10 años en el tema, y reportar la casuística de neoplasias malignas asociadas a dermatomiositis, así como las características clínicas de los pacientes con ambas enfermedades.

Dado que la dermatomiositis constituye un reto diagnóstico que exige la visión integral del paciente, su estudio minucioso, una alta sospecha diagnóstica y la integración precisa de conocimientos por parte del médico, resulta fundamental conocer los aspectos más relevantes de esta entidad, con especial énfasis en su asociación a una neoplasia maligna subyacente. En estos casos, el diagnóstico temprano y la referencia oportuna pueden hacer una diferencia en el pronóstico. Por esta razón se presenta este trabajo como tesis para obtener el título de especialista en medicina interna.

## **II. OBJETIVO**

Describir las neoplasias malignas asociadas a dermatomiositis en una serie de pacientes mexicanos atendidos en una institución de tercer nivel, así como sus características clínicas, supervivencia y causas de muerte.

### III. MARCO TEÓRICO

#### A. INTRODUCCIÓN

Las miopatías inflamatorias idiopáticas constituyen un grupo de enfermedades relativamente poco frecuentes, de naturaleza autoinmune, cuya característica principal es la inflamación del músculo estriado voluntario, mediada por mecanismos tanto celulares como humorales no del todo dilucidados, y que se manifiestan clínicamente por debilidad muscular, típicamente simétrica, progresiva y, en ausencia de tratamiento, incapacitante.

Si bien existen reportes de pacientes miopatías inflamatorias en la literatura médica desde mediados del siglo XIX <sup>(1)</sup>, no fue sino hasta la segunda mitad del siglo XX cuando el conocimiento sobre estas enfermedades se expandió. La primera clasificación de las miopatías inflamatorias fue publicada en 1975 en un artículo clásico de Bohan y Peter que continúa siendo referencia obligada en todas las revisiones sobre el tema y es, hasta la fecha, el sistema de clasificación vigente con fines clínicos y de investigación, a pesar de que la mayor parte de los autores reconocen importantes deficiencias en este sistema. <sup>(2)</sup> <sup>(3)</sup> Se han propuesto nuevos esquemas de clasificación que incluyan el enorme bagaje de conocimientos adquiridos en los últimos años, especialmente en materia de cambios histopatológicos, perfiles inmunológicos y variantes clínicas atípicas, pero hasta ahora ninguna de estas clasificaciones ha validada formalmente ni aceptada en forma universal.

En la actualidad se reconocen varias entidades clínicas dentro de la categoría de miopatías inflamatorias, que se presentan en la Tabla 1. <sup>(4)</sup> <sup>(5)</sup>

La dermatomiositis es la más común de las miopatías inflamatorias, y su característica clínica distintiva es la presencia de manifestaciones cutáneas que acompañan a la debilidad muscular. Estos signos cutáneos son, en su mayoría, sumamente específicos de la enfermedad, aunque en los últimos años se ha reconocido que pueden estar ausentes en una minoría de los casos. <sup>(4)</sup>



Las miopatías inflamatorias, especialmente la dermatomiositis y la polimiositis, pueden encontrarse asociadas o superpuestas a otras enfermedades del tejido conectivo. Aunque estas definiciones no están aceptadas universalmente, en general el término de asociación se refiere a los casos en que las dos enfermedades están presentes inequívocamente (por ejemplo, se cumplen los criterios diagnósticos de ambas), mientras que el término de sobreposición se reserva para casos en los que hay manifestaciones de una y otra enfermedad pero no se cumplen criterios para ninguna de ellas. Así es como se utilizarán estos términos en el resto de este trabajo.

---

**Tabla 1. Clasificación de las miopatías inflamatorias idiopáticas**

---

Polimiositis

Dermatomiositis

Dermatomiositis juvenil

Polimiositis/dermatomiositis asociada a neoplasia maligna

Polimiositis/dermatomiositis asociada o superpuesta a otra enfermedad del tejido conectivo

Miositis por cuerpos de inclusión

Otras miositis: focal, proliferativa, orbitaria, eosinofílica y granulomatosa

---

Por otro lado, se ha observado una asociación entre miopatías inflamatorias y cáncer. De hecho, la sugerencia de que en algunos casos la asociación podría ser más que casual ha estado presente en el ambiente académico desde hace varias décadas. Sin embargo, no fue hasta en los últimos que se publicaron estudios epidemiológicos sólidos que demostraran la asociación entre cáncer y miopatías inflamatorias, específicamente dermatomiositis y polimiositis. Actualmente no hay duda de que el riesgo de cáncer está elevado en dermatomiositis, y probablemente también en polimiositis <sup>(6)</sup>. La asociación entre cáncer y otras miopatías inflamatorias distintas de dermatomiositis y polimiositis no ha sido apropiadamente estudiada debido a la baja incidencia de aquellas enfermedades.

El pronóstico de las miopatías inflamatorias ha mejorado significativamente desde que fueron descritas por primera vez. Esto es especialmente cierto para la dermatomiositis y la polimiositis, sin duda como resultado del cúmulo de conocimientos adquiridos sobre

los procesos patogénicos, la mayor sospecha diagnóstica y la institución de tratamientos eficaces que incluyen no sólo terapéutica farmacológica sino también programas de rehabilitación.

El presente trabajo pretende describir las neoplasias malignas asociadas a dermatomiositis y las características clínicas pertinentes de los pacientes en una serie de casos atendidos en los últimos 10 años en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán. A modo de marco teórico que permita contextualizar los resultados, se presentará en los siguientes apartados una revisión sobre la epidemiología, patogénesis, manifestaciones clínicas, diagnóstico, tratamiento y pronóstico de la dermatomiositis, y se hará un énfasis especial en la asociación entre dermatomiositis y cáncer.

A modo de aclaración cabe señalar que el interés específico de este trabajo es la asociación entre dermatomiositis y cáncer, por lo que la revisión teórica girará en torno a la dermatomiositis exclusivamente, y sólo se hará referencia a otras miopatías inflamatorias cuando sea necesario con fines comparativos.

## **B. EPIDEMIOLOGÍA**

Los estudios que pretenden establecer la epidemiología de las enfermedades del tejido conectivo, incluidas las miopatías inflamatorias, se enfrentan a una serie de problemas operacionales y de definición. Específicamente, los resultados pueden variar de acuerdo a la población estudiada, el tiempo de seguimiento y los criterios de clasificación utilizados. En el caso de las miopatías inflamatorias estos problemas son aún más evidentes debido a la baja frecuencia con la que se presentan y la falta de criterios de clasificación actualizados, por lo que las cifras de incidencia y prevalencia son estimaciones extrapoladas a partir de estudios pequeños o en poblaciones específicas.<sup>(7)</sup>

Un problema particular que presentan las miopatías inflamatorias cuando se intenta estudiar su epidemiología es que los criterios de clasificación de Bohan y Peter no contemplaban a la miopatía por cuerpos de inclusión ni otras menos frecuentes, por lo

que los estimados de incidencia y prevalencia suelen reportarse para las miopatías inflamatorias en general, mientras que los datos precisos pertinentes a cada entidad por separado se desconocen. El rango de incidencia reportado para miopatías inflamatorias en general es de 0.6 a 8.4 casos por millón de habitantes anualmente. <sup>(5)</sup> Para dermatomiositis y polimiositis combinadas, se ha reportado una incidencia estimada de 1 a 10 casos por millón de habitantes, y prevalencia de 10 a 60 casos por millón de habitantes. <sup>(6)</sup>

La dermatomiositis es sin duda la más frecuente de las miopatías inflamatorias. Predomina en el sexo femenino, con una relación mujer:hombre de entre 1.5:1 y 2:1. La preponderancia en el sexo femenino es más notable entre los casos de dermatomiositis asociada o en sobreposición a otra enfermedad del tejido conectivo, mientras que la disparidad de la afección por géneros es menos notoria entre los pacientes con dermatomiositis asociada a malignidad <sup>(8)</sup>. No obstante, como se discutirá más adelante, en la literatura existen reportes contradictorios al respecto de esta última afirmación.

Todos los grupos de edad pueden ser afectados por dermatomiositis. Cuando afecta a menores de 15 años de edad, se le conoce como dermatomiositis juvenil y exhibe características clínicas distintivas que la clasifican como una entidad separada. Para la dermatomiositis del adulto la edad de presentación más frecuente es entre los 45 y los 54 años. El grupo de edad entre los 15 y 24 años es el menos afectado. En los mayores de 50 años la miopatía inflamatoria más frecuente es, empero, la miopatía por cuerpos de inclusión. <sup>(8)</sup> De cualquier modo, la población geriátrica no está exenta de dermatomiositis, y en la serie que se presenta en este trabajo el paciente de mayor edad tenía 72 años al momento del diagnóstico.

Siendo la dermatomiositis la más frecuente de las miopatías inflamatorias en general (excepto en mayores de 50 años), es probable que los estudios que reportan la epidemiología de este grupo de enfermedades en conjunto reflejen en mayor medida la epidemiología de la dermatomiositis. Así, un reporte de incidencia de miopatías inflamatorias en general indica que el grupo de edad más afectado está entre los 55 y 64 años, con 38.3 casos por millón de habitantes por año, seguido del grupo entre 35 y 44 años, con 18.7 casos por millón de habitantes por año. <sup>(9)</sup> Es razonable pensar que el grupo de 55 a 64 años reporte una incidencia tan alta porque combina la

dermatomiositis y la miopatía por cuerpos de inclusión, que a la sazón es la miopatía inflamatoria más frecuente en mayores de 50 años.

Algunos autores han reportado un aumento en la incidencia de miopatías inflamatorias en general a lo largo de los años, especialmente al comparar los periodos 1950-1970 y 1971-1990. Esto probablemente sea consecuencia de la difusión sobre el conocimiento de la enfermedad, el aumento en la sospecha y la mayor precisión diagnóstica, más que de un verdadero aumento en la frecuencia de estas enfermedades. <sup>(9)</sup>

Existen pocos reportes que documenten la relación entre dermatomiositis y distintos grupos étnicos. La polimiositis y la dermatomiositis asociadas o superpuestas a otras enfermedades del tejido conectivo ocurren más frecuentemente en mujeres afroamericanas, mientras que la dermatomiositis como entidad aislada parece ser más común en mujeres caucásicas. <sup>(8)</sup> Otros reportes que combinan las frecuencias de dermatomiositis y polimiositis mencionan incidencias de 4.6-11.4 casos por millón de habitantes en hombres de raza negra y 10.8-17.1 en mujeres de raza negra, comparados contra 2.9-3.7 en hombres de raza caucásica y 2.7-6.1 en hombres de raza caucásica. Otras poblaciones han sido menos estudiadas. En judíos occidentales se reportó incidencia de 2.17 por millón de habitantes para hombres y 3.49 para mujeres, mientras que en judíos no occidentales la incidencia reportada es 0.89 para hombres y 2.03 para mujeres. Por lo que respecta a población asiática, en Singapur fue reportada una incidencia de 7.7 casos por millón de habitantes, y en Japón una prevalencia de 2.4 casos por millón de habitantes. <sup>(9)</sup> De cualquier manera, en todos estos reportes se aprecia la predilección de la enfermedad por el sexo femenino. No se encontró en la literatura algún reporte de incidencia o prevalencia de dermatomiositis en población mexicana.

### **C. MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO**

Las dos manifestaciones clínicas típicas de la dermatomiositis son la debilidad muscular y signos cutáneos específicos, que se presentan en combinación en más del 90% de los casos. Sin embargo, cada vez con mayor frecuencia se reconoce en la literatura que

la dermatomiositis podría constituir en realidad un espectro en cuyos extremos están la afección exclusivamente muscular y la afección exclusivamente cutánea. <sup>(4)</sup> Adicionalmente en algunos casos se observan manifestaciones extramusculares y extracutáneas asociadas.

### **Debilidad muscular**

La debilidad de la dermatomiositis suele presentarse en forma insidiosa a lo largo de semanas o meses, aunque en raros casos la presentación es más aguda. La fuerza se ve disminuida inicialmente en grupos musculares proximales, y por lo general en forma simétrica. Típicamente los pacientes refieren dificultad para actividades diarias que involucran estos grupos musculares, por ejemplo: levantarse de una silla, subir escalones (por involucro de músculos de la cintura pélvica), levantar objetos o peinarse el cabello (por involucro de músculos de la cintura escapular). En etapas tardías de la enfermedad, los músculos distales pueden verse afectados, de modo que los pacientes referirán debilidad para actividades como abrir un frasco o sostener un objeto con las manos. Contrario a una creencia común, las mialgias no son la norma en esta enfermedad, y se presentan en alrededor de 30% de los pacientes. <sup>(6)</sup>

La musculatura facial suele ser respetada, y los músculos extraoculares permanecen siempre intactos. La afección de los músculos del tercio superior del esófago que participan en la fase voluntaria de la deglución puede dar origen a disfagia, y el compromiso de los músculos respiratorios puede producir disnea y, eventualmente, falla respiratoria. Tanto la disfagia como la disnea y la falla respiratoria suelen presentarse en etapas avanzadas de la enfermedad, o más tempranamente en casos con comportamiento agresivo. De manera similar, los reflejos de estiramiento muscular son normales hasta fases tardías en la que se ha producido importante atrofia muscular. <sup>(8)</sup>

### **Manifestaciones cutáneas**

Las manifestaciones cutáneas de la dermatomiositis son sumamente específicas de la enfermedad y son consideradas por algunos como patognomónicas. A pesar de que sólo 70% de los pacientes presentan estas manifestaciones cutáneas, algunos autores

las consideran tan específicas que han propuesto que su hallazgo en presencia de debilidad muscular debería bastar para hacer el diagnóstico de dermatomiositis, e incluso han propuesto que el hallazgo de lesiones cutáneas específicas de dermatomiositis debería ser suficiente para establecer un diagnóstico presuntivo de dermatomiositis amiopática.<sup>(4)</sup> El debate sobre la validez del término de dermatomiositis amiopática continúa a la fecha y será discutido brevemente más adelante.

Las manifestaciones cutáneas suelen preceder a la debilidad muscular o presentarse en forma concurrente. La lesión cutánea más notoria es un eritema macular violáceo de distribución simétrica, que con el tiempo progresa con poiquilodermia e induración. La localización más típica de este eritema es periorbitaria, donde se acompaña de edema palpebral y se denomina halo en heliotropo, que se observa en 30-60% de los casos. Otras distribuciones frecuentes del eritema son los hombros y la parte superior del tórax posterior (esta distribución se conoce como signo del chal), la cara, el cuello, el tórax anterior, las rodillas, los codos y los maléolos. La exposición al sol puede exacerbar el eritema. En algunos casos hay prurito concomitante.<sup>(6)</sup>

Otro dato considerado patognomónico de dermatomiositis son las pápulas de Gottron, y su variante crónica, el signo de Gottron. Las pápulas de Gottron son pápulas violáceas distribuidas sobre el dorso de las articulaciones metacarpofalángicas, y ocasionalmente también de las interfalángicas proximales, pero nunca sobre las falanges. Con el paso del tiempo, las pápulas tienden a desaparecer, dejando lesiones residuales de aspecto poiquilodérmico, brillantes y con fina escama, que se conocen como signo de Gottron. Las telangiectasias periungueales también han sido descritas como signos específicos de dermatomiositis.<sup>(6) (8)</sup>

Bajo el término de “manos de mecánico” se designa a una serie de cambios que aparecen predominantemente en las superficies laterales y palmares de los dedos de las manos, consistente en hiperqueratosis, hiperpigmentación y fisuras superficiales horizontales, que le dan a las manos un aspecto áspero al que hace referencia el nombre. Éste también se considera un signo específico de dermatomiositis.<sup>(8)</sup>

Con base en su experiencia personal, un autor ha propuesto el “signo de la funda de pistola” para denominar la distribución del eritema violáceo típico de la dermatomiositis sobre los glúteos y la cara lateral del muslo, por arriba y por debajo del trocánter mayor,

simulando el área cubierta por una funda de pistola. Según el autor, esta distribución ocurre frecuentemente en pacientes con dermatomiositis y como peculiaridad exhibe en la mayoría de los casos un aspecto semejante al *livedo reticularis*.<sup>(4)</sup>

Las calcificaciones subcutáneas son un hallazgo más frecuente en la dermatomiositis juvenil (30-60% de los casos) que en la del adulto (10%), aunque han sido descritas en ambas variantes. No son exclusivas de estas enfermedades, ya que también se observan en otras enfermedades del tejido conectivo y en otras enfermedades cutáneas y sistémicas.<sup>(8)</sup>

Otros hallazgos cutáneos menos frecuentes y no específicos de dermatomiositis incluyen fotosensibilidad, edema facial, ictiosis adquirida, vasculitis cutánea, paniculitis, perforación del septum nasal, eritrodermia, liquen plano, erupciones vesiculosas o bulosas, mucinosis palmar, lesiones similares a pitiriasis rubra pilaris, y lipodistrofia. En dermatomiositis juvenil se han descrito raramente telangiectasias gingivales y anasarca, pero no en la enfermedad del adulto.<sup>(4) (8)</sup>

No existe correlación entre la gravedad de las manifestaciones cutáneas y la debilidad muscular, pudiendo cada una presentar exacerbaciones y remisiones independientes entre sí.<sup>(8)</sup> La Tabla 2 resume las manifestaciones cutáneas de la dermatomiositis.

<b>Tabla 2. Manifestaciones cutáneas de la dermatomiositis</b>	
<b>Específicas</b>	Eritema violáceo simétrico
	Halo en heliotropo
	Signo del chal
	Pápulas de Gottron
	Signo de Gottron
	Manos de mecánico
	Telangiectasias periungueales
<b>No específicas</b>	Calcificaciones subcutáneas
	Fotosensibilidad
	Edema facial
	Vasculitis cutánea
	Paniculitis
	Eritrodermia
	Liquen plano
Otras	

### Otras manifestaciones clínicas

Múltiples manifestaciones extramusculares y extracutáneas han sido reportadas en dermatomiositis. <sup>(6)</sup> <sup>(8)</sup> Las más importantes se resumen en la Tabla 3. Estas manifestaciones son más comunes en la forma juvenil, pero también han sido descritas en la variedad del adulto.

**Tabla 3. Manifestaciones sistémicas (extracutáneas y extramusculares) de la dermatomiositis**

<b>Pulmonares</b>	Enfermedad pulmonar intersticial Derrame pleural Hipertensión pulmonar Proteinosis alveolar
<b>Cardíacas</b>	Trastornos de la conducción Taquiarritmias Taquicardia sinusal persistente Miocarditis Derrame pericárdico Pericarditis
<b>Digestivas</b>	Reflujo gastroesofágico Retraso en el vaciamiento gástrico Disminución de la motilidad intestinal Incontinencia fecal
<b>Oculares</b>	Edema conjuntival Iritis Atrofia del nervio óptico Pseudopoliposis conjuntival
<b>Articulares</b>	Artritis simétrica no erosiva Contracturas articulares
<b>Otras</b>	Fiebre Malestar general Pérdida de peso Fenómeno de Raynaud

Especial atención merece la enfermedad pulmonar intersticial, que se presenta en 5 a 40% de los pacientes con dermatomiositis. Clínicamente se caracteriza por tos, disnea, estertores finos bibasales, hipoxemia y patrón restrictivo en pruebas de función pulmonar. La evolución puede aguda, subaguda o crónica, siendo la primera la más agresiva y con peor respuesta a tratamiento. Se han descrito diversos patrones histológicos, incluyendo bronquiolitis obliterante con neumonía organizada, neumonía



intersticial descamativa, daño alveolar difuso y neumonía intersticial inespecífica. La presentación de la enfermedad pulmonar intersticial suele ocurrir después de que se han presentado las manifestaciones típicas de la dermatomiositis, pero en algunos casos puede antecederlas, e incluso algunos autores proponen que puede presentarse como única manifestación del llamado síndrome anti-sintetasa, que se comenta más adelante.

Tanto para dermatomiositis como para polimiositis han sido descritas manifestaciones cardíacas. En estudios de autopsia de pacientes con miopatías inflamatorias se han descrito algunos casos de miocarditis activa al momento del fallecimiento. La falla cardíaca se presenta en 5 a 45% de los pacientes, por lo general como consecuencia de hipertensión arterial inducida por el uso de esteroides a largo plazo, pero no como complicación propia de la miopatía. Los trastornos de la conducción más frecuentemente reportados son bloqueo de fascículo anterior y bloqueo de rama derecha. <sup>(6) (10)</sup>

La artritis no es una manifestación frecuente de la dermatomiositis del adulto, en contraste con la juvenil, en la que se presenta en 20-65% de los casos. Cuando ocurre, lo hace generalmente de manera temprana y en forma de una artritis simétrica y no erosiva que afecta predominantemente rodillas, codos, articulaciones radiocarpianas e interfalángicas proximales. <sup>(4)</sup>

### **Manifestaciones bioquímicas**

La inflamación y destrucción de músculo esquelético que caracterizan a la dermatomiositis producen elevación de enzimas musculares que son fácilmente medibles en suero. Estas enzimas son la creatín-fosfocinasa (CPK o CK, por sus siglas en inglés), deshidrogenasa láctica (DHL), alanina-aminotransferasa (ALT), aspartato-aminotransferasa (AST) y aldolasa. La CK es por mucho la más sensible de las enzimas musculares, particularmente el subtipo MM, que es el más específico de músculo esquelético. No obstante, el subtipo MB también puede estar elevado, sobre todo en fases más avanzadas de la enfermedad, ya que es producido no sólo por células miocárdicas sino también por los miocitos esqueléticos en proceso de regeneración. Ahora bien, a pesar de su sensibilidad, la CK no es completamente específica de

miositis, y puede encontrarse elevada por razones distintas como el ejercicio, trauma y miopatías no inflamatorias.<sup>(8)</sup>

En un paciente determinado, sólo una o varias de las enzimas pueden encontrarse elevadas, por lo que la medición de todas ellas es recomendable durante el abordaje de un paciente con debilidad muscular. La enzima que más frecuentemente se eleva es la CK, que suele encontrarse en niveles de 50 veces o más su valor normal de referencia. Por regla general, los niveles de CK correlacionan bien con la actividad de la enfermedad, de modo que sus fluctuaciones hacia arriba o hacia abajo preceden a los periodos de exacerbación o mejoría de la debilidad muscular, respectivamente. De tal suerte los niveles de CK pueden ser utilizados como marcadores de la actividad de la enfermedad, tanto para valorar respuesta a tratamiento como para predecir falla al mismo y empeoramiento de la debilidad muscular.<sup>(6)</sup> No se ha comprobado que las otras enzimas musculares tengan la misma correlación clínica.<sup>(8)</sup>

La velocidad de sedimentación globular (VSG) y la proteína C reactiva suelen encontrarse elevadas durante los periodos de actividad de la enfermedad, pero no tienen valor diagnóstico ni utilidad clínica.<sup>(10)</sup>

### **Dermatomiositis amiopática**

El enfoque de la dermatomiositis en los últimos diez años ha cambiado como consecuencia del reconocimiento de variantes atípicas caracterizadas por poca o ninguna evidencia de inflamación muscular en presencia de signos cutáneos inequívocos de la enfermedad. Múltiples términos como dermatomiositis sin miositis, dermatomiositis amiopática, dermatomiositis hipomiopática, dermatomiositis clínicamente amiopática y dermatomiositis premiopática han cundido la literatura y creado confusión entre los autores en lo que concierne al significado y la clasificación de estas variantes de la enfermedad. El término de dermatomiositis amiopática fue acuñado en 1979, apenas 4 años después de la publicación de Bohan y Peter en la que se establecían los criterios diagnósticos de la enfermedad.<sup>(4)</sup>

Aproximadamente 10% de los pacientes con dermatomiositis presentan manifestaciones cutáneas específicas e inequívocas de la enfermedad, incluyendo los

cambios histopatológicos cutáneos propios, pero no desarrollan debilidad muscular clínicamente evidente. Con frecuencia estos pacientes presentan evidencia subclínica de afección muscular, ya sea por elevación de enzimas musculares o por algún grado de inflamación en la biopsia de músculo, pero en otro subgrupo en realidad no se encuentra ninguna evidencia de inflamación muscular. El primer escenario correspondería a dermatomiositis hipomiopática, mientras que el segundo a la forma amiopática. En otros pacientes, las manifestaciones cutáneas se presentan con meses y hasta años de anticipación a la debilidad muscular, o tiempo después, y en estos casos se han utilizado los términos de dermatomiositis premiopática y posmiopática, respectivamente. La proporción y frecuencia exacta con que cada uno de estos escenarios sucede no se conoce con precisión. <sup>(4) (8)</sup>

En un estudio de 50 pacientes consecutivos con dermatomiositis, el 56% se presentó inicialmente sólo con lesiones cutáneas, pero el 84% de éstos desarrolló debilidad muscular en los siguientes 6 meses. <sup>(11)</sup> Así, es probable que en el seguimiento la mayoría de los pacientes inicialmente clasificados como con dermatomiositis amiopática eventualmente desarrollen miopatía formal. Algunos autores consideran prudente un tiempo de vigilancia de 2 años antes de clasificar la enfermedad como amiopática. <sup>(12)</sup>

Las características clínicas y serológicas de la dermatomiositis amiopática, sus peculiaridades en el tratamiento y pronóstico escapan al objetivo del presente trabajo y no serán revisadas. La asociación de cáncer y dermatomiositis amiopática también ha sido sugerida, y se han publicado diversos reportes de casos. <sup>(13) (14) (15)</sup> No obstante, la incidencia de la enfermedad es tan baja y la ausencia de criterios formales de clasificación han impedido la realización de estudios epidemiológicos sólidos que prueben esta asociación. <sup>(6)</sup>

### **Autoanticuerpos y su utilidad clínica**

La mayoría de los pacientes con dermatomiositis (40-60%) tiene anticuerpos antinucleares positivos a títulos bajos, en general <1:160. <sup>(4) (8)</sup> Títulos más altos suelen verse en pacientes con miopatías inflamatorias asociadas o superpuestas a otras enfermedades del tejido conectivo, pero carecen de especificidad.

Actualmente se reconocen dos clases de autoanticuerpos que pueden encontrarse en pacientes con dermatomiositis y polimiositis: los anticuerpos asociados a miositis y los anticuerpos específicos de miositis. Los primeros suelen encontrarse en pacientes con sobreposición entre dermatomiositis o polimiositis y otra enfermedad del tejido conectivo, casi siempre esclerodermia. Los segundos sólo se encuentran en pacientes con dermatomiositis o polimiositis, pero no en otras enfermedades del tejido conectivo. La sensibilidad y especificidad de los autoanticuerpos hasta ahora descritos no son lo suficientemente altas como para considerarlos parte indispensable del diagnóstico. Sin embargo, resultan útiles para identificar algunos subgrupos de pacientes con características específicas que les confieren una expresión clínica y un pronóstico distintos del grueso de los pacientes con dermatomiositis y polimiositis. <sup>(16)</sup> <sup>(6)</sup>

Los anticuerpos asociados a miositis son anti-U1-RNP, anti-U3-RNP (fibrilarina), anti-PM-Scl y anti-Ku. Los cuatro han sido descritos en miositis sobrepuesta a escleroderma. <sup>(16)</sup> Se ha descrito la presencia de anti-Ku en la sobreposición entre dermatomiositis y lupus eritematoso generalizado. <sup>(8)</sup> No obstante, algunos autores no reconocen que esta sobreposición exista y consideran que estos casos podrían simplemente estar mal clasificados. <sup>(6)</sup>

Los anticuerpos específicos de miositis incluyen los anti-sintetasa, anti-SRP, anti-Mi-2, anti-p155/140, anti-p140, anti-SAE, anti-CADM-140 y anti-PMS1. <sup>(16)</sup> <sup>(17)</sup> Cada uno de estos está asociado a subgrupos clínicamente diferenciados de dermatomiositis que se resumen a continuación.

**Anticuerpos anti-sintetasa.** Estos anticuerpos constituyen el subgrupo más numeroso y frecuente entre los específicos de miositis. Se encuentran positivos en 30-40% de los pacientes con dermatomiositis. Su característica común es que están dirigidos contra las sintetasa de ARNt, un grupo de enzimas intracitoplásmicas que se encargan de unir las moléculas de ácido ribonucleico de transferencia con sus aminoácidos específicos para la síntesis de proteínas. Las distintas especificidades están dirigidas contra distintas sintetasa de ARNt de aminoácidos particulares. El más conocido y frecuente de todos es anti-Jo-1, que está dirigido contra la sintetasa de histidil-ARNt. Otros anticuerpos anti-sintetasa son anti-PL-7 (anti-sintetasa de treonil-ARNt), anti-PL-12 (alanil), anti-EJ (glicil), anti-OJ (isoleucil), anti-KS (asparaginil), anti-Ha (tirosil) y anti-

Zo (fenilalanil). Los anticuerpos anti-Jo-1 tienen una prevalencia de 20% aproximadamente entre los pacientes con síndrome anti-sintetasa, mientras que cada uno de los otros se encuentra con una frecuencia aproximada de 5%. La presencia de estos anticuerpos se asocia a alelos específicos del complejo mayor de histocompatibilidad (HLA DR3, DRw52 y DQA1). El término de síndrome anti-sintetasa se utiliza para describir las características clínicas asociadas a los anticuerpos homónimos, que incluyen dermatomiositis o polimiositis, enfermedad pulmonar intersticial, fenómeno de Raynaud, artritis simétrica no erosiva, fiebre y síndrome de túnel del carpo. Suele tener una respuesta moderada a tratamiento con esteroides y una supervivencia >65% a 5 años. <sup>(4) (6) (16)</sup>

**Anticuerpos anti-Mi-2.** Estos anticuerpos se presentan en <10% de los pacientes con dermatomiositis. Su antígeno específico es una helicasa que participa en el proceso de transcripción nuclear y que pertenece al complejo deacetilasa remodeladora de nucleosoma (NuRD). La correlación clínica de estos autoanticuerpos es una dermatomiositis con manifestaciones cutáneas clásicas pero con menor grado de debilidad muscular, que responde bien al tratamiento con esteroides. Se asocian a los alelos DRw53, DR7 y DQA1 del complejo mayor de histocompatibilidad.

**Anticuerpos anti-SRP.** Otro subgrupo clínicamente diferenciado está asociado a la presencia de anticuerpos anti-partícula de reconocimiento de señal (o anti-SRP por sus siglas en inglés, *signal recognition particle*). La partícula de reconocimiento de señal es un complejo de ribonucleoproteínas que reconoce proteínas secretorias o de anclaje a membrana y regula su translocación a través del retículo endoplásmico. Los anticuerpos anti-SRP se presentan en alrededor de 5-10% de los pacientes con dermatomiositis y polimiositis, aunque parecen ligarse más a esta última. Las características clínicas a las que se asocian incluyen miopatía grave con inicio agudo, preferentemente durante los meses de invierno, comportamiento agresivo (incluyendo disfagia) y mala respuesta al tratamiento. La prevalencia de enfermedad pulmonar intersticial en este subgrupo de pacientes es menor, pero la de manifestaciones cardiovasculares probablemente esté aumentada. En la biopsia muscular, se ha descrito necrosis endomisial y de fibras musculares con infiltrado inflamatorio mínimo o ausente. Los alelos del complejo mayor de histocompatibilidad asociados en este caso son DR5, DRw52 y DQA1. <sup>(8) (16)</sup>

**Anticuerpos anti-CADM-140.** Estos autoanticuerpos se han asociado a dermatomiositis clínicamente amiofática, y ha sido descrito únicamente en población japonesa. Recientemente se ha identificado como su antígeno a la proteína del gen asociado a diferenciación de melanoma 5 (MDA5). El interés que ha despertado este hallazgo es que MDA5 está involucrado en la respuesta inmune innata a infecciones virales, lo cual sugiere que el fenómeno ambiental precipitante de la autoinmunidad, al menos en este subgrupo de pacientes, podría ser una infección viral.<sup>(16)</sup>

**Anticuerpos anti-p155/140.** Estos autoanticuerpos fueron reportados por primera vez en 2007 por Kaji y colaboradores en población japonesa. En su trabajo original analizaron mediante inmunoprecipitación los sueros de 52 pacientes con dermatomiositis, 9 con polimiositis, 48 con lupus eritematoso generalizado, 126 con esclerosis sistémica, 18 con neumonía intersticial idiopática y 50 controles sanos. Notaron que los sueros de 7 pacientes con dermatomiositis precipitaban simultáneamente polipéptidos de 155 y 140 kDa. Ninguno de los pacientes con otras enfermedades del tejido conectivo ni de los controles sanos mostró este comportamiento. Adicionalmente en esos 7 sueros no se identificaron otros anticuerpos específicos de miositis. Posteriormente se analizaron las características clínicas de estos 7 pacientes y se les comparó con los pacientes con dermatomiositis cuyos sueros no presentaban anticuerpos anti-p155/p140, encontrando que tenían una frecuencia significativamente mayor de manifestaciones cutáneas (halo en heliotropo, pápulas de Gottron y eritema flagelado o signo del chal) y que, de manera muy interesante, la incidencia de cáncer entre estos pacientes era significativamente mayor (71% versus 11%). Por el contrario, la prevalencia de enfermedad pulmonar intersticial fue cero contra 64%. El 100% de los pacientes con anticuerpos anti-p155/140 tenían también anticuerpos anti-nucleares positivos, en contraste con sólo 53% de los demás pacientes con dermatomiositis. Este descubrimiento podría sugerir que los anticuerpos anti-p155/140 son marcadores de un subgrupo de pacientes con dermatomiositis que tienen con mayor frecuencia manifestaciones cutáneas clásicas, menos manifestaciones pulmonares y mayor riesgo de cáncer. No obstante, esta asociación clínica aún debe confirmarse en otras poblaciones de mayor tamaño. El antígeno p155/140 no ha sido identificado hasta la fecha.<sup>(16) (18)</sup>

## **Electromiografía**

El estudio de los potenciales de acción musculares y las velocidades de conducción nerviosa es una herramienta imprescindible en el diagnóstico de las miopatías inflamatorias. Su importancia radica en que permite identificar el origen de la debilidad precisamente en el músculo, y hace diagnóstico diferencial con otras enfermedades que cursan con debilidad muscular por afección de otros componentes de la unidad motora (por ejemplo: neurona motora inferior y unión neuromuscular).

Debe realizarse una electromiografía en todo paciente con debilidad muscular, incluso a pesar de tener enzimas musculares elevadas que orienten hacia un problema miopático. Aunque en muchos centros el protocolo implica hacer electromiografía bilateral, cuando se sospecha miopatía inflamatoria es recomendado hacerla sólo de un lado (pero tanto de la extremidad superior como de la inferior), de modo que el músculo contralateral pueda utilizarse para biopsia.

Los hallazgos electromiográficos que caracterizan a las miopatías se enlistan a continuación:

- Fibrilaciones espontáneas en reposo o a la inserción de la aguja.
- Descargas complejas repetitivas de alta frecuencia.
- Potenciales voluntarios consistentes en unidades motoras polifásicas de baja amplitud y corta duración.

Ninguno de estos hallazgos es específico de miopatías inflamatorias, ni mucho menos de dermatomiositis, pero cumplen con su cometido de identificar miopatía activa.<sup>(6) (10)</sup>

## **Biopsia muscular**

El estudio de mayor trascendencia en el abordaje diagnóstico de las miopatías inflamatorias es, sin lugar a dudas, la biopsia muscular. No obstante, con frecuencia es también una de las causas más frecuentes de errores diagnósticos, en buena medida por que la obtención, el procesamiento y la interpretación de la muestra requieren de personal experimentado y familiarizado con las técnicas en cada una de las partes del proceso. Así, el clínico debe saber cuál es el músculo que tiene mayor probabilidad de rendimiento diagnóstico; el cirujano debe estar familiarizado con la técnica de biopsia

abierta de músculo y la forma apropiada de envío de la muestra; el laboratorio de patología debe tener experiencia en el uso de técnicas inmunohistoquímicas específicas; y el patólogo debe tener entrenamiento especial en patología muscular. <sup>(6)</sup>  
(19)

El músculo seleccionado para biopsia debe ser uno *moderadamente* débil. Los músculos menos afectados pueden tener menor grado de inflamación, y los músculos muy débiles pueden mostrar más cambios atróficos que inflamación activa; ambas condiciones dificultan el diagnóstico. <sup>(19)</sup> Dado que la inflamación muscular puede tener una distribución en parches y no afectar homogéneamente todos los músculos, es posible recurrir a una resonancia magnética para identificar los músculos con mayor grado de inflamación activa. En una resonancia magnética, los músculos inflamados, cuyo contenido de agua es mayor debido al edema, tienen una señal hiperintensa en secuencia T2 en comparación con los músculos no inflamados. El tejido adiposo también se observa hiperintenso en esta secuencia, por lo que, para evitar confusión, puede suprimirse la señal del tejido adiposo por medio de la secuencia T2 ponderada con supresión de grasa (T2W/FS) o la secuencia con inversión recuperación de tau corta (STIR) con largo tiempo al eco. Un estudio con 9 pacientes con polimiositis y 20 con dermatomiositis que fueron sometidos a biopsia guiada por resonancia magnética demostró que las biopsias tomadas de porciones de músculo hiperintensas en secuencias T2W/FS o STIR con largo tiempo al eco, contenían significativamente mayor grado de inflamación que las biopsias tomadas de áreas de músculo que no mostraban hiperintensidad en dichas secuencias. <sup>(20)</sup> No obstante, el costo de la resonancia magnética resulta injustificado en la opinión de algunos autores, y la realización de este estudio previo a la toma de la biopsia no es una conducta universalmente aceptada. Tampoco se aconseja tomar múltiples biopsias simultáneas, y en todo caso se recomienda que la biopsia se repita en un músculo diferente en caso de que la primera no sea de utilidad diagnóstica. <sup>(8)</sup> <sup>(19)</sup>

La muestra debe someterse a congelación instantánea para cortes ultrafinos con criostato. Además de las tinciones histoquímicas habituales, deben utilizarse tinciones inmunohistoquímicas para búsqueda de antígenos clase I de antígeno mayor de histocompatibilidad (HLA-I), cuantificación de capilares (anticuerpos anti- $\alpha$ -laminina o



aglutinina I de *Ulex europaeus*), inmunofenotipificación de linfocitos T, detección de complemento, y para excluir la presencia de proteínas defectuosas del sarcolema que se asocian a distrofias musculares.

El patólogo enfoca su búsqueda en las siguientes características: cambios estructurales de las fibras musculares, incluyendo tamaño, citoarquitectura y formaciones vacuolares; alteraciones en las paredes vasculares; determinación del perfil inflamatorio, incluyendo tipos de células involucradas, localización del infiltrado (perivascular, perimisial o intersticial), y presencia o ausencia de fibras musculares necróticas; y cambios en el tejido conectivo, incluyendo proliferación y positividad para reacción de fosfatasa alcalina. La evaluación de todas estas características en conjunto permite hacer por lo general una distinción entre dermatomiositis, polimiositis y miopatía por cuerpos de inclusión, aunque la correlación clínica es esencial.

Los cambios histopatológicos propios de dermatomiositis pueden variar entre uno y otro paciente, incluso en distintas biopsias de un mismo paciente, y no siempre reflejan la gravedad clínica de la enfermedad. Tres datos se consideran patognomónicos de dermatomiositis:

- Infartos musculares.
- Atrofia perifascicular.
- Necrosis capilar con depósito en las paredes vasculares de complejo de ataque a membrana del complemento, con la consecuente pérdida de la densidad capilar.

El cambio más característico es la atrofia perifascicular, que se presenta en un arreglo de 3 ó 4 capas de fibras de pequeño tamaño, aunque en algunos casos la atrofia involucra fibras aisladas o grupos de fibras dentro de los fascículos. La pérdida de miofibrillas, que ofrece la imagen de vacuolas, es frecuente hacia los márgenes de los fascículos. También puede observarse necrosis de fibras musculares en la periferia de los fascículos o en grandes grupos al centro de un fascículo con disposición en cuña, sugerente de microinfarto. En el tejido conectivo puede encontrarse trombosis de los vasos capilares. Adicionalmente, suelen encontrarse fibras en regeneración aisladas o en grandes grupos adyacentes a las fibras necróticas.

El infiltrado inflamatorio que se observa en dermatomiositis suele encontrarse en los septos de tejido conectivo, en disposición perivascular o dentro de los fascículos. Está compuesto típicamente por linfocitos B, T, células plasmáticas y macrófagos. En las regiones perivascular y perimisial predominan los linfocitos B y T CD4<sup>+</sup>, lo cual apoya la teoría de que el daño inmunológico en dermatomiositis es mediado por mecanismos humorales que conducen a isquemia por daño vascular, como se discutirá más adelante. En la región perifascicular de las zonas con fibras dañadas suelen expresarse moléculas clase I del antígeno mayor de histocompatibilidad, así como molécula de adhesión intercelular (ICAM), molécula de adhesión celular neural (NCAM) y transductores de señal y activadores de transcripción 1 (STAT-1). En las áreas de músculo intacto por lo general no se observa expresión de HLA-I.

Como consecuencia de la necrosis capilar mediada por depósito de complejo de ataque a membrana del complemento, la densidad de vasos capilares se ve reducida en la dermatomiositis. Los capilares residuales se observan dilatados en un intento por compensar el proceso isquémico. El complejo de ataque a membrana del complemento puede ser detectado desde etapas tempranas de la enfermedad, lo que sugiere que la necrosis capilar antecede al daño muscular.

Los cambios histopatológicos propios de dermatomiositis no difieren entre los pacientes con la enfermedad aislada y los que tienen una neoplasia maligna asociada. <sup>(6) (19)</sup>

#### **D. CRITERIOS DE CLASIFICACIÓN**

A pesar de la gran cantidad de información acumulada a través de los años en torno a las miopatías inflamatorias, los criterios diagnósticos no han sido actualizados desde el trabajo original de Bohan y Peter. <sup>(2) (3)</sup> Las principales críticas para estos criterios es que son incapaces de discriminar entre polimiositis y miositis por cuerpos de inclusión, y que no contemplan a la variedad amiopática de la dermatomiositis. <sup>(6) (12)</sup> Varios autores han propuesto modificaciones a la clasificación y argumentado a favor del uso de la inmunopatología en biopsia muscular y los autoanticuerpos en el diagnóstico, así como de la inclusión de criterios para enfermedad amiopática, pero hasta ahora ningún

conjunto de criterios ha sido apropiadamente validado. <sup>(4)</sup> <sup>(8)</sup> <sup>(9)</sup> Los criterios de Bohan y Peter para dermatomiositis se muestran en la Tabla 4. A manera comparativa, en la Tabla 5 se muestran otros criterios propuestos por Mastaglia en 2002. <sup>(9)</sup>

**Tabla 4. Criterios de clasificación de Bohan y Peter para dermatomiositis (1975)**

- |    |  |
|----|--|
| 1. | Debilidad muscular proximal y simétrica, progresiva en semanas a meses |
| 2. | Evidencia de miopatía inflamatoria en biopsia muscular                 |
| 3. | Elevación de enzimas musculares séricas                                |
| 4. | Electromiografía compatible con miopatía                               |
| 5. | Manifestaciones cutáneas típicas                                       |

**Dermatomiositis definitiva:** Criterio no. 5 + otros 3 criterios

**Dermatomiositis probable:** Criterio no. 5 + otros 2 criterios

**Dermatomiositis posible:** Criterio no. 5 + otros criterio

## E. PATOGÉNESIS

La etiología precisa de la dermatomiositis y las demás miopatías inflamatorias permanece, hasta el día de hoy, indeterminada, aunque su naturaleza autoinmune es un concepto bien aceptado. Su asociación con otras enfermedades autoinmunes, la presencia de autoanticuerpos, la demostración histopatológica de citotoxicidad mediada por linfocitos T (en la polimiositis y la miositis por cuerpos de inclusión) o de daño vascular mediado por complemento (en la dermatomiositis), la respuesta a tratamiento inmunosupresor, y la posible presencia de microquimerismo maternal (en el caso específico de la dermatomiositis juvenil), son algunas de las evidencias que apuntan a la participación de autoinmunidad. <sup>(6)</sup>

El modelo multifactorial es el que mejor explica hasta ahora la génesis de estas enfermedades a partir de la predisposición inmunogenética en un individuo. En este modelo, el estímulo adecuado (posiblemente una infección viral, hasta ahora no identificada) inicia una fase de inducción, en la que ocurre pérdida de tolerancia inmunológica, y va seguida de una fase de expansión caracterizada por pérdida de la regulación inmune, que finalmente da lugar a la fase de lesión, en la que la enfermedad es clínicamente manifiesta. <sup>(4)</sup>

**Tabla 5. Criterios de clasificación *propuestos* por Mastaglia para dermatomiositis (2002)**

<p><b>A. Características clínicas</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Inicio subagudo (semanas a meses) a cualquier edad</li> <li>2. Cambios cutáneos característicos: halo en heliotropo o pápulas de Gottron</li> <li>3. Calcinosis subcutánea: especialmente en casos juveniles</li> <li>4. Debilidad muscular: difusa pero de predominio proximal</li> <li>5. Datos sistémicos (en algunos casos): disfagia, sinovitis, enfermedad pulmonar intersticial</li> </ol> <p><b>B. Características de laboratorio</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. CK y otras enzimas musculares séricas elevadas en forma variable, aunque pueden normales en algunos casos</li> <li>2. Electromiografía: potenciales de unidad motora miopáticos, frecuentemente con descargas espontáneas</li> <li>3. Biopsia muscular:               <ol style="list-style-type: none"> <li>i. Necrosis de miofibrillas (habitualmente en grandes grupos) y regeneración</li> <li>ii. Microinfartos musculares</li> <li>iii. Atrofia perifascicular</li> <li>iv. Infiltrado mononuclear (perivascular, perimisial): primordialmente linfocitos B y T CD4<sup>+</sup></li> <li>v. Depósito vascular de complejo de ataque a membrana e inmunoglobulina</li> <li>vi. Depleción capilar; inclusiones tubuloreticulares en células endoteliales</li> <li>vii. Expresión de moléculas clase I del complejo mayor de histocompatibilidad en fibras musculares</li> </ol> </li> </ol> <p><b>C. Trastornos asociados</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Sobreposición con características clínicas de escleroderma u otras enfermedades del tejido conectivo (por ejemplo, enfermedad mixta del tejido conectivo, lupus eritematoso generalizado, síndrome de Sjögren)</li> <li>2. Malignidad (especialmente en pacientes mayores de 50 años)</li> <li>3. Raramente: infección por virus de inmunodeficiencia humana, toxoplasmosis, sarcoidosis</li> </ol>	
<b>Dermatomiositis definitiva:</b>	Cambios cutáneos y debilidad muscular típicos con confirmación histopatológica
<b>Dermatomiositis probable:</b>	Cambios cutáneos leves o atípicos con evidencia clínica y por laboratorio de miositis y confirmación por biopsia
<b>Dermatomiositis posible:</b>	Cambios cutáneos sugerentes con evidencia clínica y electromiográfica de miopatía pero hallazgos normales o inespecíficos en biopsia
<b>Dermatomiositis amiopática:</b>	Cambios cutáneos característicos sin evidencia clínica o de laboratorio de miositis

En el caso particular de la dermatomiositis, los cambios histopatológicos sugieren que el daño muscular es de tipo isquémico y ocurre como consecuencia de una lesión vascular primaria mediada por complemento. Esto queda demostrado por la presencia de complejo de ataque a membrana del complemento (C5b-9) en las paredes capilares, la necrosis de fibras centrales de los fascículos con disposición en cuña compatible con microinfartos, y la pérdida de densidad capilar con dilatación compensatoria de los capilares residuales.<sup>(19)</sup> De tal suerte, parece ser que el primer paso en la patogénesis de la dermatomiositis consiste en el depósito de complejo de ataque a membrana del complemento en el endotelio capilar, lo cual produce edema y necrosis. Esto a su vez se traduce en isquemia y necrosis muscular, con la consecuente liberación de moléculas que perpetúan la respuesta inflamatoria local y llevan eventualmente a atrofia muscular. El complemento induce además la expresión de citocinas y quimiocinas específicas, que a su vez inducen la expresión en la pared vascular de moléculas de adhesión (ICAM-1, VCAM-1, entre otras) que promueven el acceso de células inflamatorias al músculo. El predominio de linfocitos CD4<sup>+</sup> y linfocitos B es congruente con un proceso mediado por mecanismos humorales, pero a la fecha no se ha identificado el autoanticuerpo que inicia la lesión ni el autoantígeno contra el que se dirige.<sup>(6)</sup>

Los autoanticuerpos específicos de miositis han proporcionado en los años recientes información no sólo relacionada con la expresión clínica, el pronóstico y el diagnóstico de las miopatías inflamatorias, sino también sobre su patogénesis. Por ejemplo, se ha observado que el síndrome anti-sintetasa por anticuerpos anti-Jo-1 tiende a debutar más frecuentemente en primavera, mientras que la dermatomiositis asociada a anti-SRP suele iniciar por lo general en invierno y en forma abrupta. Esto sugiere la posibilidad de que el estímulo desencadenante sea una infección viral o algún otro antígeno ambiental con variación estacional. En un tenor similar, la dermatomiositis asociada a anticuerpos anti-Mi-2 se ha visto significativamente asociada con la intensidad de exposición a la luz ultravioleta.<sup>(16)</sup> Por otro lado, el hecho de que todos los autoanticuerpos específicos de miositis encontrados hasta ahora estén dirigidos contra moléculas involucradas en la transcripción de genes y la síntesis proteica, así como en modificaciones post-traducción, es llamativo en el sentido de que las aberraciones en

cualquiera de estos procesos puede dar origen a la formación de autoantígenos potencialmente patogénicos. Se ha observado que los autoantígenos específicos de miositis se sobreexpresan en tejido muscular inflamado o en regeneración, y no en músculo normal, lo cual sugiere que es necesaria una lesión inicial al músculo de naturaleza aún no determinada (infecciosa, traumática, tóxica) para que estos autoantígenos sean expresados durante el proceso de regeneración y eventualmente atacados por mecanismos autoinmunes previamente iniciados (por ejemplo, por una infección viral, por exposición a luz ultravioleta o, como se verá más adelante, por un tumor maligno).<sup>(16) (17)</sup>

También se ha sugerido que la respuesta autoinmune puede gestarse en un microambiente distinto a aquél en el que finalmente se manifiesta. Esto a partir de la observación de que el epitelio alveolar sobreexpresa una conformación de Jo-1 particularmente susceptible a clivaje por granzima B, una enzima que se ha demostrado capaz de escindir autoantígenos asociados a diversas enfermedades autoinmunes. En el caso particular de la conformación de Jo-1 expresada en los alveolos pulmonares, la región susceptible de clivaje por granzima B es la misma región que se une a los anticuerpos anti-Jo-1 específicos de síndrome anti-sintetasa. Así, es posible que en esta enfermedad en particular, la respuesta autoinmune sea iniciada en el pulmón y posteriormente propagada hacia el músculo.<sup>(21)</sup>

La participación de una respuesta autoinmune dirigida por autoantígenos es atractiva en la patogénesis de la dermatomiositis, y al menos dos piezas de evidencia directa apoyan este modelo. Por un lado, la inmunización de ratones con proteína Jo-1 murina (es decir, específica de especie) ha permitido reproducir el fenotipo clínico del síndrome anti-sintetasa con inflamación muscular y enfermedad pulmonar intersticial. Por otro lado, se ha observado que los queratinocitos expuestos a luz ultravioleta expresan niveles más altos de Mi-2 y no de otras proteínas del complejo NuRD. Si se recuerda lo anteriormente expuesto sobre la asociación significativa entre dermatomiositis con anticuerpos anti-Mi-2 y la intensidad de la exposición a la luz ultravioleta, es tentador sugerir que este factor ambiental podría, en un huésped inmunogenéticamente predispuesto, despertar una respuesta inmune dirigida por antígenos propios.<sup>(16)</sup>

Finalmente, la asociación entre dermatomiositis y cáncer también ha arrojado algunas pistas sobre la patogénesis de esta enfermedad. Es un fenómeno reconocido que la inmunidad tumoral exitosa puede desencadenar trastornos autoinmunes, como puede ejemplificarse por el desarrollo de vitíligo tras el tratamiento del melanoma maligno. En este escenario, la respuesta inmune tumoral dirigida hacia antígenos aberrantes expresados en las células malignas es responsable de un posterior ataque a antígenos similares expresados en células sanas del mismo tejido donde se originó la neoplasia o, inclusive, en células sanas de otros tejidos. Varios síndromes paraneoplásicos neurológicos ejemplifican claramente este fenómeno. En la degeneración cerebelosa paraneoplásica y la ataxia paraneoplásica de opsoclonía-mioclonía, los autoanticuerpos anti-Yo/CDR2 y anti-Ri/NOVA son responsables de la lesión neuronal selectiva que produce las manifestaciones clínicas; estos antígenos se expresan precisamente en los cánceres de ovario y mama (Yo/CDR2) y en los mama, ovario y células pequeñas de pulmón (Ri/NOVA) con los que se asocian, respectivamente, dichos síndromes. La respuesta inmune dirigida por autoantígenos expresados tanto en células sanas como en células transformadas puede ser tanto humoral como celular, como queda demostrado en la degeneración cerebelosa paraneoplásica, en la que se encuentran linfocitos CD8<sup>+</sup> dirigidos específicamente contra CDR2 que son capaces de producir con gran eficiencia lisis de células que expresen dicho antígeno. En dermatomiositis aún no se ha caracterizado un autoanticuerpo que se comporte de la manera descrita anteriormente (es decir, que esté dirigido contra antígenos expresados tanto en músculo como en células tumorales y que sea capaz de inducir la enfermedad clínica con especificidad absoluta), pero se han encontrado algunos indicios. Por ejemplo, se ha reportado la sobreexpresión de Mi-2 en algunos tumores de mama y pulmón, y de PMS1 en adenocarcinoma de páncreas. Estos tumores, como se verá más adelante, han sido relacionados a dermatomiositis y polimiositis.<sup>(17)</sup> Por otro lado, resulta llamativo que los antígenos contra los que están dirigidos los autoanticuerpos específicos de miositis se expresen en músculo dañado y en regeneración, pero no en músculo sano. En suma, es posible que ciertos tumores malignos y el músculo en regeneración constituyan ambientes antigénicamente similares. De tal manera, al menos en algunos casos, la expresión de antígenos específicos de miositis en células

malignas podría conducir a la producción de células B y T específicas contra esos antígenos, con el consecuente control exitoso del tumor. Quizás, en una proporción de estos casos, el daño subsecuente al músculo (infeccioso, traumático, tóxico) conlleve a la expresión de los mismos antígenos, esta vez en un tejido no transformado, pero de cualquier modo reactive la respuesta inmune previamente generada contra el tumor. <sup>(17)</sup>

A pesar de las múltiples insinuaciones de la participación de infecciones virales en dermatomiositis y las otras miopatías inflamatorias, no se ha encontrado evidencia sólida en este sentido. Hasta ahora no se ha amplificado ninguna secuencia de genoma viral a partir de músculo afectado por estas enfermedades. Asimismo, se ha propuesto una probable similitud antigénica entre virus Coxsackie y Jo-1, pero no ha podido comprobarse. <sup>(6)</sup>

Muchos enigmas quedan pendientes de esclarecerse en lo que concierne a la patogénesis de las miopatías inflamatorias. Lo que queda claro es que se trata de enfermedades autoinmunes en las que se montan respuestas tanto celulares como humorales contra antígenos específicos que se expresan en músculo en regeneración pero no en músculo sano. Probablemente jueguen un papel importante agentes ambientales y, en algunos casos, la presencia de una neoplasia maligna y la concomitante respuesta inmune tumoral.

## **F. TRATAMIENTO**

El tratamiento de la dermatomiositis comprende un amplio espectro de intervenciones farmacológicas, de rehabilitación y psicológicas. Se han hecho varias revisiones extensas en la literatura a este respecto. <sup>(22) (23) (24)</sup>

Dada la naturaleza incapacitante y frecuentemente progresiva de la dermatomiositis, las metas terapéuticas son mejorar la capacidad para realizar las actividades de la vida cotidiana, incrementar la fuerza muscular y atenuar las manifestaciones extramusculares. Los parámetros de evaluación más disponibles en este sentido son la propia fuerza muscular y, en segundo término, los niveles de CK, aunque también se han utilizado instrumentos de medición de discapacidad como el *Health Assessment*



*Questionnaire* (HAQ) para medir el impacto de la enfermedad y su respuesta al tratamiento.<sup>(25)</sup> Las estrategias terapéuticas se resumen a continuación.

**Esteroides.** A pesar de que no han sido probados en estudios aleatorizados controlados con placebo, estos fármacos siguen siendo la piedra angular del tratamiento, y existe consenso clínico de su eficacia en mejorar la fuerza muscular.<sup>(22)</sup> La prednisona es el fármaco de primera elección, casi siempre en dosis altas al inicio con posterior reducción paulatina en el transcurso de varias semanas. El esquema preciso varía según las preferencias de los autores y las características de los pacientes, incluyendo la gravedad de la enfermedad y la presencia de factores de riesgo individuales para efectos adversos. En general, la dosis inicial oscila alrededor de 1 mg/kg/día, o entre 60 y 100 mg/día, en una sola toma o dividida en 2 ó 3 tomas. Esta dosis se mantiene por 3 a 10 semanas y después, si la evolución lo permite, se disminuye paulatinamente en 20-25% cada 3 ó 4 semanas.<sup>(23) (24)</sup> Con el uso de esteroides como monoterapia, entre 30 y 90% de los pacientes experimentan algún grado de mejoría, pero la remisión completa se encuentra en el extremo inferior de este rango y la mayoría de los pacientes requieren el uso de un segundo fármaco inmunosupresor. Alrededor de 40% de los pacientes experimentarán algún efecto adverso del uso de esteroides, y en muchos casos estos efectos pueden contribuir a la discapacidad tanto como la propia dermatomiositis (por ejemplo, en el caso de fracturas vertebrales osteoporóticas, necrosis avascular de la cabeza femoral y miopatía por esteroides)<sup>(25)</sup>. La decisión de recurrir a otro fármaco se basa en la necesidad de disminuir la dosis de esteroide por sus efectos adversos, la presencia de complicaciones de la enfermedad a pesar de aparente buena respuesta al esteroide, la imposibilidad para disminuir la dosis de esteroide sin desencadenar reactivación de la enfermedad, la falla a tratamiento después de 2-3 meses con monoterapia con esteroide, y la progresión rápida con manifestaciones graves como falla respiratoria y disfagia. Al introducir un segundo inmunosupresor, la elección del fármaco depende de la relación eficacia/seguridad y de la preferencia del médico tratante.<sup>(6)</sup>

**Metotrexate.** Con frecuencia es el fármaco de elección cuando la dermatomiositis no responde apropiadamente a esteroide solo. Sus ventajas incluyen la administración oral (aunque también puede administrarse por vía intravenosa o subcutánea), un amplio

intervalo de administración (semanal), un perfil de seguridad favorable y un rápido inicio de efecto terapéutico (4-6 semanas). La dosis inicial es 7.5-10 mg por semana y puede aumentarse paulatinamente hasta 25 mg por semana. <sup>(24)</sup> Las tasas de respuesta terapéutica reportadas oscilan entre 70 y 77%. <sup>(22)</sup>

**Azatioprina.** Este fármaco oral se administra en dosis de 2-3 mg/kg/día, en una sola toma. Se utiliza principalmente como ahorrador de esteroide y su efecto terapéutico pleno puede tardar hasta 6 meses en observarse. La información al respecto de su eficacia en las miopatías inflamatorias es variable: por un lado, hay reportes de tasas de respuesta desde 57 hasta 75%, y tasas de falla terapéutica de 36% <sup>(22)</sup>, y por otro, un pequeño estudio aleatorizado controlado en 16 pacientes no mostró diferencia entre el fármaco y el placebo; en este último estudio, sin embargo, el tiempo de seguimiento de 3 meses probablemente fue muy corto para valorar adecuadamente la respuesta. <sup>(23)</sup> Por lo general no se utiliza como monoterapia sino en combinación con esteroide. Se ha comparado la combinación de azatioprina y esteroides contra metotrexate y esteroides, sin encontrar diferencia en la respuesta terapéutica, pero sí un mayor número de efectos adversos en el brazo con azatioprina <sup>(26)</sup>. También se ha comparado azatioprina sola contra la combinación de azatioprina y metotrexate, sin encontrar diferencia significativa entre ambos regímenes, aunque sí una tendencia a favor de la combinación. <sup>(27)</sup>

**Otros inmunosupresores.** La ciclosporina se ha utilizado tanto en dermatomiositis juvenil como en la forma adulta. En un estudio que comparó metotrexate (7.5-15 mg/semana) contra ciclosporina (3-3.5 mg/kg/día) por seis meses se encontró que ambos fármacos tuvieron eficacia similar. Adicionalmente, reportes de casos han sugerido la utilidad de la ciclosporina en pacientes con enfermedad pulmonar intersticial. El principal efecto adverso de la ciclosporina es su potencial nefrotóxico. <sup>(24)</sup> Los agentes alquilantes ciclofosfamida y clorambucilo han sido también utilizados, con resultados variables. Reportes de caso sugieren la efectividad de ambos fármacos en dermatomiositis refractaria a otros tratamientos, y aparentemente también en casos con enfermedad pulmonar intersticial, en los que se han reportado tasas de respuesta hasta de 40%, pero faltan estudios comparativos con muestras mayores de pacientes para poder establecer su utilidad. Por su parte, el micofenolato de mofetilo ha sido utilizado

en forma anecdótica con resultados prometedores, por lo que este fármaco deberá ser estudiado más a profundidad en el futuro. <sup>(23)</sup>

**Inmunoglobulina intravenosa.** Al menos un estudio aleatorizado controlado ha demostrado la eficacia de la inmunoglobulina en dosis de 2 g/kg/mes por 3 meses en comparación contra placebo. Otros estudios abiertos y reportes de caso también han aportado evidencia a favor de esta modalidad terapéutica. <sup>(6) (24)</sup>

**Otras modalidades terapéuticas.** Se ha utilizado en forma anecdótica rituximab (anti-CD20), infliximab y etanercept (anti-TNF $\alpha$ ) para tratar pacientes con miopatías inflamatorias, incluyendo dermatomiositis, con resultados prometedores que falta por confirmar apropiadamente. <sup>(23) (24)</sup> La plasmaféresis no ha mostrado efectividad en miopatías inflamatorias. La irradiación de cuerpo entero produjo leve mejoría en un pequeño número de pacientes pero sus efectos adversos a largo plazo sobrepasan este beneficio. <sup>(6)</sup>

**Tratamiento de las manifestaciones cutáneas.** Tanto metotrexate como los otros inmunosupresores tienden a producir mejoría no sólo en la debilidad muscular sino también en las manifestaciones extramusculares. Sin embargo, la erupción cutánea asociada a dermatomiositis puede ser especialmente difícil de tratar en algunos casos. Los antipalúdicos han demostrado efectividad en controlar las manifestaciones cutáneas de la dermatomiositis. El fármaco más utilizado es la hidroxicloroquina, en dosis de 200-400 mg/día en una o dos tomas. En ausencia de respuesta, puede agregarse quinacrina (100 mg/día) o isotretinoína (0.5-1 mg/kg/día). La aplicación tópica de tacrolimus también ha sido probada con buenos resultados, e incluso hay reportes de inmunoglobulina intravenosa a dosis bajas (0.1 g/kg/día por 5 días). La calcinosis subcutánea puede ser un problema recalcitrante. La colchicina en dosis de 0.6-1.2 mg/día por 7-14 días ha producido alguna mejoría, y existen reportes anecdóticos de respuesta a warfarina en dosis bajas, hidróxido de aluminio, probenecid y diltiazem. <sup>(24)</sup>

## G. PRONÓSTICO

Rara vez los pacientes con dermatomiositis tienen una enfermedad monofásica o monocíclica, y la mayoría experimenta una enfermedad crónica caracterizada por exacerbaciones y remisiones. En algunos casos el comportamiento de la enfermedad es progresivo e incapacitante, requiriendo el uso crónico de esteroides e inmunosupresores. La historia natural de la miopatía inflamatoria como fue reportada por Bohan y Peter inicialmente, antes del uso de esteroides, implicaba una mortalidad de 50%.<sup>(2) (3)</sup> Sin duda el advenimiento de opciones terapéuticas y el mejor entendimiento de estas enfermedades ha cambiado el pronóstico, pero a la fecha siguen siendo causa importante de discapacidad, morbilidad y mortalidad. Las tasas de supervivencia reportadas en los años recientes son variables, probablemente como resultado del tiempo de seguimiento de cada cohorte. La supervivencia a un año ha sido reportada entre 83 y 95%, a 5 años entre 63 y 95%, y a 9 años entre 52 y 100%.<sup>(23)</sup>

Una cohorte francesa combinada de 77 pacientes consecutivos con dermatomiositis ( $n=36$ ) y polimiositis ( $n=41$ ) reclutados y seguidos entre 1983 y 1998 resulta ilustrativa del pronóstico de estas enfermedades tras la introducción de los esteroides e inmunosupresores en el tratamiento. La mediana de seguimiento fue de 4 años, con rangos entre 1 mes y 24 años. La supervivencia global fue de 83% a 1 año, 82% a 2 años, 77% a 5 años y 61% a 15 años. La tasa de mortalidad fue de 22%, siendo la causa más frecuente el cáncer (8 pacientes, 10.3% del total), seguida por complicaciones pulmonares (6 pacientes, 1 por hipertensión pulmonar secundaria a enfermedad pulmonar intersticial y 5 por neumonía por aspiración). Todos los pacientes recibieron tratamiento con esteroides. Además, 23 pacientes (29%) recibieron metotrexate, 14 (18%) azatioprina, 12 (15%) ciclofosfamida, y 24 (31%) inmunoglobulina intravenosa. En total, 31 pacientes (40%) alcanzaron remisión de la enfermedad, de los que 14 pacientes se comportaron en forma monofásica (no tuvieron recurrencia). Treinta y seis pacientes (47%) tuvieron recurrencia durante la fase de reducción de dosis de esteroide y 9 (12%) recurrieron después de haber suspendido el tratamiento farmacológico. En cuanto a la generación de discapacidad, de los 31 pacientes que alcanzaron remisión sólo el 52% logró retornar a sus actividades

normales, mientras que el resto presentaba al menos fatiga de esfuerzo con disminución moderada de las actividades. El resto de los pacientes que no alcanzaron remisión de la enfermedad tuvo los siguientes resultados: 55% persistieron con fatiga de esfuerzo, 39% estaban gravemente limitados en las actividades diarias, y 6% quedaron confinados a silla de ruedas. Se notó que una parte importante de la discapacidad era resultado del uso de esteroides, puesto que 14% de los pacientes presentó miopatía por esteroides, 0.01% necrosis avascular de la cabeza femoral y 0.03% fractura osteoporótica de cuerpo vertebral. En este estudio además se investigaron factores pronósticos relacionados a remisión de la enfermedad y factores pronósticos relacionados a deterioro y muerte. Los pacientes más jóvenes y los que recibieron tratamiento más temprano tendieron a una mayor probabilidad de remisión, pero ninguno de estos factores alcanzó significancia estadística. En cambio, sí se encontraron factores predictivos de mal pronóstico (deterioro y muerte) con significancia estadística, a saber: edad >65 años, asociación con cáncer y asociación con enfermedad pulmonar intersticial. <sup>(25)</sup>

Otros autores han encontrado otros factores de mal pronóstico en dermatomiositis, incluyendo enfermedad progresiva, presencia de cáncer, edad avanzada, inicio de tratamiento >24 meses después de iniciada la debilidad muscular, mayor intervalo entre inicio de síntomas y diagnóstico, enfermedad cardíaca concomitante, lesiones cutáneas extensas en el tronco, y disfagia. <sup>(23)</sup>

La discapacidad tiende a aumentar conforme se prolonga la duración de la enfermedad, y los factores determinantes de discapacidad son distintos de los que condicionan la mortalidad. Una proporción importante de la discapacidad deriva de las complicaciones del uso de esteroides, incluyendo fracturas osteoporóticas y necrosis avascular de la cabeza femoral. <sup>(24) (25)</sup>

## H. ASOCIACIÓN CON MALIGNIDAD

### De las observaciones individuales a los estudios poblacionales

La naturaleza potencialmente paraneoplásica de la dermatomiositis se ha establecido base las siguientes observaciones particulares, a saber:

- El cáncer tiende a desarrollarse en el primer año a partir del inicio de la dermatomiositis.
- El curso de la miopatía con frecuencia es paralelo al del cáncer.
- Algunos tipos de cáncer están sobrerrepresentados en las cohortes de pacientes con dermatomiositis. <sup>(17)</sup>

El primer caso reportado de enfermedad maligna asociada a miopatía inflamatoria corresponde a la publicación de Stertz, en 1916, de un paciente con carcinoma gástrico y polimiositis. <sup>(28)</sup> Múltiples reportes en la literatura han sido publicados desde entonces, incluyendo series de casos, que apoyan la presentación de dermatomiositis en asociación con cáncer. A partir de la segunda mitad del siglo XX, y especialmente en las últimas 3 décadas, se hicieron estudios epidemiológicos sólidos que con claridad han demostrado que el riesgo de cáncer se encuentra significativamente aumentado en los pacientes con dermatomiositis, y probablemente también en la polimiositis.

Entre 1935 y 1956 se publicaron diversos reportes en la literatura médica de pacientes que presentaban simultáneamente dermatomiositis y cáncer, predominantemente de ovario y de mama. <sup>(29)</sup> Curtis y colaboradores publicaron en 1952 una serie de 45 pacientes con dermatomiositis, de los que 8 (17.7%) tenían cáncer. <sup>(30)</sup> En 1956 Sheard y Knoepfler revisaron la literatura en busca de reportes de dermatomiositis y encontraron que, de 600 pacientes reportados, 70 (11.6%) tenían cáncer. <sup>(31)</sup> Si bien llamativos, estos resultados no pueden considerarse como una prevalencia verdadera, pero tienen el mérito de ser los primeros intentos por definir la asociación y, curiosamente, no se encontraron muy lejos de la prevalencia de cáncer en dermatomiositis que se reportaría en los años venideros.

Múltiples reportes de casos han asociado a la dermatomiositis con distintos tipos de cáncer, entre ellos ovario, mama, pulmón, páncreas, próstata, vesícula biliar, vejiga,

melanoma y primario desconocido, por citar sólo algunos ejemplos.<sup>(29) (32) (33) (34) (35) (36)</sup>  
<sup>(37) (38) (39) (40)</sup> También se ha reportado la asociación con neoplasias malignas hematológicas, particularmente linfomas.<sup>(15) (41)</sup>

Uno de los primeros estudios poblacionales a gran escala que demostró una asociación entre cáncer y dermatomiositis fue realizado por Sigurgeirsson y colaboradores en Suecia, y publicado en 1992.<sup>(41)</sup> Revisaron retrospectivamente los registros nacionales de salud (que incluye los diagnósticos de todos los pacientes hospitalizados en Suecia desde 1964), de cáncer (que presumiblemente incluye el 100% de los cánceres diagnosticados en Suecia desde 1958) y de causas de muerte, y cruzaron los datos contenidos en estos tres registros para identificar pacientes que entre 1964 y 1983 hubieran sido diagnosticados con dermatomiositis o polimiositis, e identificaron a los pacientes que hubieran recibido además el diagnóstico de cáncer simultáneamente o después del de miositis. Recolectaron datos demográficos e información sobre los tipos de cáncer, así como la mortalidad y las causas de ésta. Asimismo, calcularon el riesgo relativo de cáncer (cociente entre el número observado y el número esperado de casos de cáncer) para dermatomiositis y polimiositis. La muestra analizada fue de 788 pacientes, 396 con polimiositis y 392 con dermatomiositis. De los pacientes con dermatomiositis 154 eran hombres y 247 mujeres; la edad media fue de 47 años al diagnóstico. Entre estos pacientes con dermatomiositis se encontraron 61 tumores malignos en un total de 59 pacientes (15%). El riesgo relativo de cáncer fue 2.4 para los hombres y 3.4 para las mujeres. Para eliminar la posibilidad de incluir pacientes en los que el tratamiento con inmunosupresores había podido contribuir al desarrollo de cáncer, se estudió por separado el periodo de los primeros 5 años después del diagnóstico de dermatomiositis, encontrando un riesgo de cáncer de 4.4 para hombres y 4.8 para mujeres. Los cánceres más frecuentes fueron, en orden decreciente: mama, colon, pulmón, ovario y páncreas. Durante el periodo del estudio se registraron 167 muertes entre los pacientes con dermatomiositis, de las que 40% estuvo directamente relacionada con el cáncer; 10% murió a causa de la propia dermatomiositis, 26% por causas cardiovasculares y el resto por otras causas.

Zantos y colaboradores publicaron en 1994 un meta-análisis de estudios de cohortes y casos y controles, en el que incluyeron el trabajo anteriormente descrito y otros 3. En un

total de 513 casos de dermatomiositis identificaron 97 cánceres (18.9%). Calcularon un riesgo global de cáncer en dermatomiositis de 4.4, y observaron que este riesgo de cáncer estaba presente desde 4 años antes del diagnóstico de dermatomiositis (riesgo relativo 3.6) y hasta 4 años después (riesgo relativo 2.3).<sup>(42)</sup>

Probablemente el estudio con mayor solidez que demuestra la asociación entre cáncer y dermatomiositis es el de Hill y colaboradores publicado en 2001.<sup>(43)</sup> Mediante un método similar al del estudio de Sigurgeirsson, revisaron en forma retrospectiva los registros nacionales de salud de Suecia, Dinamarca y Finlandia en búsqueda de pacientes mayores de 15 años hospitalizados que como diagnóstico de egreso tuvieran dermatomiositis o polimiositis, entre 1964 y 1989. Posteriormente cruzaron esta información con los registros nacionales de cáncer correspondientes para identificar los pacientes con ambos diagnósticos. Para estimar el riesgo de cáncer calcularon las tasas de incidencia estandarizadas (número de casos de cáncer entre pacientes con dermatomiositis o polimiositis dividido entre el número de cánceres esperados de acuerdo a las tasas nacionales específicas de edad, sexo y periodo de tiempo), tanto antes como después del diagnóstico de dermatomiositis. En total se identificaron 618 pacientes con dermatomiositis, con una edad media de 55.6 años para los hombres y 55.4 para las mujeres (curiosamente, no se especificó la distribución de la muestra por género). Ocurrieron 198 cánceres en los pacientes con dermatomiositis (32%), 83 de los cuales antecedieron al diagnóstico de la miopatía y 115 se presentaron después. La tasa de incidencia estandarizada (TIE) global de cáncer fue 3.3 para hombres y 2.8 para mujeres con dermatomiositis. El riesgo de cáncer se fue más alto en el año siguiente al diagnóstico de dermatomiositis (TIE=13.5), pero persistió en los años 2 a 5 después del diagnóstico (TIE=2.5), e incluso más allá de los 5 años (TIE=1.4). El riesgo de cáncer fue ligeramente mayor en pacientes de 45 años o más (TIE=3.1) que en los de 15 a 44 años (TIE=2.2). De los cánceres que antecedieron al diagnóstico de dermatomiositis, 71% se presentaron en los 2 años anteriores, lo cual se tradujo en un aumento de 4.6 en el riesgo de padecer cáncer en este periodo previo a la presentación de la miopatía.

Otro estudio de Buchbinder y colaboradores, contemporáneo con el anterior, estudió la incidencia de enfermedades malignas en pacientes con miopatía inflamatoria



diagnosticada mediante biopsia muscular en Victoria, Australia, entre 1981 y 1995.<sup>(44)</sup> Identificaron 537 pacientes con miopatía inflamatoria confirmada mediante biopsia muscular, y entre ellos, 106 cánceres en 104 pacientes. El número de pacientes con dermatomiositis fue 85, mientras que 321 casos correspondieron a polimiositis y el resto a otras miopatías inflamatorias. La prevalencia de cáncer entre los pacientes con dermatomiositis en este estudio fue 42%. Una peculiaridad adicional del estudio fue que incluyó pacientes en los que el cáncer se había diagnosticado varios años antes de la miopatía inflamatoria. El riesgo de cáncer se encontró aumentado para todas las miopatías inflamatorias en conjunto (TIE=2.6) y también para cada una de ellas por separado, siendo el más alto para dermatomiositis (TIE=6.2). Nuevamente, el mayor riesgo de cáncer se presentó en el primer año posterior al diagnóstico de dermatomiositis, pero persistió elevado más allá de 5 años (TIE=4.4 en primer año; 3.4 los años 2 y 3; 2.2 en los años 4 y 5; y 1.6 más allá del quinto año a partir del diagnóstico).

Más recientemente, un estudio realizado en Taiwán por Huang y colaboradores abordó la asociación entre dermatomiositis y cáncer en una población que difiere de las estudiadas anteriormente desde el punto de vista de su constitución genética y los factores ambientales a los que está expuesta.<sup>(45)</sup> Los autores utilizaron los registros del Seguro Nacional de Salud para identificar a todos los pacientes con diagnóstico de dermatomiositis y polimiositis, y determinaron la prevalencia de cáncer entre estos pacientes. Según los propios autores, el Seguro Nacional de Salud tenía una cobertura de 99% de toda la población en 2004; contiene los diagnósticos de todos los pacientes ambulatorios y hospitalizados bajo números de identidad únicos, y recopila con especial atención los datos de varias enfermedades categorizadas como catastróficas, entre ellas dermatomiositis, polimiositis y cáncer. Se enlistaron todos los pacientes diagnosticados con dermatomiositis y polimiositis entre el 1 de enero de 2000 y el 31 de diciembre de 2005, y cruzaron esta lista con el registro de todos los pacientes diagnosticados con cáncer entre el 1 de enero de 1997 y el 31 de diciembre de 2006. Como grupo control utilizaron un millón de pacientes seleccionados al azar de la Base de Datos de Investigación del Seguro Nacional de Salud. Entre los 1059 pacientes con dermatomiositis (730 mujeres y 329 hombres), se identificaron 136 pacientes (12.8%)

con cáncer. La prevalencia de cáncer entre los pacientes con dermatomiositis en los 6 años del estudio fue de 4.5 por 100,000 personas. La relación mujer:hombre entre los pacientes con ambas enfermedades fue 2.2:1, pero proporcionalmente el cáncer fue más frecuente entre los hombres (18.2%) que entre las mujeres (14.6%). Tras comparar con el grupo control, el riesgo de cáncer en dermatomiositis fue de 10.18, y al separar por géneros fue mayor en hombres (13.58) que en mujeres (8.36). Al investigar individualmente, los riesgos de algunos tipos individuales de cáncer fueron mucho más altos que el riesgo global. Así, entre los pacientes con dermatomiositis el riesgo de carcinoma nasofaríngeo se encontró aumentado 66 veces, el de pulmón 31 veces, el de hueso y articulaciones 19 veces, y el de riñón 10 veces. El 32.8% de los cánceres fue diagnosticado antes que la dermatomiositis, en promedio  $4.48 \pm 12.72$  años; el 67.2% restante fue diagnosticado después, en promedio  $1.14 \pm 1.78$  años. En contraste con otros estudios, en éste el mayor riesgo de cáncer se observó entre los pacientes más jóvenes y los más ancianos: el riesgo fue de 11.78 entre los 20 y 29 años; 11.28 entre los 30 y 39 años; 9.4 entre los 40 y 49 años; 6.59 entre los 50 y 59 años; 4.24 entre los 60 y 69 años; 4.16 entre los 70 y 79 años; y 10.15 después de los 80 años.

Diversos problemas inherentes a la metodología han sido señalados en los estudios mencionados arriba, tanto por los propios autores como por otros. A saber:

- Incapacidad para garantizar la exactitud del diagnóstico de dermatomiositis: la naturaleza retrospectiva de todos los estudios comentados obliga a los investigadores a depender de los diagnósticos asentados en hojas de egreso, registros epidemiológicos o formatos de reclamación de seguro médico, y con frecuencia no cuentan con la información completa de los pacientes. En el mejor de los casos se cuenta con algunos expedientes médicos. No obstante, los tamaños de las muestras vuelven impráctica la revisión expediente por expediente. Por ejemplo, Sigurgeirsson y colaboradores sólo revisaron 1 de cada 10 expedientes para verificar que los pacientes cumplieran con los criterios de Bohan y Peter para dermatomiositis. <sup>(41)</sup> Hill y colaboradores tuvieron acceso a los expedientes médicos en Suecia y Finlandia, pero no en Dinamarca. <sup>(43)</sup> Buchbinder y colaboradores resolvieron este problema al incluir en su estudio sólo pacientes con diagnóstico de dermatomiositis confirmado por biopsia muscular, pero al hacerlo perdieron un

número no despreciable de pacientes que, aunque no tuvieran biopsia, bien podrían haber tenido dermatomiositis. <sup>(44)</sup> A todo lo anterior se agrega el hecho de que los criterios de Bohan y Peter tienen un desempeño subóptimo para clasificar apropiadamente las miopatías inflamatorias idiopáticas. <sup>(9)</sup>

- Dificultad para garantizar la captación de todos los pacientes con dermatomiositis: un problema inherente al reclutamiento de casos a partir de registros de pacientes egresados de hospitales es que no existe certeza de que el número de casos detectados corresponda con el número verdadero de casos en toda la población. Existe la posibilidad de que muchos pacientes que tuvieran una dermatomiositis menos agresiva nunca fueran hospitalizados y por tanto escaparan al registro. <sup>(41)</sup> El estudio de Huang y colaboradores tiene una ventaja en este sentido, pues aparentemente todos los pacientes con dermatomiositis se incluyen en el registro de reclamaciones del Seguro Nacional de Salud, por ser aquélla una de las enfermedades catalogada como catastrófica, lo que implica exención del pago por la atención y, por lo tanto, un reporte especial del diagnóstico.
- Sesgo de referencia: los pacientes más graves tienden a ser referidos más frecuentemente a un hospital para su atención. Así, es esperado que entre los pacientes con dermatomiositis, los que tienen cáncer sean referidos para atención hospitalaria más frecuentemente que los que no tienen cáncer. <sup>(41)</sup> Nuevamente, el estudio de Huang y colaboradores no tiene este problema puesto que el reclutamiento de pacientes no se limitó a los egresos hospitalarios sino también a los pacientes ambulatorios.
- Sesgo de sospecha diagnóstica (o de detección): ante la sospecha de asociación entre dos enfermedades, es más probable que esta asociación se busque intencionadamente cuando se hace el diagnóstico de una u otra. De esta manera, es más probable que los pacientes con dermatomiositis sean diagnosticados más frecuentemente con cáncer como resultado de una búsqueda intencionada y una vigilancia más estrecha. <sup>(42)</sup>
- Sesgo de abandono: en estudios epidemiológicos que pretenden demostrar una asociación, los pacientes que permanecen disponibles para seguimiento durante todo el estudio tienen una frecuencia más alta de la enfermedad asociada. El

seguimiento de estos pacientes mediante registros nacionales que incluyan los de mortalidad puede ayudar a eliminar este sesgo. <sup>(41)</sup>

A pesar de los sesgos mencionados, en la actualidad no queda duda de que la dermatomiositis conlleva un incremento en el riesgo de cáncer. Este riesgo parece más alto en los 2 años anteriores y los 2 años posteriores al diagnóstico de la miopatía, pero podría permanecer elevado aun después de 5 años a partir del diagnóstico de dermatomiositis. El exceso de riesgo se verifica tanto para hombres como para mujeres, y para adultos de todas las edades, aunque probablemente sea mayor en hombres de más de 45 años de edad.

### **Posibles mecanismos patogénicos**

Como se revisó previamente, es posible que la asociación entre dermatomiositis y cáncer esté explicada desde el punto de vista patogénico por la inmunidad cruzada que resulta de una respuesta inmune tumoral exitosa. En este escenario, el músculo sería el blanco de un ataque autoinmune por el mecanismo de “espectador inocente”: tras una lesión de naturaleza no precisada (probablemente viral, ambiental, traumática o tóxica), la expresión de ciertas proteínas en el músculo en regeneración reactivaría en forma cruzada una respuesta autoinmune que hubiere sido apropiadamente desarrollada contra antígenos tumorales con anterioridad. <sup>(17)</sup> El descubrimiento de un nuevo autoanticuerpo (anti-p155/140) que parece ser específico de la dermatomiositis asociada a malignidad podría ampliar el conocimiento sobre estos mecanismos de enfermedad. <sup>(18)</sup>

### **Tumores más frecuentemente asociados**

Un gran número de tumores ha sido reportado en asociación con dermatomiositis, pero los que más frecuentemente pueden encontrarse en la literatura son de pulmón, mama, ovario, colon-recto, estómago y linfoma no Hodgkin. <sup>(6)</sup> No obstante, la mayoría de estas descripciones han sido hechas en poblaciones occidentales. Estudios realizados en Asia sugieren que en distintas poblaciones la dermatomiositis parece asociarse a diferentes tipos de tumores.

En población escandinava los tumores encontrados en asociación con dermatomiositis son, en orden decreciente: pulmón, ovario, mama, colorrectal, estómago, páncreas, próstata, vejiga, linfoma no Hodgkin, leucemia (sin especificar clasificación), riñón, cervicouterino, esófago, linfoma de Hodgkin y mieloma múltiple. <sup>(43)</sup> Ordenados de la misma manera, los cánceres encontrados en población australiana son: colorrectal, cabeza y cuello, vejiga, mama, pulmón, ovario, próstata, cervicouterino, estómago, linfoma no Hodgkin, útero, linfoma de Hodgkin, y meningioma. <sup>(44)</sup> Un estudio francés de András y colaboradores encontró las siguientes malignidades asociadas: mama, pulmón, estómago, intestino, epifaringe, sarcoma de Kaposi, cervicouterino, vejiga, próstata, sistema nervioso central, ovario y linfoma no Hodgkin. <sup>(46)</sup> También de Francia, una cohorte de 40 pacientes consecutivos con dermatomiositis (33 pacientes) y polimiositis (7 pacientes), publicada por Sparsa y colaboradores, cuantificó 18 cánceres en 16 pacientes (3 en polimiositis y 13 en dermatomiositis). La presentación de los tumores asociados no hizo distinción entre los pacientes con una y otra miopatía inflamatoria, pero se reportaron 4 cánceres de mama, 2 de pulmón, 2 de estómago, 2 de colon, 2 linfomas, 1 cervicouterino, 1 de ovario, 1 de esófago, 1 de mediastino, 1 de sistema nervioso central y 1 de primario desconocido. <sup>(47)</sup>

Por otro lado, la población asiática ha mostrado algunas diferencias. El estudio con mayor número de pacientes asiáticos del que se tiene noticia fue realizado en Taiwán, y encontró que las neoplasias malignas asociadas a dermatomiositis son, del más al menos frecuente: nasofaringe, pulmón, mama, cervicouterino, colorrectal, hígado, estómago, linfoma/leucemia, riñón, vejiga, cavidad oral, ovario, tiroides, esófago, páncreas, hueso y articulaciones, tejidos blandos y útero. <sup>(45)</sup> De manera similar, en China, Zhang y colaboradores reportaron los siguientes tumores: carcinoma nasofaríngeo, hígado, ovario, metástasis linfáticas cervicales de primario desconocido, colangiocarcinoma, esófago, colon, laringe, riñón, lengua y linfoma. <sup>(48)</sup> Finalmente, un pequeño estudio japonés por Wakata y colaboradores describió los siguientes cánceres asociados a dermatomiositis: pulmón, útero, ovario, estómago, faringe, páncreas, estómago, vejiga, próstata y primario desconocido. <sup>(49)</sup>

## **Temporalidad de la asociación entre dermatomiositis y cáncer**

Aunque la mayor parte de los estudios sólo abordaron la incidencia de cáncer simultáneamente o después del diagnóstico de dermatomiositis, parece ser que, en realidad, el cáncer puede anteceder, ser concurrente, o suceder a la dermatomiositis. En el estudio escandinavo de Sigurgeirsson la mayor parte de los cánceres se diagnosticaron en el año previo y el año posterior al diagnóstico de miopatía inflamatoria.<sup>(41)</sup> En el de Hill, 11.2% de los cánceres se presentó más de 2 años antes de la dermatomiositis; 8% entre 2 y 1 año antes; 21.7% en el año previo; 27.7% en el año posterior; 15.1% entre el 2º y 5º año; y 15.1% más de 5 años después.<sup>(43)</sup> Se ha reportado cáncer hasta 18 años antes del diagnóstico de dermatomiositis, aunque la rareza de esta circunstancia no ha permitido determinar si se trata de una mera coincidencia o una verdadera asociación.<sup>(44)</sup> En la serie taiwanesa de Huang y colaboradores, 32.8% de los cánceres fueron diagnosticados antes que la dermatomiositis, y 67.2% después.<sup>(45)</sup> De la literatura revisada, sólo un estudio investigó el riesgo de cáncer previo al diagnóstico de dermatomiositis y determinó que está aumentado 9.8 veces en el año previo y 4.6 veces entre 1 y 2 años antes.<sup>(43)</sup> Al menos otros tres estudios han reportado la temporalidad de la asociación entre dermatomiositis y cáncer.

Una serie francesa publicada por Andrés y colaboradores describió 309 pacientes con dermatomiositis (103 pacientes) y polimiositis (206 pacientes), de los que detectó 37 desarrollaron neoplasias malignas (30 pacientes con dermatomiositis). El análisis se hizo combinando los pacientes con ambas miopatías inflamatorias, y se encontró que en 8 pacientes (21.6%) el cáncer antecedió a la miopatía hasta por 72 meses (en 4 de ellos en el año previo); en 2 pacientes (5.4%) los diagnósticos se hicieron simultáneamente; en 17 (45.9%) el cáncer se diagnosticó en el primer año a partir del diagnóstico de miopatía; en 3 (8.1%) entre el primer y el tercer año; y en 6 (16.2%) más de 5 años después, incluyendo tres pacientes en los que el cáncer apareció a una distancia de 10, 20 y 30 años de la miopatía.<sup>(46)</sup>

En otra serie china de Zhang y colaboradores, se encontraron 115 cánceres entre 678 pacientes con dermatomiositis. El cáncer precedió a la dermatomiositis en 14 pacientes

(12.2%), se diagnosticó simultáneamente en 22 (19.2%) y en 79 (68.6%) en los siguientes tres años.<sup>(48)</sup>

Por último, Wakata y colaboradores publicaron una serie de 64 pacientes con polimiositis y 28 con dermatomiositis. De estos últimos, 10 desarrollaron neoplasias malignas, 20% en los 3 años anteriores a la dermatomiositis; 60% en el primer año de dicho diagnóstico y 20% entre el segundo y el tercero.<sup>(49)</sup>

### **Comportamiento clínico de la dermatomiositis asociada a cáncer**

En términos generales, las características clínicas de la dermatomiositis son similares entre los pacientes con cáncer asociado y sin él.

Los pacientes que desarrollan cáncer suelen ser mayores al diagnóstico de la dermatomiositis que los pacientes con dermatomiositis no asociada a malignidad. Hill y colaboradores ya habían reportado que el riesgo de cáncer es mayor en pacientes mayores de 45 años al momento del diagnóstico de la dermatomiositis.<sup>(43)</sup> En el estudio de Andrés y colaboradores los pacientes con cáncer fueron en promedio 14 años mayores (43 vs 57 años), pero no se especificó si esta diferencia alcanzó significancia estadística. En las series de Sparsa y Wakata la edad de los hombres con cáncer fue mayor (56.2 vs 33.2 años) pero no con significancia estadística.<sup>(47) (49)</sup> Los datos de Huang fueron un poco distintos de los anteriores, dado que todos los grupos de edad tuvieron riesgo incrementado de cáncer, pero este riesgo fue mayor tanto para los pacientes más jóvenes (20-40 años) como para los más añosos (>80 años).<sup>(45)</sup>

Los datos sobre el género más afectado por cáncer asociado a dermatomiositis también son discordantes. Buchbinder y Hill encontraron el riesgo de cáncer igualmente incrementado entre hombres y mujeres de dermatomiositis.<sup>(43) (44)</sup> Wakata encontró que el cáncer es más frecuente entre hombres con dermatomiositis,<sup>(49)</sup> y Zhang obtuvo el mismo resultado pero sólo en hombres mayores de 40 años.<sup>(48)</sup> Asimismo, Sparsa reportó que el cáncer fue dos veces más frecuente en hombres que en mujeres con dermatomiositis o polimiositis, aunque esta diferencia no alcanzó significancia estadística.<sup>(47)</sup>

En el estudio de András y colaboradores las manifestaciones cutáneas específicas de la enfermedad fueron similares en pacientes con y sin cáncer. Una diferencia significativa fue que los pacientes con cáncer presentaron más úlceras cutáneas y prurito que los pacientes sin cáncer, aunque ninguna de estas dos manifestaciones es específica de dermatomiositis. La debilidad muscular se presentó en forma clásica con predominio proximal en los dos grupos de pacientes, pero en los que tenían cáncer asociado también hubo significativamente más debilidad distal, y también en este grupo hubo más signos graves de debilidad, incluyendo disfagia, disfunción orofaríngea y compromiso de músculos respiratorios. La enfermedad pulmonar intersticial y el involucre cardíaco fueron menos frecuentes entre los pacientes con malignidad. En cuanto a los marcadores bioquímicos de actividad muscular, tanto la CK como la DHL se encontraron significativamente más elevadas en los pacientes con dermatomiositis sin cáncer. Los anticuerpos anti-Jo-1 no se encontraron en ningún paciente con cáncer, pero sí en 16% de los pacientes con dermatomiositis sin cáncer. <sup>(46)</sup>

Una característica de los síndromes paraneoplásicos es que suelen responder al tratamiento para el tumor primario, y la dermatomiositis asociada a cáncer no es la excepción. <sup>(50) (51)</sup> En la serie de András los niveles de CK y DHL mostraron una reducción significativa tras el tratamiento quirúrgico del tumor primario, cuando éste fue posible. Adicionalmente, los pacientes con cáncer fueron más refractarios al tratamiento convencional para dermatomiositis, puesto que requirieron con mayor frecuencia un segundo inmunosupresor. <sup>(46)</sup>

El pronóstico y la supervivencia de los pacientes con dermatomiositis son definitivamente peores entre los que tienen cáncer asociado. En la cohorte no seleccionada de pacientes con dermatomiositis reportada por Marie, la causa principal de muerte fue cáncer (47% de las defunciones), y éste fue un factor predictivo de mal pronóstico (entendido como deterioro clínico y funcional). También en los estudios de Sigurgeirsson y Zhang el cáncer fue la principal causa de muerte. <sup>(41) (48)</sup>

### **Factores predictivos y búsqueda de malignidad en dermatomiositis**

El reconocimiento del riesgo incrementado de malignidad en dermatomiositis ha llevado a la búsqueda de factores que permitan predecir qué pacientes con esta miopatía



tienen mayor probabilidad de desarrollar cáncer. Marie y Andrés no encontraron factores de riesgo significativos en sus estudios, aunque en el trabajo del segundo ningún paciente con cáncer y dermatomiositis tuvo anticuerpos anti-Jo-1. <sup>(25)</sup> <sup>(46)</sup>

En la serie de Sparsa y colaboradores la presencia de síntomas constitucionales y una velocidad de sedimentación elevada fueron factores predictivos de malignidad subyacente en dermatomiositis. Al contrario, la presencia de fenómeno de Raynaud correlacionó negativamente con cáncer. <sup>(47)</sup>

Un estudio de casos y controles llevado a cabo por Chen y colaboradores pretendió específicamente establecer los factores predictivos de malignidad en pacientes con dermatomiositis y polimiositis. Estudiaron en total 143 pacientes, de los que 64% tenía dermatomiositis, y encontraron como factores predictivos el sexo masculino y la edad >45 años. La presencia de enfermedad pulmonar intersticial tuvo un valor predictivo negativo para cáncer. <sup>(52)</sup>

Otros factores predictivos de malignidad que han sido sugeridos o descritos en la literatura incluyen la presencia de eritrodermia refractaria a tratamiento, lesiones cutáneas atípicas o extensas, progresión rápida de la debilidad muscular, ausencia de autoanticuerpos específicos de miositis, necrosis cutánea, prurito severo, vasculitis leucocitoclástica cutánea, niveles disminuidos de albúmina sérica y niveles elevados de proteína C reactiva. <sup>(46)</sup>

Ahora bien, independientemente de los factores de riesgo, todos los autores concuerdan en que el diagnóstico de dermatomiositis debe alertar sobre la posibilidad de una neoplasia maligna oculta y, en consecuencia, todo paciente debe ser sometido a una búsqueda intencionada. La extensión de esta búsqueda es el punto controversial, puesto que en análisis costo-beneficio, el rendimiento diagnóstico de una batería amplia de estudios no ha demostrado ser eficiente. En el estudio de Sparsa y colaboradores, sólo 13% de los abordajes “ciegos” (esto es, que no fueron dirigidos por algún hallazgo anormal en el interrogatorio o la exploración iniciales) rindieron un diagnóstico positivo de cáncer, mientras que este rendimiento fue de 54% para los abordajes dirigidos por algún hallazgo positivo en la intervención médica inicial. Entre los estudios “ciegos” que se realizaron, la tomografía de tórax, abdomen y pelvis fue el estudio con mejor rendimiento diagnóstico (28% de resultados positivos). <sup>(47)</sup>

El abordaje mínimo indispensable recomendado por la mayor parte de los autores incluye, desde luego, un interrogatorio extenso y dirigido, una exploración física completa, estudios de laboratorio generales, pruebas de escrutinio apropiadas para el sexo y la edad (por ejemplo, mastografía y/o citología cervicovaginal, según el caso), tomografía de tórax, abdomen y pelvis, sangre oculta en heces, endoscopia, colonoscopia y, posiblemente, en el caso específico de población asiática, fibroscopia nasofaríngea.<sup>(43) (45) (48)</sup>

#### IV. MATERIAL Y MÉTODO

Se condujo un estudio descriptivo, retrospectivo y retrolectivo. En la búsqueda inicial se identificaron a todos los pacientes con diagnóstico de dermatomiositis que hubieran sido atendidos en los servicios de consulta externa u hospitalización en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán (INCMNSZ) entre el 01 de enero de 2000 y el 31 de diciembre de 2009. La búsqueda se realizó mediante el código de la Clasificación Internacional de Enfermedades, décima edición (CIE-10) para dermatomiositis: M33.1. Se excluyeron los casos que tuvieron dermatomiositis asociada o sobrepuesta a otra enfermedad del tejido conectivo, dermatomiositis juvenil, dermatomiositis amiopática, y los que en el curso de su evolución fueron reclasificados con otro diagnóstico. A continuación, se identificaron los casos de pacientes con dermatomiositis que además tuvieran diagnóstico de una neoplasia maligna, mediante los códigos C00-D48 de CIE-10.

Todos los expedientes de pacientes con diagnósticos de dermatomiositis y cáncer fueron revisados. De cada caso se obtuvieron datos demográficos y clínicos, así como resultados de laboratorio y gabinete, como sigue:

- Datos demográficos: género, fecha de nacimiento, fecha de última atención médica en el instituto, estado al momento de la última atención médica (vivo o muerto) y, en su caso, causa de muerte.
- Datos clínicos de relativos a la dermatomiositis: fecha de inicio de los síntomas, fecha de diagnóstico (fecha de emisión del diagnóstico histopatológico o de consignación del diagnóstico en una nota de consulta de reumatología o sesión conjunta de patología-reumatología), presencia de manifestaciones clínicas acompañantes que en otros estudios se han asociado positiva o negativamente con malignidad (fenómeno de Raynaud, enfermedad pulmonar intersticial y necrosis cutánea), tratamiento instituido y respuesta a éste (determinada por el comportamiento de la CK y/o la impresión diagnóstica o el análisis del reumatólogo tratante consignados en la nota más reciente).

- Datos clínicos relativos a la neoplasia maligna: fecha de inicio de síntomas, fecha de diagnóstico (fecha de emisión del diagnóstico histopatológico), sitio primario del tumor, tipo histológico del tumor, estado de desempeño del *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) al diagnóstico, estadio clínico al diagnóstico, tipo de tratamiento instituido primariamente, aparición de recurrencia o progresión durante el seguimiento y, en su caso, sitio de metástasis.
- Resultados de exámenes de laboratorio: anticuerpos anti-nucleares, anticuerpos anti-Jo-1, creatín-fosfocinasa (CK) y velocidad de sedimentación globular (VSG).
- Resultados de estudios de gabinete: electromiografía, biopsia de músculo.

Los datos fueron incorporados a una base generada en el programa Microsoft Excel 2007, mediante el cual se calcularon promedios, desviaciones estándar y medianas, según el caso.

## V. RESULTADOS

En el periodo comprendido entre el 01 de enero de 2000 y el 31 de diciembre de 2009, un total de 195 pacientes distintos fueron tratados en hospitalización o en la consulta externa del INCMNSZ con el diagnóstico de dermatomiositis, ya sea como enfermedad principal que motivó la atención médica o como diagnóstico secundario. Sin embargo, tras la revisión de los expedientes, sólo 95 de estos pacientes tuvieron diagnóstico de dermatomiositis y fueron seleccionados para el estudio. Se excluyeron a los pacientes con dermatomiositis juvenil porque la asociación entre esta entidad particular y el cáncer no ha sido estudiada con suficiente fuerza de evidencia en la literatura. El mismo argumento se utilizó para eliminar a los pacientes que presentaban manifestaciones de dermatomiositis como parte de un síndrome de sobreposición (por ejemplo, en combinación con lupus eritematoso generalizado, artritis reumatoide, esclerodermia o vasculitis). Finalmente, los pacientes con dermatomiositis amiopática fueron también excluidos porque los criterios diagnósticos para esta entidad no han sido formalmente establecidos y porque su incidencia es aún menor que la de la dermatomiositis clásica, por lo que el estudio de su posible asociación con malignidad es más difícil y no ha sido reportado con solidez hasta ahora. Cabe señalar, sin embargo, que de los 4 pacientes con dermatomiositis amiopática, 1 tenía linfoma no Hodgkin.

<b>Tabla 6. Características demográficas de los pacientes estudiados</b>		
	<b>Pacientes con DM</b>	<b>Pacientes con DM y cáncer</b>
<b>Total (%)</b>	95 (100%)	10 (10.5%)
<b>Mujeres (%)</b>	66 (69.5%)	7 (10.6%)
<b>Hombres (%)</b>	29 (30.5%)	3 (10.3%)
<b>Rango de edades (años)</b>	15-72	15-72
<b>Edad promedio (años)</b>	35 ( $\pm 14$ )	47 ( $\pm 17$ )

Las características demográficas de los pacientes estudiados se muestran en la Tabla 6. De los 95 pacientes con dermatomiositis, 29 (30.5%) fueron hombres y 66 (69.5%) fueron mujeres. La relación mujer:hombre fue 2.2:1. La edad promedio de los pacientes al momento del primer diagnóstico que se les hizo (dermatomiositis o cáncer) fue de  $35.5 \pm 14.57$  años, con un rango de edades entre 15 y 72 años. El paciente más joven

tuvo diagnóstico de dermatomiositis a los 15 años, y desarrolló un cáncer de tiroides 14 años después. El paciente de edad más avanzada desarrolló también un cáncer de recto. Se tuvo confirmación histopatológica de todos los tumores malignos diagnosticados, con excepción de dos tumores que surgieron en una misma paciente. Este caso correspondió a una mujer de 44 años de edad a la que le fueron diagnosticados simultáneamente cáncer de mama y cervicouterino en el Instituto Nacional de Cancerología. Toda la información relativa al diagnóstico y el tratamiento de ambos tumores se encuentra en su expediente en dicha institución, al cual no fue posible acceder. Esta paciente desarrolló dermatomiositis dentro del primer mes posterior al diagnóstico de cáncer, y fue referida al INCMNSZ para el manejo de la enfermedad reumatológica exclusivamente. Todos los pacientes con dermatomiositis tenían diagnóstico definitivo o probable de dermatomiositis, de acuerdo a los criterios de Bohan y Peter (es decir, cambios cutáneos más otros 2 ó 3 criterios). Tres pacientes no elevaron enzimas musculares al inicio, pero las elevaron posteriormente.

Entre los 95 pacientes con dermatomiositis estudiados, ocurrieron 11 tumores malignos en 10 pacientes en cualquier momento de su evolución. De estos, 7 (70%) fueron mujeres y 3 (30%) fueron hombres. Los datos de los 10 pacientes con dermatomiositis y cáncer se muestran en las Tablas 7 y 8.

La edad promedio al diagnóstico de dermatomiositis fue  $47 \pm 17.4$  años. Se notó un retraso en el diagnóstico (esto es, el intervalo de tiempo transcurrido entre el inicio de los síntomas y el diagnóstico de dermatomiositis) de  $4.5 \pm 3.5$  meses. Seis pacientes (60%) fueron sometidos a biopsia muscular. Todos ellos, excepto 1, tuvieron cambios histopatológicos compatibles con dermatomiositis. La biopsia que no fue diagnóstica mostraba cambios crónicos que pueden observarse en etapas avanzadas de destrucción muscular por diversos procesos inflamatorios musculares, incluyendo dermatomiositis, pero no cumplía con los criterios histopatológicos propios de la enfermedad. El 40% restante de los pacientes no fue sometido a biopsia muscular por razones no especificadas. De manera similar, sólo a 4 (40%) de los pacientes se les practicó electromiografía, y de ellos la mitad (2 pacientes) tuvo cambios compatibles con miopatía inflamatoria y la otra mitad no. Se midieron anticuerpos antinucleares por técnica de inmunofluorescencia a 6 (60%) de los pacientes, de los que todos fueron

positivos. Se determinaron anticuerpos anti-Jo-1 a la mitad (5 pacientes), y en todos los casos el resultado fue negativo. El promedio de CPK fue de  $480.33 \pm 748.16$  UI/L. Aunque esta enzima sólo se encontró elevada en la valoración inicial de 2 de los pacientes, otros las elevaron en el curso de su enfermedad. La VSG, por otro lado, estuvo elevada en 5 (62%) de los 8 pacientes a los que se les midió, siendo en promedio de  $24.38 \pm 16.94$ . Por lo que respecta a las características clínicas acompañantes a la dermatomiositis, se obtuvieron los siguientes resultados: un paciente (10%) tuvo fenómeno de Raynaud, uno (10%) tuvo fibrosis pulmonar, y ninguno tuvo necrosis cutánea. Todos los pacientes sin excepción recibieron esteroide como parte del tratamiento para la dermatomiositis. Ocho pacientes (80%) recibieron además otro inmunosupresor o una combinación: 3 metotrexate, 1 azatioprina, 2 antipalúdico (hidroxicloroquina o cloroquina), 1 metotrexate + antipalúdico, y 1 azatioprina + antipalúdico. Todos los pacientes tuvieron algún grado de mejoría (clínica o por parámetros de laboratorio) con el tratamiento inmunosupresor.

En lo tocante al cáncer, se identificaron 11 tumores malignos en 10 pacientes con dermatomiositis. Una paciente tuvo dos tumores sincrónicos, de mama y cervicouterino. La información pertinente a estos dos cánceres no pudo ser recabada en forma completa por los motivos expuestos previamente. La edad promedio de los pacientes al diagnóstico de cáncer fue de  $49.39 \pm 15.17$  años. El intervalo transcurrido entre el inicio de síntomas atribuibles a neoplasia maligna y el diagnóstico fue  $3.6 \pm 6.67$  meses. Seis pacientes (60%) tuvieron síntomas constitucionales. El nivel de funcionalidad medido por puntaje ECOG se distribuyó como sigue: 8 pacientes (80%) con EGOG 0, 1 (10%) con ECOG 1, y 1 con ECOG 4. Seis pacientes (60%) tuvieron síntomas constitucionales en los 6 meses previos al diagnóstico de cáncer.

**Tabla 7. Características Clínicas Relativas a la Dermatomiositis\***

Paciente	Sexo	Edad al Dx (años)	Intervalo al Dx de DM (meses)	Biopsia compatible con DM	Patrón miopático en EMG	ANA	Ac anti-Jo1	CPK inicial (U/L)	VSG (mm/h)	Fenómeno de Raynaud	Fibrosis pulmonar	Necrosis cutánea	Tx - esteroide	Tx - otros inmunosupresores	Respuesta al Tx inmunosupresor	Respuesta al Tx oncológico
1	F	44	<1	No	Sin EMG	ND	ND	1495	4	No	No	No	Sí	No	Sí	Sí
2	F	27	2.9	Sí	Sin EMG	Positivos	ND	45	54	No	No	No	Sí	AZA	Sí	Sí
3	F	66	7.0	Sin biopsia	Sin EMG	Positivos	Negativos	228	15	No	No	No	Sí	No	Sí	Sí
4	M	61	6.3	Sí	Sin EMG	Positivos	Negativos	2045	28	Sí	No	No	Sí	MTX	Sí	ND
5	F	44	5.1	Sin biopsia	Sin EMG	ND	Negativos	241	43	No	No	No	Sí	CLQ	Sí	Sí
6	F	52	<1	Sí	No	ND	Negativos	26	15	No	No	No	Sí	MTX	Sí	Sí
7	M	15	<1	ND	ND	ND	ND	ND	ND	No	No	No	Sí	CLQ	Sí	NA
8	F	48	7.1	Sin biopsia	No	Positivos	Negativos	26	25	No	No	No	Sí	MTX	Sí	Sí
9	M	38	8.2	Sí	Sí	Positivos	ND	122	11	No	No	No	Sí	MTX + CLQ	Sí	ND
10	F	72	8.7	Sí	Sí	Positivos	ND	95	ND	No	Sí	No	Sí	AZA + CLQ	Sí	Sí
<b>Promedios</b>		<b>47</b> <b>±17.4</b>	<b>4.5</b> <b>±3.5</b>	<b>50%</b> <b>biopsia +</b>	<b>20%</b>	<b>60%</b>	<b>100% -</b>	<b>480</b> <b>±748</b>	<b>24</b> <b>±17</b>				<b>100%</b>	<b>80%</b>	<b>80%</b>	<b>70%</b>

\* Abreviaturas: Dx = diagnóstico; DM = dermatomiositis; EMG = electromiografía; ANA = anticuerpos antinucleares; Ac = anticuerpos; CK = creatín cinasa; VSG = velocidad de sedimentación globular; Tx = tratamiento; F = femenino; M = masculino; AZA = azatioprina; MTX = metotrexate; CLQ = cloroquina o hidroxicloroquina; ND = información no disponible; NA = no aplica

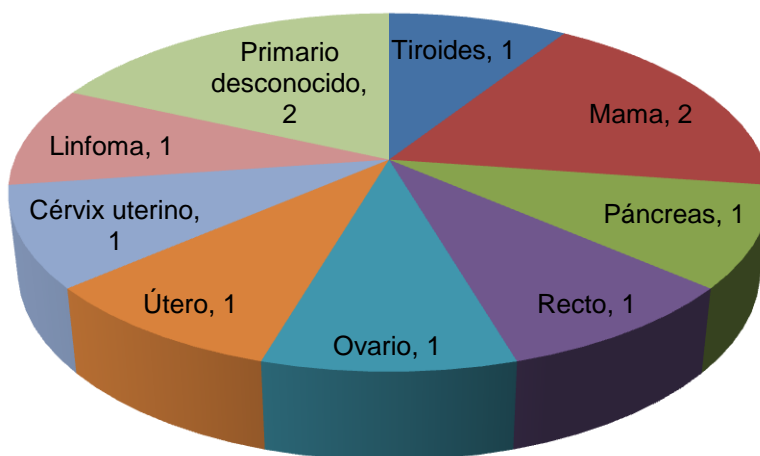


**Tabla 8. Características Clínicas Relativas a los Tumores Malignos<sup>†</sup>**

Paciente	Sexo	Edad al diagnóstico de cáncer (años)	Intervalo al diagnóstico de cáncer (meses)	Intervalo entre dermatomiositis y cáncer (meses)	Número de neoplasias	Tumor primario	Tipo histológico	Estadio clínico al diagnóstico	ECOG al diagnóstico	Tratamiento primario	Progresión o recurrencia	Sitio de progresión o metástasis	Intervalo a la progresión (meses)	Tiempo de seguimiento (meses)	Desenlace al final del seguimiento
1	F	45	<1	13.2	1	Mama	Carcinoma ductal infiltrante	II	0	CX/QT	No	No metástasis	-	57.0	Vivo
2	F	28	1.8	10.1	1	Desconocido	Carcinoma poco diferenciado	III	0	QT/RT	Sí	SNC	12.9	14.9	Vivo
3	F	70	3.5	48.8	1	Páncreas	Carcinoma ductal	III	0	QT/RT	ND	Ganglios	-	11.8	Muerto
4	M	61	<1	<1	1	Desconocido	Carcinoma epidermoide	III	0	RT	ND	Hígado	-	1.2	Vivo
5	F	44	<1	-1	2	Mama/CaCU	ND	ND	4	ND	ND	ND	-	9.5	Vivo
6	F	53	1.0	16.3	1	Útero	Adenocarcinoma endometrioide	III	0	CX	Sí	Pulmón	10.5	21.7	Muerto
7	M	28	22.2	168.3	1	Tiroides	Papilar clásico	III	0	CX	No	No metástasis	-	12.9	Vivo
8	F	48	3.1	1.0	1	Ovario	Seroso papilar	III	0	QT/CX	No	No metástasis	-	9.0	Vivo
9	M	40	3.2	31.5	1	Linfoma	Hodgkin celularidad mixta	III	1	QT	ND	No aplica	-	3.7	Vivo
10	F	72	<1	-1	1	Recto	Adenocarcinoma	II	0	QT/RT	No	No metástasis	-	30.8	Vivo
<b>Promedios</b>		<b>49 ±15</b>											<b>11.7 ±1.7</b>	<b>17.2 ±16.3</b>	
<b>Medianas</b>			<b>1.42</b>	<b>11.6</b>											

<sup>†</sup> Abreviaturas: F = Femenino; M = Masculino; ND = Información no disponible; CX = Cirugía; QT = Quimioterapia; RT = Radioterapia

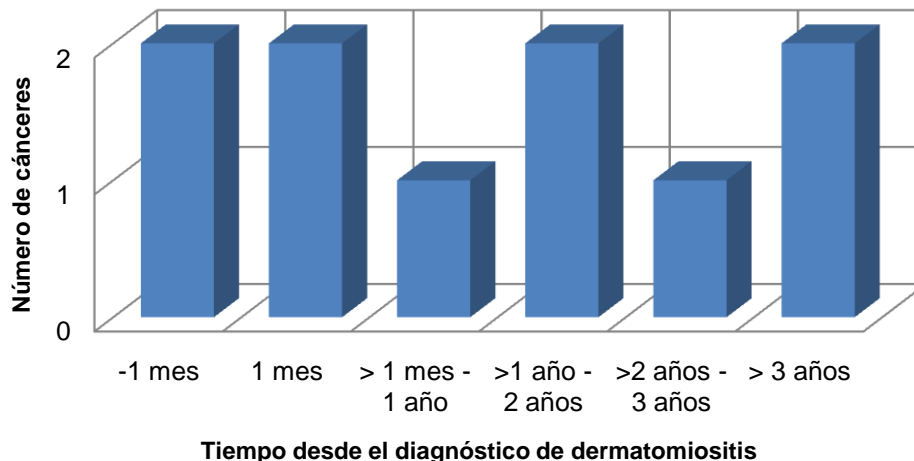
**Figura 1. Tumores malignos asociados a dermatomiositis**



Los sitios primarios de cada neoplasia fueron los siguientes: 2 de primario desconocido, 2 de mama, 1 de tiroides, páncreas, recto, ovario, útero y cérvix uterino, y 1 linfoma (Figura 1). Los tipos histológicos se muestran en la Tabla 8. Dos tumores se presentaron en estadio II, 7 en estadio III, y de los otros 2 (atendidos en el INCAN) no se cuenta con información sobre la estadificación. Todos los pacientes recibieron tratamiento primario para el cáncer, ya fuera quimioterapia, radioterapia, cirugía o alguna combinación de ellas. Dos tuvieron recurrencia o progresión a lo largo del seguimiento. Uno con carcinoma poco diferenciado de primario desconocido, identificado originalmente en ganglio inguinal, presentó metástasis en sistema nervioso central a los 12.9 meses del diagnóstico, documentadas mediante resonancia magnética de cráneo. La otra paciente, con adenocarcinoma endometrioide moderadamente diferenciado identificado originalmente en útero, presentó metástasis pulmonares a los 10.5 meses del diagnóstico, documentadas mediante tomografía contrastada de tórax. En 7 (70%) de los pacientes la dermatomiositis antecedió al diagnóstico de cáncer por una mediana de 1.63 meses. A 1 paciente se le hizo simultáneamente el diagnóstico de ambas enfermedades, y a 2 se les diagnosticó el cáncer con 1 mes o menos de anticipación a la dermatomiositis. El diagnóstico de ninguna neoplasia

maligna antecedió al de dermatomiositis por más de 1 mes. La relación de temporalidad entre dermatomiositis y cáncer se muestra en la Figura 2.

**Figura 2. Relación de temporalidad entre dermatomiositis y cáncer**



El periodo de seguimiento promedio de los casos fue de  $17.24 \pm 16.34$  meses. El 40% restante se había perdido al seguimiento por motivos desconocidos, pero todos estos se encontraban vivos al momento de su última valoración en el instituto. Se registraron 2 muertes a los 11.8 y 12.7 meses del diagnóstico de cáncer (carcinoma ductal de páncreas y adenocarcinoma endometriode, respectivamente). La causa de muerte fue progresión de la enfermedad en el paciente con cáncer de páncreas y neumonía de focos múltiples en la paciente con adenocarcinoma endometriode, pero ésta también había progresado con metástasis pulmonares. Al momento de la última valoración, el cáncer estaba activo en 6 (60%) de los pacientes, en remisión o en vigilancia en 3 (30%), y se desconoce el status de 1, por no estar esa información en el expediente. La dermatomiositis estaba activa en 4 (40%) de los pacientes al momento de la última valoración, y en el resto estaba inactiva.

## VI. ANÁLISIS Y DISCUSIÓN

La prevalencia de cáncer entre pacientes con dermatomiositis en este estudio fue de 11.5%, similar a la reportada en la literatura, que oscila entre 12 y 42%.<sup>(41) (43) (45) (48)</sup> Si bien hubo más mujeres que hombres entre los pacientes con cáncer y dermatomiositis, esta diferencia sólo reflejó la predilección de esta última en el sexo femenino y en realidad no se encontró diferencia en la prevalencia por género, que fue de 10.3% en hombres y 10.6% mujeres.

La edad promedio al diagnóstico de dermatomiositis fue de 47 años, y al diagnóstico de cáncer fue de 49 años. Por un lado, esto concuerda con otras poblaciones occidentales estudiadas, en las que el cáncer ha tendido a ser más frecuente después de los 45 años.<sup>(46) (47) (49) (52)</sup> Por otro, refleja *grosso modo* el hecho de que, en la mayoría de los casos, la dermatomiositis suele presentarse antes que el cáncer asociado. En esta serie la dermatomiositis antecedió al cáncer en 70%, y en ningún caso la neoplasia maligna se presentó más de 1 mes antes. De hecho, en los 2 pacientes en los que el diagnóstico de cáncer fue primero, la dermatomiositis ya estaba manifiesta clínicamente pero aún no había sido diagnosticada con formalidad.

El intervalo entre cáncer y dermatomiositis mostró una dispersión muy amplia (promedio de  $41.3 \pm 58.1$  meses) porque en un paciente la dermatomiositis fue diagnosticada a los 15 años y un cáncer de tiroides fue diagnosticado 14 años después. No obstante, el 50% de los cánceres fue diagnosticado durante el primer año a partir del diagnóstico de dermatomiositis, y el 70% antes de los 2 años, lo cual es congruente con lo reportado en la literatura mundial.

Todos los pacientes tuvieron anticuerpos antinucleares positivos aunque, como ya se comentó, estos marcadores de autoinmunidad carecen de especificidad para dermatomiositis, e incluso se pueden observar en pacientes con cáncer sin enfermedades del tejido conectivo.<sup>(53) (54)</sup> En el INCMNSZ, los únicos anticuerpos específicos de miositis que están disponibles para uso clínico son los anti-Jo-1, razón por la cual son los únicos que se describieron en este estudio. Tal y como

se ha observado en otros estudios, ninguno de estos pacientes tuvo anticuerpos anti-Jo-1.

El tratamiento para la dermatomiositis incluyó, para todos los pacientes, prednisona como primera línea, de acuerdo a la práctica habitual. Únicamente 2 pacientes (20%) recibieron esteroide como monoterapia y tuvieron respuesta satisfactoria al tratamiento. El 90% restante de los pacientes requirió la adición de otro inmunosupresor, que en la mayor parte de los casos fue metotrexate. Al final, todos los pacientes tuvieron algún grado de respuesta al tratamiento, pero la medición objetiva de esta respuesta fue imposible. A pesar de que existen varios índices de actividad validados para dar seguimiento a los pacientes con miopatías inflamatorias (MITAX, MYOACT, MDI, MYODAM y otros), ninguno de estos se encontró utilizado en los expedientes revisados. La evaluación de la respuesta al tratamiento se basó en la información proporcionada por los pacientes en cada consulta, la apreciación del reumatólogo tratante y los niveles de CK.

Aunque en este trabajo no se determinaron factores predictivos de malignidad entre pacientes con dermatomiositis, los resultados fueron concordantes con lo obtenido por otros autores que sí los han descrito. En ninguno de los pacientes con dermatomiositis y cáncer se encontraron anticuerpos anti-Jo-1. La fibrosis pulmonar y el fenómeno de Raynaud sólo se documentaron en 1 paciente cada una, y ambas manifestaciones han correlacionado negativamente con cáncer. No obstante, la necrosis cutánea, que sí ha sido descrita como un factor predictivo de malignidad oculta en pacientes con dermatomiositis, no se encontró en ninguno de los pacientes de esta serie. Los niveles de CK no han sido involucrados como factores predictivos. En cambio, la VSG elevada y la presencia de síntomas constitucionales sí podrían indicar un cáncer subyacente.<sup>(47)</sup> En esta serie 62% de los pacientes a los que se les midió VSG la tuvo elevada, y 60% tuvo síntomas constitucionales.

La distribución de los tumores malignos por sitio primario fue, hasta cierto punto, inesperada en esta serie de pacientes. Ciertamente, el tipo histológico más frecuentemente asociado a dermatomiositis fue el adenocarcinoma, en concordancia con lo reportado en otros estudios.<sup>(43) (46)</sup> De manera similar, el

cáncer de mama fue uno de los tumores más representados,<sup>(41)</sup> pero se encontró empatado con el cáncer de sitio primario desconocido, el cual aparece sólo raramente mencionado en otros trabajos.<sup>(47) (49)</sup> Por el contrario, otros tumores reportados frecuentemente estuvieron sub-representados, como el cáncer de ovario, del que sólo se encontró 1 caso, y el de pulmón, que estuvo ausente en esta serie. Se cree que la asociación de ciertos tumores malignos a dermatomiositis refleja únicamente la prevalencia de dichos tumores en la población estudiada en particular.<sup>(48)</sup> Esto sin duda explica porqué el carcinoma nasofaríngeo es el tumor más frecuente entre pacientes con dermatomiositis de China y Taiwán.<sup>(45) (48)</sup> La misma razón puede esgrimirse para la prevalencia del cáncer de mama en las mujeres de esta serie, pero definitivamente no para la prevalencia del cáncer de sitio primario desconocido. Quizás una explicación más plausible sea el sesgo de referencia, dado que el INCMNSZ no es el principal sitio de referencia para manejo de neoplasias malignas sólidas en México, y en cambio sí lo es para enfermedades reumatológicas y otras menos frecuentes.

El cáncer de tiroides ha sido asociado sólo de manera anecdótica a dermatomiositis,<sup>(45)</sup> razón por la cual resultó llamativo el hallazgo de un caso en esta serie. Sin embargo, no es posible asegurar que en este caso en particular existiese una asociación verdadera, puesto que la dermatomiositis fue diagnosticada 14 años antes que el cáncer y, al momento del diagnóstico de este último, la primera ya había estado inactiva por varios años. De cualquier manera, otros estudios también han propuesto asociaciones entre miopatía y malignidad con un amplio intervalo de tiempo, como Buchbinder, que incluyó en su trabajo a un paciente con polimiositis y otro con dermatomiositis que habían tenido cáncer 20 y 18 años antes, respectivamente.<sup>(44)</sup>

Marie reportó que el cáncer era un factor predictivo de deterioro y mortalidad entre pacientes con dermatomiositis.<sup>(25)</sup> Esto quizás tenga que ver con el hallazgo en esta serie de que 7 pacientes estaban en estadio clínico III al momento del diagnóstico. A pesar de ello, todos excepto un paciente tenían un buen estado de desempeño funcional (ECOG 0-1).

Los síndromes paraneoplásicos en general suelen tener una buena respuesta al tratamiento oncológico, y existe evidencia de que la dermatomiositis se comporta de esta manera, incluso a veces remitiendo por completo tras el tratamiento quirúrgico curativo del cáncer.<sup>(50)</sup> En este estudio, sin embargo, la respuesta al tratamiento tanto inmunosupresor como oncológico se reportó únicamente con fines descriptivos y, de cualquier modo, no pudo medirse objetivamente. En 7 pacientes que recibieron tratamiento inmunosupresor y oncológico simultáneamente hubo buena respuesta de la dermatomiositis, pero resulta imposible estimar la magnitud con que cada una de estas intervenciones contribuyó a la mejoría. En otros 2 pacientes no hubo información disponible sobre la respuesta al tratamiento, y en 1 más no podía evaluarse porque la dermatomiositis llevaba varios años inactiva cuando el paciente desarrolló el cáncer.

En la literatura revisada, la supervivencia de los pacientes con dermatomiositis y cáncer se ve notablemente reducida, y la mortalidad generalmente se debe a la progresión de la malignidad o a complicaciones respiratorias de la miopatía.<sup>(41) (25)</sup> En los dos pacientes que fallecieron en esta serie, las causas fueron precisamente progresión y neumonía de focos múltiples. La mortalidad encontrada fue menor que la reportada en la literatura, pero probablemente éste fenómeno haya sido debido al pequeño número de pacientes, a un tiempo insuficiente de seguimiento, o bien a la pérdida de pacientes en este tiempo. A este respecto, llama la atención que la mitad de los pacientes de esta serie se perdió del seguimiento antes de un año, y solamente 1 de ellos por defunción.

Diversas debilidades pueden señalarse para este estudio. En primer lugar, su naturaleza retrospectiva y retrolectiva, así como el pequeño número de casos encontrados de cáncer asociado a dermatomiositis, limitan la representatividad de la muestra. La inclusión de controles hubiera permitido determinar factores pronósticos y factores predictivos de malignidad en dermatomiositis.

Se requiere un estudio prospectivo para caracterizar de forma más precisa la asociación entre cáncer y dermatomiositis. Sin embargo, a la fecha ningún estudio de estas características ha sido publicado en la literatura.

La falta de un estándar de oro para diagnóstico de dermatomiositis vuelve difícil la inclusión de pacientes para estudios clínicos y epidemiológicos. Se utilizan por lo general los criterios de Bohan y Peter, que tienen varias deficiencias ya comentadas previamente pero que, hasta ahora, no han sido sustituidos por otros con mejor desempeño. Ninguno de los estudios epidemiológicos de gran escala que han reportado la asociación de dermatomiositis con cáncer ha podido garantizar la precisión del diagnóstico de la miopatía. Incluso el estudio de Buchbinder, que seleccionó únicamente pacientes con dermatomiositis confirmada mediante biopsia muscular, no aclaró si los otros criterios de Bohan y Peter habían sido cumplidos en todos los casos. <sup>(44)</sup> En esta serie todos los pacientes tenían las manifestaciones cutáneas típicas de la dermatomiositis y un patrón de debilidad muscular simétrico y proximal. A algunos se les practicaron biopsia y electromiografía para sustentar el diagnóstico. En 2 pacientes la CK se encontró elevada en la evaluación inicial, pero otros la elevaron durante el seguimiento. Siete pacientes cumplieron 3 criterios de Bohan y Peter (incluyendo manifestaciones cutáneas típicas), con lo cual calificaron como probable dermatomiositis, y otros 3 tenían dermatomiositis definitiva (4 criterios presentes incluyendo los cambios cutáneos).

El presente estudio ha sido realizado en un hospital de tercer nivel considerado uno de los principales centros de referencia para enfermedades reumatológicas. No existen reportes similares en población mexicana.

La asociación entre dermatomiositis y cáncer ha sido ampliamente estudiada en otras regiones como Europa, Asia y Australia, pero las diferencias genéticas y ambientales entre las distintas poblaciones impiden transpolar con seguridad todos los resultados obtenidos, lo cual vuelve importante hacer la investigación pertinente en la población con la que se trabaja.



## VII. CONCLUSIONES

La tendencia a desarrollar una neoplasia maligna está definitivamente incrementada en los pacientes con dermatomiositis, y esta tendencia parece ser mayor en el primer año a partir del diagnóstico de la miopatía, pero probablemente esté presente desde uno o dos años antes y persista más allá de los tres años posteriores.

Los tumores más asociados a dermatomiositis probablemente reflejen la prevalencia de los tipos de cáncer en la población estudiada. En población occidental los más frecuentemente encontrados son de mama, ovario, pulmón y tubo digestivo. En este trabajo el cáncer de mama fue el más prevalente, junto con el cáncer de sitio primario desconocido.

La mayoría de los pacientes con cáncer y dermatomiositis tienen más de 45 años, y tal vez los hombres tengan un mayor riesgo de malignidad que las mujeres, aunque esto no ha sido confirmado. La VSG elevada y la presencia de síntomas constitucionales probablemente sean otros marcadores de la presencia de una neoplasia maligna oculta en un paciente al que se le diagnostica dermatomiositis. Por el contrario, la presencia de fibrosis pulmonar y anticuerpos anti-Jo-1 podrían indicar que ese paciente en particular tiene un bajo riesgo de cáncer.

En el momento del diagnóstico de dermatomiositis, deben ponderarse los factores de riesgo individuales de cada paciente de acuerdo a la información obtenida mediante una historia clínica prolija y una exploración física acuciosa. A continuación deberá conducirse una búsqueda dirigida de malignidad que incluya la actualización de las pruebas de escrutinio apropiadas para edad y sexo (citología cervicovaginal, mastografía, colonoscopia o rectosigmoidoscopia, antígeno prostático específico). El estudio para descartar enfermedad maligna subyacente deberá completarse con biometría hemática, pruebas de función hepática, química sanguínea, velocidad de sedimentación globular, anticuerpos específicos de miositis y, posiblemente, tomografía de tórax y abdomen y estudios endoscópicos de tubo digestivo alto y bajo. El papel de los marcadores tumorales aún no se ha definido.

## VIII. BIBLIOGRAFÍA

1. Wagner E. Falleiner Seltner Muskelkrankheit. *Dtsch Arch Heilk.* 1863; 4: 282.
2. Bohan A, Peter JB. Polymyositis and dermatomyositis (first of two parts). *N Engl J Med.* 1975; 292: 344-347.
3. Bohan A, Peter JB. Polymyositis and dermatomyositis (second of two parts). *N Engl J Med.* 1975; 292: 403-407.
4. Sontheimer RD. Dermatomyositis: an overview of recent progress with emphasis on dermatologic aspects. *Dermatol Clin.* 2007; 20: 387-408.
5. Klippel JH, Crofford LJ, Stone JH, Weyand CM, et al. Primer on the Rheumatic Diseases, 12th ed. *EUA, Arthritis Foundation.* 2001.
6. Dalakas MC, Hohlfield R. Polymyositis and dermatomyositis. *Lancet.* 2003; 362: 971-982.
7. Gaubitz M. Epidemiology of connective tissue disorders. *Rheumatology.* 2006; 45: iii3-iii4.
8. Kovacs SO, Kovacs SC. Dermatomyositis. *J Am Acad Dermatol.* 1998; 39 (6): 899-920.
9. Mastaglia FL, Phillips BA. Idiopathic inflammatory myopathies: epidemiology, classification and diagnostic criteria. *Rheum Dis Clin N Am.* 2002; 28: 723-741.
10. Rendt K. Inflammatory myopathies: narrowing the differential diagnosis. *Clev Clin J Med.* 2001; 68 (6): 505-519.
11. Rockerbie NR, Woo TY, Callen JP, et al. Cutaneous changes of dermatomyositis precede muscle weakness. *J Am Acad Dermatol.* 1989; 20: 629-632.
12. Caproni M, Cardinali C, Parodi A, et al. Amyopathic dermatomyositis. *Arch Dermatol.* 2002; 138: 23-27.
13. Aslanidis S, Pyrpasopoulou A, Kartali N, Zaomboulis C. Successful treatment of refractory rash in paraneoplastic amyopathic dermatomyositis. *Clin Rheumatol.* 2007; 26 (7): 1198-1200.

14. Kikuch K, Seto Y, Matsubara T, et al. Amyopathic dermatomyositis associated with esophageal cancer. *Int J Dermatol.* 2008; 47 (3); 310-311.
15. Ledwich LJ, Olenginski TP. A rare lymphoma in a patient with amyopathic dermatomyositis. *Am J Clin Dermatol.* 2010; 11 (2): 151-155.
16. Gunawardena H, Betteridge ZE, McHugh NJ. Myositis-specific autoantibodies: their clinical and pathogenic significance in disease expression. *Rheumatology.* 2009; 48: 607-612.
17. Levine, SM. Cancer and myositis: new insights into an old association. *Curr Opin Rheumatol.* 2006; 18: 620-624.
18. Kaji K, Fujimoto M, Hasegawa M, et al. Identification of a novel autoantibody reactive with 155 and 140 kDa nuclear proteins in patients with dermatomyositis: an association with malignancy. *Rheumatology.* 2007; 46: 25-28.
19. Dalakas MC. Muscle biopsy findings in inflammatory myopathies. *Rheum Dis Clin N Am.* 2002; 28: 779-798.
20. Tomasová-Studýnková J, Charvát F, Jarosova K, Vencovský J. The role of MRI in the assessment of polymyositis and dermatomyositis. *Rheumatology.* 2007; 46: 1174-1179.
21. Levine SM, Raben N, Xie D., et al. Novel conformation of histidyl-transfer RNA synthetase in the lung: the target tissue in Jo-1 autoantibody-associated myositis. *Arthritis Rheum.* 2007; 56 (8): 2729-2739.
22. Choy EHS, Isenberg DA. Treatment of dermatomyositis and polymyositis. *Rheumatology.* 2002; 41: 7-13.
23. Iorizzo LJ, Jorizzo JL. The treatment and prognosis of dermatomyositis: an updated review. *J Am Acad Dermatol.* 2008; 59: 99-112.
24. Oddis CV. Idiopathic inflammatory myopathy: management and prognosis. *Rheum Dis Clin N Am.* 2002; 28: 979-1001.
25. Marie I, Hachvilla E, Hatron PY, et al. Polymyositis and dermatomyositis: Short term and longterm outcome, and predictive factors of prognosis. *J Rheumatol.* 2001; 28:2230-2237.

26. Miller J, Walsh Y, Saminaden S, et al. Randomized control trial of methotrexate and steroids compared with azathioprine and steroids in the treatment of idiopathic inflammatory myopathy. *J Neurol Sci.* 2002;199(Suppl):S53.
27. Villalba L, Hicks JE, Admas EM, et al. Treatment of refractory myositis: a randomized crossover study of two new cytotoxic agents. *Arthritis Rheum.* 1998; 41: 392-399.
28. Stertz G. Polymyositis. *Berl Klin Wochenschr.* 1916; 53: 489.
29. Firmat J, Lipsett MB. Cancer and dermatomyositis. *Cancer.* 1958;11:63-66.
30. Curtis AC, Blaylock HC, Harrell ER. Malignant lesions associated with dermatomyositis. *J Am Med Assoc.* 1952; 50(9): 844-846.
31. Sheard C, Knoepfler PT. Dermatomyositis and incidence of associated malignancy. *Connecticut M J.* 1956; 20: 626-630.
32. Przybylski G, et al. A case report of a patient with dermatomyositis as a prodromal sign of lung cancer. *Pol Arch Med W.* 2008;118(3):143-146.
33. Ben-Zvi N, et al. Dermatomyositis following the diagnosis of ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer.* 2005;15:1124-1126.
34. Chao LW, Wei LH. Dermatomyositis as the initial presentation of ovarian cancer. *Taiwan J Obstet Gynecol.* 2009;48(2):178-180.
35. Martínez E, et al. Dermatomiositis en el diagnóstico de cáncer: carcinoma de mama y de vesícula biliar. *Oncología.* 2005;28(4):193-196.
36. Kee KM, et al. Chronic hepatitis C virus infection associated with dermatomyositis and hepatocellular carcinoma. *Chang Gung Med J.* 2004;27:834-839.
37. Carmona O, et al. Dermatomiositis paraneoplásica en un paciente con carcinoma de próstata. *Neurología.* 2008;23(7):469-471.
38. Sagi L, et al. Dermatomyositis and small cell carcinoma of the bladder. *Can Fam Physician.* 2009;55:997-999.

39. Schiller M, Böhm M, Hensen P, et al. Dermatomyositis associated with malignant melanoma - a marker of poor prognosis? *J Am Acad Dermatol.* 2006;54(2):221-226.
40. Kim HI, et al. Dermatomyositis associated with cancer of unknown primary site. *J Korean Med Sci.* 2007;22(Suppl):S174-S177.
41. Sigurgeirsson B, Lindelöf B, Edhag O, Allender E. Risk of cancer in patients with dermatomyositis or polymyositis: a population-based study. *J Engl J Med.* 1992;326:363-367.
42. Zantos D, Zhang Y, Felson D. The overall and temporal association of cancer with polymyositis and dermatomyositis. *J Rheumatol.* 1994;21:1855-1859.
43. Hill CL, Zhang Y, Sigurgeirsson B, et al. Frequency of specific cancer types in dermatomyositis and polymyositis: a population-based study. *Lancet.* 2001;357:96-100.
44. Buchbinder R, Forbes A, Hall S, et al. Incidence of malignant disease in biopsy-proven inflammatory myopathy. *Ann Intern Med.* 2001;134:1087-1095.
45. Huang YL, chen YJ, Lin MW, et al. Malignancies associated with dermatomyositis and polymyositis in Taiwan: a nationwide population-based study. *BJD.* 2009;161:854-860.
46. András C, Ponyi A, Constantin T, et al. Dermatomyositis and polymyositis associated with malignancy: a 21-year retrospective study. *J Rheumatol.* 2008;35:438-444.
47. Sparsa A, Licton E, Herrmann F, et al. Routine vs extensive malignancy search for adult dermatomyositis and polymyositis. *Arch Dermatol.* 2002;138:885-890.
48. Zhang W, Jiang SP, Huang L. Dermatomyositis and malignancy: a retrospective study of 115 cases. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2009;13:77-80.
49. Wakata N, Kurihara t, Saito E, Kinoshita M. Polymyositis and dermatomyositis associated with malignancy: a 30-year retrospective study. *Int J dermatol.* 2002;41:729-734.
50. Markman M. Response of paraneoplastic syndromes to antineoplastic therapy. *West J Med.* 1986;144:580-585.

51. Beukelaar J, Sillevs-Smitt PA. Managing paraneoplastic neurological disorders. *The Oncologist*. 2006;11:292-305.
52. Chen YJ, Wu CY, Shen LJ. Predicting factors of malignancy in dermatomyositis and polymyositis: a case-control study. *BJD*. 2002;144(4):825-831.
53. Solans-Laqué R, Pérez-Bocanegra C, Salud-Salvia A, et al. Clinical significance of antinuclear antibodies in malignant disease: association with rheumatic and connective tissue paraneoplastic syndromes. *Lupus*. 2004;13(3):159-164.
54. Imran A, Neelam F, Tariq M. Incidence of circulating antinuclear antibodies in cancer patients. *Indian J Med Sci*. 2003;57:113-116.