

Journal Pre-proof

Dermatomiositis paraneoplásica: una serie de 25 casos de un hospital oncológico

Celia Requena E. Sánchez-Romero E. Nagore O. Sanmartín



PII: S0001-7310(24)00890-1

DOI: <https://doi.org/doi:10.1016/j.ad.2024.04.030>

Reference: AD 4169

To appear in: *Actas dermosifiliograficas*

Received Date: 18 March 2024

Accepted Date: 29 April 2024

Please cite this article as: Requena C, Sánchez-Romero E, Nagore E, Sanmartín O, Dermatomiositis paraneoplásica: una serie de 25 casos de un hospital oncológico, *Actas dermosifiliograficas* (2024), doi: <https://doi.org/10.1016/j.ad.2024.04.030>

This is a PDF file of an article that has undergone enhancements after acceptance, such as the addition of a cover page and metadata, and formatting for readability, but it is not yet the definitive version of record. This version will undergo additional copyediting, typesetting and review before it is published in its final form, but we are providing this version to give early visibility of the article. Please note that, during the production process, errors may be discovered which could affect the content, and all legal disclaimers that apply to the journal pertain.

© 2024 AEDV. Publicado por Elsevier España, S.L.U.

Sección Cartas científico clínicas**DERMATOMIOSITIS PARANEOPLÁSICA: UNA SERIE DE 25 CASOS DE UN HOSPITAL ONCOLÓGICO****PARANEOPLASTIC DERMATOMYOSITIS: A 25-PATIENT SERIES FROM A CANCER CENTER****HOSPITAL ONCOLÓGICO**

Celia Requena, E. Sánchez-Romero, E. Nagore, O. Sanmartín

Servicio de dermatología. Instituto Valenciano de Oncología. Valencia. España.

Autor para correspondencia:

Celia Requena
Email: celiareq@hotmail.com

Sr. Director

La Dermatomiositis (DM) es una enfermedad autoinmune e inflamatoria que se incluye en el grupo de las miopatías inflamatorias idiopáticas y que afecta sobre todo a la piel y al músculo. En la DM del adulto aproximadamente el 20% de los casos serán paraneoplásicos [1-3]. El riesgo de neoplasia asociada es similar en el grupo de las DM con afectación muscular que en las DM amiopáticas [4]. Con respecto al riesgo de que una DM del adulto sea paraneoplásica la presencia o ausencia de autoanticuerpos contra el factor intermediario transcripcional 1 gamma (TIF-1 γ) es de especial interés, y en menor medida también los anti NXP-2 y anti SAE, ya que su positividad incrementa el riesgo de cáncer asociado [5-7].

La mayor parte de series largas de DM paraneoplásicas se basan en bases de datos poblacionales [1,2,8,9] y no reflejan bien las manifestaciones cutáneas, por ello decidimos recoger y describir las características dermatológicas de nuestros pacientes con DM paraneoplásica.

Realizamos un estudio retrospectivo de todos los pacientes con DM paraneoplásica diagnosticados y/o tratados en un hospital oncológico en un periodo de 18 años, desde enero de 2004 a diciembre de 2022. El estudio fue aprobado por el Comité Ético de Investigación de la Fundación Instituto Valenciano de Oncología (código: DMP-181122). Se recogieron 25 pacientes con DM paraneoplásica. Todos los casos tuvieron un cáncer subyacente asociado diagnosticado o recidivado en un periodo no superior a 2 años con respecto al diagnóstico de la DM. Todos los pacientes -excepto 4- fueron revisados presencialmente cada 2-6 meses hasta el fin del estudio o hasta su fallecimiento. En los casos que no habían desarrollado la DM al debut del cáncer ni dos años después, pero que desarrollaron DM en una recaída posterior del cáncer se recogió el periodo de tiempo entre el diagnóstico de la DM y la recaída del cáncer.

Se incluyeron 25 casos de DM paraneoplásica en el estudio: 9 hombres y 16 mujeres, de entre 43 y 84 años con una mediana de 60 años. El cáncer asociado más frecuente fue el de mama con 7 casos, seguido del pulmonar con 5 casos y el de ovario y el urotelial, estos dos últimos con 4 casos cada uno. Todos los hallazgos cutáneos, así como el resto de los rasgos clínicos y analíticos de los 25 pacientes están resumidos en las Tablas 1 y 2.

Con respecto a la afectación cutánea, las manifestaciones más comunes en nuestra serie de DM paraneoplásica fueron la erupción eritematoviolácea fotodistribuida (Fig. 1A) y la afectación de las cutículas y pliegues periungueales (eritema, hiperqueratosis y/o necrosis), por delante de las pápulas de Gottron (Fig. 1B).

Aunque este hecho no aparece reflejado en la literatura, queremos destacar que en algunos casos (4 pacientes) la DM paraneoplásica se asoció temporalmente, no al debut de la neoplasia maligna, sino a su recidiva, e incluso en 2 pacientes fue el primer marcador de ésta.

Con respecto a la clínica cutánea, queremos destacar la afectación de las cutículas en los pacientes con DM paraneoplásica, que pueden aparecer eritematosas, inflamadas, hipertróficas y/o necróticas. La frecuencia de este hallazgo (21/25), por delante de las pápulas de Gottron (19/25) tanto en número de pacientes afectados, como sobre todo por su persistencia en el tiempo, nos lleva a poner énfasis en la afectación de cutículas como criterio diagnóstico que puede ser de gran ayuda, junto con otras manifestaciones clínicas, para el diagnóstico de DM, no solo por sus elevada frecuencia, sino sobre todo por su persistencia a lo largo del curso de la enfermedad por encima de otros hallazgos cutáneos. Del exantema facial en la DM -aparte de los rasgos clásicos de eritema heliotropo y edema- nos gustaría destacar la tendencia a afectar a ambos lados de la raíz nasal.

Nuestra percepción en estas dos últimas décadas ha sido que los pacientes con cáncer que desarrollaban DM paraneoplásica eran pacientes con un pronóstico ominoso. Nuestros resultados así lo han confirmado, con una supervivencia global a 5 años del 12%. De todos los parámetros estudiados el rasgo que más se correlacionó con una peor supervivencia fue la presencia de miositis -aunque sin alcanzar significación estadística- lo cual no ha sido reflejado previamente en la literatura.

Con respecto al perfil de autoinmunidad los autoanticuerpos anti-TIF- 1 γ fueron -aparte de los ANAs- los más comunes en nuestra serie, corroborando su asociación a paraneoplasia en la DM. En efecto, a la presencia de anti-TIF-1 γ se le atribuye un valor predictivo negativo del 95% (7) y una especificidad de 89% (6) para el diagnóstico de

cáncer subyacente en la DM. Por el contrario, apenas encontramos anticuerpos específicos de miositis, también en consonancia con lo esperable en las DM paraneoplásicas (10).

En conclusión, queremos enfatizar la constancia de la afectación de las cutículas en el curso evolutivo de la DM, destacamos que la DM paraneoplásica puede ser clave para detectar no solo un cáncer subyacente si no también su recidiva. Así mismo, planteamos que el diagnóstico de DM en un paciente con cáncer puede suponer un empeoramiento en el pronóstico vital del paciente, y posiblemente más si se acompaña de miositis.

Journal Pre-proof

REFERENCIAS

1. Ungprasert P, Leeaphorn N, Hosiriluck N, et al. Clinical features of inflammatory myopathies and their association with malignancy: A systematic review in asian population. *ISRN rheumatology*. 2013;2013:509354.
2. Sigurgeirsson B, Lindelof B, Edhag O, Allander E. Risk of cancer in patients with dermatomyositis or polymyositis. A population-based study. *The New England journal of medicine*. 1992;326 6:363-7.
3. Azuma K, Yamada H, Ohkubo M, et al. Incidence and predictive factors for malignancies in 136 japanese patients with dermatomyositis, polymyositis and clinically amyopathic dermatomyositis. *Modern rheumatology*. 2011;21 2:178-83.
4. Galimberti F, Li Y, Fernandez AP. Clinically amyopathic dermatomyositis: Clinical features, response to medications and malignancy-associated risk factors in a specific tertiary-care-centre cohort. *The British journal of dermatology*. 2016;174 1:158-64.
5. Chinoy H, Fertig N, Oddis CV, et al. The diagnostic utility of myositis autoantibody testing for predicting the risk of cancer-associated myositis. *Annals of the rheumatic diseases*. 2007;66 10:1345-9.
6. Wang J, Guo G, Chen G, et al. Meta-analysis of the association of dermatomyositis and polymyositis with cancer. *The British journal of dermatology*. 2013;169 4:838-47.
7. Trallero-Araguas E, Rodrigo-Pendas JA, Selva-O'Callaghan A, et al. Usefulness of anti-p155 autoantibody for diagnosing cancer-associated dermatomyositis: A systematic review and meta-analysis. *Arthritis and rheumatism*. 2012;64 2:523-32.

8 Hill CL, Zhang Y, Sigurgeirsson B, et al. Frequency of specific cancer types in dermatomyositis and polymyositis: A population-based study. *Lancet*. 2001;357 9250:96-100.

9 Buchbinder R, Forbes A, Hall S, et al. Incidence of malignant disease in biopsy-proven inflammatory myopathy. A population-based cohort study. *Annals of internal medicine*. 2001;134 12:1087-95.

10 Madan V, Chinoy H, Griffiths CE, Cooper RG. Defining cancer risk in dermatomyositis. Part i. *Clinical and experimental dermatology*. 2009;34 4:451-5.

Journal Pre-proof

PIES DE LAS FIGURAS



FIGURA 1A. Paciente con erupción violácea en cara posterior del cuello, hombros y cara de extensión de los brazos. En la espalda hay una porción respetada que sigue una distribución conocida como “alas de ángel”. También se aprecia eritema flagelado en la parte superior de la espalda y una necrosis cutánea superficial en el área escapular derecha. **1B.** Aspecto típico del dorso de la mano de un paciente con DM paraneoplásica con pápulas eritematovioláceas sobre las articulaciones metacarpo-falángicas e interfalángicas (pápulas de Gottron). La hiperqueratosis de las cutículas es evidente.

	edad (años)	sexo	cáncer asociado	tiempo (meses)	miositis (clínica)	disfagia	CPK (U/L)	EP	autoanticuerpos	supervivencia (meses desde diagnóstico DM)
1	48	M	carcinoma microcítico de pulmón	9	sí	no	562	no	ANA+ 1/40, anti-DNA, anti Ro, anti-La, RNP -	M (10)
2	74	M	vejiga	0 (recaída)	no	no	N	no	ANA+ 1/160	M (9)
3	68	M	vejiga	18	sí	no	406	no	ANA, anti Jo, antiMi-1/Mi-2 -	M (15)
4	58	M	estómago	0 (debut)	sí	sí	5147	no	Anti Sm, anti DNA, anti Jo-1, RNP, Ro, LA -	M (13)
5	43	F	carcinoma mama ductal infiltrante	12	sí	sí	1399	no	ANA+ 1/640, anti Jo-1, anti RNP, RO, La, Sm -	M (3)
6	84	F	linfoma no Hodgkin difuso de células grandes B de la mama	9	no	no	D	no	NR	M (180)
7	64	M	próstata	0	no	no	N	no	anti Jo-1 - ANA -	M (10)
8	61	F	ovario	0	sí	sí	D	no	ANA -	M (5)
9	53	F	carcinoma escamoso de cérvix	20 (recaída)	no	no	N	no	ANA, anti-DNA -	P
10	69	M	vejiga	15 (recaída)	no	no	N	sí	antiJo-1, ANA -	P
11	55	F	ovario	0 (recaída)	no	D	N	no	NR	P
12	56	F	ovario	3	D	D	D	no	NR	P
13	46	F	adenocarcinoma de pulmón	0	sí	no	2348	no	ANA+ 1/640, anti-Jo-1, anti Mi-2 -	M (16)

14	81	F	carcinoma mama ductal infiltrante	2	sí	no	1605	no	ANA+ 1/320, anti-Jo-1, anti Mi-2 -	M (2)
15	46	F	adenocarcinoma de pulmón	4	sí	sí	D	no	Anti-Jo, anti Mi-1/Mi-2, Ro, La, MDA5, ANA-, Anti TIF-1-gamma: + leve	M (52)
16	56	M	adenocarcinoma de pulmón	1	sí	no	1718	no	ANA+ 1:320, anti TIF-1-gamma +, Anti MDA5-, anti Mi-1/Mi-2 -	M (5)
17	77	M	vejiga	0 (debut)	sí	no	60	no	Anti TIF1gamma + (leve) resto – (anti Mi, anti Jo1, anti CAM 140)	M (15)
18	77	F	mama	12	sí	no	235	no	TIF1 gamma + ANAs +: 1:320, anti Ro, La -, antiMi1/Mi2 + 1:320	M (49)
19	79	M	adenocarcinoma de pulmón	12 (progresión)	sí	sí +++	824	no	ANA, anti Mi, anti TIF-1-gamma, anti NXP -	M (4)
20	48	F	carcinoma ductal infiltrante mama	1	no	no		no	TIF1 gamma +	V (38)
21	59	F	carcinoma ductal infiltrante mama	1 (progresión)	sí		2913	no	ANA + 1:320, anti Jo1, anti Mi2, anti-TIF-1-gamma, anti NPX2 -	M (23)
22	60	F	carcinoma ductal infiltrante mama	3	sí	sí		no	TIF1-gamma+, anti Mi-1, MI- 2, NXP-2 -	V (180)
23	43	F	carcinoma ductal infiltrante mama	0 (recaída)	sí	sí (leve)	197	no	ANA: + 1.640 moteado granular Anti TIF-1-gamma +, MDA5, NXP-2, RNP, Jo, Mi -	V (22)
24	77	F	adenocarcinoma de pulmón	5	no	no	no	no	Anti-NXP-2, Mi-1 y 2, TIF-1-gamma, ANA, RNO, Jo-1: -	V (44)
25	60	F	ovario	7	no	no	no	no	ANA, anti Mi-2, TIF-1-gamma, MDA 5, NXP2, AE1, Ku:-	M (17)

									Anticentrómero: + 1:2560	
total	59	9	mama 7	3	15	7	11	1	ANA +: 8	M 17
	medi	M	pulmón 6	media	sí		(↑)		Anti TIF-1 gamma +: 7 de 9	V 4
	ana	1	vejiga 4	na	10				Anti-Mi1: 1	P 4
	61,7	6F	ovario 4	5,4	no				Anti-centrómetro: 1	
	medi		estómago	media						
	a		1							
			linfoma 1							
			próstata 1							
			cérvix 1							

Tabla 1. Rasgos clínicos y de laboratorio de los 25 pacientes con DM paraneoplásica de nuestra serie. Leyendas: Sexo: M: masculino, F: femenino; Miositis, Disfagia y CPK (CPK: normal entre 30-175 U/L): D: desconocido, N: normal; EPI: enfermedad pulmonar intersticial; autoanticuerpos: NR: no realizado; Supervivencia: M: muerto, V: vivo, P: pérdida de seguimiento.

casos	erupción violácea fotodistribuida	afectación de cutículas	rash heliotropo	pápulas de Gottron	prurito	necrosis cutánea	eritema flagelado	poiquilodermia en cuero cabelludo	calcinosis
1	+	+	+	+	+	+	D	D	no
2	+	D	+	+	+++	+	+	no	no
3	+	+	+	+	+	no	+	no	no
4	+	+	+	+	D	+++	D	+	no
5	D	+	+++	+	D	no	D	D	no
6	+	no	no	no	+	no	no	no	no
7	+	+	+	no	D	no	no	+	no
8	+	+	++	+	+	no	D	no	no
9	+	+	+	+	D	no	D	no	no
10	D	+	+	D	D	no	no	no	no
11	+	+	+	+	D	no	D	D	no
12	+	no	D	+	D	no	D	D	no
13	+	++	+	+	+	no	no	no	no
14	+	+	+	no	+	+	no	no	no
15	+	+	+	+	+	no	no	+	no
16	+	+	+	+	+	+	+/-	no	no
17	+	+	+	+	-	+	no	+	no
18	+	+	++	++	+	+	no	+	no
19	-	+	-	+	D	no	no	+	no
20	+	+	-	+	-	-	no		no
21	+	+	-	+	+	+	+	+	no
22	+	+	+	+	+	no	+	+	no
23	+	+	+	no	+	no	no	+	no
24	+	no	+	+	no	no	no	no	no
25	+	+	+	no	no	no	no	no	no
total	22	21	20	19	13	8	5	9	0

Tabla 2. Manifestaciones cutáneas de los 25 pacientes con DM paraneoplásica de nuestra serie.

La “erupción violácea fotodistribuida” incluye el signo del chal, el signo en V del escote, la cara y la región extensora de las extremidades. La “afectación de las cutículas” incluye el eritema

periungueal, la hiperqueratosis, los infartos y las necrosis de las cutículas. D: desconocido. +: signo presente, ++: signo marcado, +++: signo muy llamativo.

Journal Pre-proof