

Dermatomiositis y neoplasia. ¿Cómo y cuándo se debe realizar el estudio de extensión?

Dermatomyositis and malignancy: when and how should the patients be assessed?

La dermatomiositis es una enfermedad inflamatoria que afecta a la piel y el músculo. Se incluye dentro de las miopatías inflamatorias idiopáticas o miositis idiopáticas, las cuales constituyen un grupo heterogéneo de enfermedades musculares, de etiología desconocida, caracterizadas por la aparición progresiva de debilidad muscular e inflamación[1]. Entre las complicaciones sistémicas que ensombrecen notablemente el pronóstico de una dermatomiositis, destacan la enfermedad pulmonar intersticial y el desarrollo de una neoplasia. La asociación entre dermatomiositis y neoplasia se sugirió por primera vez en 1916. En los primeros estudios epidemiológicos, diversos aspectos clínicos y metodológicos como el diagnóstico sólo de sospecha y el sesgo en la referencia de los casos, la dificultad en el diagnóstico de miositis y, sobre todo, en la distinción entre dermatomiositis y polimiositis, el tamaño pequeño de las muestras, la escasa duración del seguimiento o la ausencia de un grupo control apropiado, entre otros, impidieron la confirmación de este hecho. Sin embargo, estudios de cohortes más recientes, amplios y bien diseñados, han demostrado una asociación significativa entre miositis y neoplasia, siendo el riesgo de esta asociación mayor para la dermatomiositis respecto a la polimiositis[2, 3].

A pesar de todo, sigue sin definirse cuál es la estrategia más adecuada en la búsqueda de esta neoplasia. En este sentido, tres cuestiones importantes no tienen aún una respuesta clara; en primer lugar ¿disponemos de algún factor predictivo o marcador de neoplasia en la dermatomiositis del adulto?; segundo, el estudio de la neoplasia ¿debe realizarse con las mínimas exploraciones o debe ser completo y exhaustivo?, y tercero, ¿durante cuánto tiempo debemos realizar el seguimiento del paciente en caso de que no se encuentre neoplasia alguna en la primera evaluación?

La primera cuestión es una de las más importantes para el clínico, ya que como es obvio la identificación de determinados hallazgos clínicos o parámetros biológicos que pudieran actuar como marcadores de neoplasia, permitiría realizar una investigación selectiva y meticulosa de la neoplasia sólo en aquellos pacientes que fueran portadores de estos marcadores. Sin embargo, desafortunadamente existen pocos cambios clínicos que nos permitan sospechar la existencia de una neoplasia. Algunos autores, han señalado en diversas publicaciones de la literatura francesa[4-6] el interés de observar en los pacientes con dermatomiositis lesiones necróticas en la piel, ya que éstas podrían constituir un marcador de neoplasia. En uno de estos estudios[6] el valor predictivo de la asociación necrosis cutánea y neoplasia fue del 70%. Este parámetro clínico resulta fácil de evaluar por el dermatólogo y, probablemente, su observación podría justificar una investigación exhaustiva de la neoplasia. Asimismo, se ha sugerido que la presencia de enfermedad pulmonar intersticial sola o acompañada de anticuerpos anti-sintetasa tiene una asociación negativa con riesgo de cáncer[7].

Con respecto a los parámetros biológicos, podemos distinguir entre algunas determinaciones de laboratorio de rutina, los marcadores de antígenos tumorales y los autoanticuerpos. Se ha descrito que los pacientes con dermatomiositis y neoplasia asociada tienen con mayor frecuencia unas CPK normales, aunque para algunos autores sería lo contrario, y una VSG incrementada. Es obvio que la determinación de una batería de marcadores de antígenos tumorales puede proporcionar una información útil antes de iniciar la búsqueda exhaustiva de la neoplasia. Amoura y cols.[8] han señalado que en los pacientes con miositis podrían tener especial interés los marcadores CA125 y CA19.9, ya que unas cifras elevadas en el suero de estos antígenos tumorales, así como la elevación de CA125 en determinaciones seriadas, se asociaron en su estudio a un mayor riesgo de desarrollar cáncer, no sólo de ovario sino también de otros tipos de cáncer. Finalmente, algunos autoanticuerpos podrían erigirse como marcadores serológicos de neoplasia en los pacientes con miositis. Es bien conocido que en este grupo de enfermedades se puede identificar en el suero de hasta el 40% de los pacientes, una serie de anticuerpos específicos de miositis (AEM) (anti-sintetasas, anti-Mi-2, anti-SPR, etc.) y otros asociados a miositis (anti-Ro, anti-U1RNP, anti-U3RNP, anti-PM-Scl, etc.). Se ha demostrado que los AEM definen grupos de pacientes con unos hallazgos clínicos, epidemiológicos y pronóstico homogéneos, y probablemente representan algo más que un epifenómeno en estas enfermedades ya que se les

ha atribuido un papel en la etiopatogenia de las mismas[9]. Sin embargo, hasta muy recientemente no se había identificado ningún AEM como marcador de neoplasia. Más aún la presencia de estos AEM, como ya se ha comentado, se asociaba a una menor probabilidad de cáncer.

En los últimos años, se han identificado nuevos anticuerpos específicos en los pacientes con dermatomiositis, y alguno de ellos parece que se asocia a la presencia de cáncer. Uno de estos anticuerpos es anti-p155/140. Varios grupos de trabajo[10-12] identifican este anticuerpo como específico de dermatomiositis y demuestran que correlaciona bien con la presencia de neoplasia y la ausencia de enfermedad pulmonar. Un anticuerpo anti-p155/140 positivo proporciona en la asociación dermatomiositis y cáncer una especificidad del 96%, una sensibilidad del 50% y un valor predictivo negativo del 97%. Más aún, la presencia de este anticuerpo junto a un panel negativo de anticuerpos específicos de miositis incrementa la sensibilidad al 94% y el valor predictivo negativo al 99%[12]. Es evidente que la aplicación clínica de todos estos resultados requiere su confirmación mediante estudios amplios con un seguimiento prospectivo, pero abre la posibilidad de disponer en un futuro próximo de posibles marcadores serológicos de dermatomiositis asociada a neoplasia.

Respecto a la segunda cuestión planteada, sigue siendo motivo de discusión cómo debe realizarse el estudio de una neoplasia en el paciente con una dermatomiositis. El tipo de cáncer que se puede encontrar es variado, siendo los más frecuentes los de ovario, pulmón, tracto gastrointestinal, páncreas y mama[3]; la mayoría de ellos pueden estar ocultos. Desde una perspectiva clínica, parece razonable aconsejar al paciente asintomático, la búsqueda de cualquier proceso cuya detección y tratamiento precoces, conducen a mejorar la evolución del mismo. Por otro lado, es evidente que la presencia de una neoplasia constituye un indicador de mal pronóstico en el contexto de una dermatomiositis. Tradicionalmente, existen dos actitudes opuestas respecto al número y tipo de exploraciones que se deben realizar en la búsqueda de una neoplasia en esta enfermedad. Una de ellas se limita a realizar un completo interrogatorio, una minuciosa exploración física, unas determinaciones de laboratorio de rutina y unas exploraciones complementarias en función de los síntomas y signos que se desprendan de la historia clínica. La otra aproximación incluiría, además de los exámenes ya comentados, un amplio abanico de exploraciones invasivas que podría incluir TAC, endoscopias gastrointestinal y bronquial, biopsia de médula ósea, etc.[3, 13]. Pero, probablemente, todas estas recomendaciones no pueden verse como algo definitivo sino que pueden variar en el tiempo de acuerdo con la introducción de nuevos conocimientos médicos y técnicas de exploración más sensibles y cómodas como puede ser la tomografía por emisión de positrones (PET).

Aunque se han descrito algunos casos aislados de cáncer asociados a dermatomiositis amiopática, no existen datos poblacionales que confirmen el aumento del riesgo de neoplasia en este subtipo de dermatomiositis. No obstante, se recomienda la misma actitud vigilante respecto a la posibilidad de una neoplasia asociada[14].

Entre el 26 y 70% de los casos, el desarrollo de la neoplasia ocurre durante el primer año tras el diagnóstico de la miositis. Este dato confirma que la investigación metódica de una neoplasia debe realizarse sobre todo durante este periodo de tiempo. Sin embargo, diversos estudios han demostrado que el riesgo es más alto en los tres primeros años, pero sigue siendo alto a los 5 años tras el diagnóstico de miositis. No se puede descartar que este riesgo tardío de neoplasia se deba a un efecto a largo plazo de la terapia inmunosupresora. En cualquier caso, es recomendable que el clínico al cuidado de pacientes con dermatomiositis, realice una supervisión metódica anual en búsqueda de una posible neoplasia, durante los 3 ó 4 primeros años tras el inicio de la miositis[2,3].

Isabel Bielsa

Servicio de Dermatología
Hospital Universitari Germans Trias i Pujol. Badalona
Universidad Autónoma de Barcelona

Bibliografía

1. Dalakas MC, Hohlfield R. Polymyositis and dermatomyositis. *Lancet* 2003;362:971-82.
2. Buchbinder R, Forbes A, Hall S, Dennett X, Giles G. Incidence of malignant disease in biopsy-proven inflammatory myopathy. A population-based cohort study. *Ann Intern Med* 2001;134:1087-95.
3. Hill CL, Zhang Y, Sigurgeirsson B, Pukkale E, Mellemkjaer L, Airio A y cols. Frequency of specific cancer types in dermatomyositis and polymyositis: a population-based study. *Lancet* 2001;357:96-100.
4. Basset-Seguín N, Roujeau JC, Gherardi R, Guillaume JC, Revuz J, Touraine R. Prognosis factors and predictive signs of malignancy in adult dermatomyositis. *Arch Dermatol* 1990;126:633-7.
5. Gallais V, Crickx B, Belaïch S. Facteurs pronostiques et signes prédictifs de cancer au cours de la dermatomyosite de l'adulte. *Ann Dermatol Venereol* 1996;123:722-6.
6. Burnouf M, Mahé E, Verpillat P, Descamps V, Lebrun-Vignes B, Picard-Dahan C y cols. Les necroses cutanées dans les dermatomyosites de l'adulte sont prédictives de l'association à une néoplasie. *Ann Dermatol Venereol* 2003;313-6.
7. Grau JM, Miró O, Pedrol E, Casademont J, Masanés F, Herrero C y cols. Interstitial lung disease related to dermatomyositis. Comparative study with patients without lung involvement. *J Rheumatol* 1996;23:1921-6.
8. Amoura Z, Duhaut P, Huong DL, Wechsler B, Costedoat-Chalumeau N, Francès C y cols. Tumor antigen markers for the detection of solid cancers in inflammatory myopathies. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005;14:1279-82.
9. Troyanov Y, Targoff IN, Tremblay JL, Goulet JR, Raymond Y, Sénécal JL. Novel classification of idiopathic inflammatory myopathies based on overlap syndrome features and autoantibodies: analysis of 100 French Canadian patients. *Medicine (Baltimore)* 2005;84:231-49.
10. Targoff IN, Mamyrova G, Trieu EP, Perurena O, Koneru B, O'Hanlon TP y cols. A novel autoantibody to a 155-kd protein is associated with dermatomyositis. *Arthritis Rheum* 2006;54:3682-9.
11. Kaji K, Fujimoto M, Hasegawa M, Kondo M, Saito Y, Komura K y cols. Identification of a novel autoantibody reactive with 155 and 140 kDa nuclear proteins in patients with dermatomyositis: an association with malignancy. *Rheumatology (Oxford)* 2007;46:25-8.
12. Chinoy H, Fertig N, Oddis CV, Ollier WE, Cooper RG. The diagnostic utility of myositis autoantibody testing for predicting the risk of cancer-associated myositis. *Ann Rheum Dis* 2007;66:1345-9.
13. Sparsa A, Liozon E, Herrmann F, Ly K, Lebrun V, Soria P y cols. Routine vs extensive malignancy search for adult dermatomyositis and polymyositis: a study of 40 patients. *Arch Dermatol* 2002;138:885-90.
14. Gerami P, Schöpe JM, McDonald L, Walling HW, Sontheimer RD. A systematic review of adult-onset clinically amyopathic dermatomyositis (dermatomyositis sine myositis): a missing link within the spectrum of the idiopathic inflammatory myopathies. *J Am Acad Dermatol* 2006;54:597-613.