

The seal of the University of Valencia is a large, light green circular emblem. It features a central shield with a cross and a crown on top, surrounded by a decorative border with intricate patterns.

**UNIVERSIDAD CATÓLICA DE VALENCIA**  
**“San Vicente Mártir”**

**LA MIOSITIS COMO FACTOR PREDICTIVO DE SUPERVIVENCIA  
EN LA DERMATOMIOSITIS PARANEOPLÁSICA**

TRABAJO FIN DE GRADO PARA OPTAR AL TÍTULO DE  
“GRADO EN MEDICINA”

Presentado por:  
D<sup>a</sup> ELENA SÁNCHEZ ROMERO

Tutora:  
DRA. CELIA REQUENA CABALLERO

Valencia, a 10 de mayo de 2023

## **AGRADECIMIENTOS**

En primer lugar, agradecer a mi tutora, la Dra. Celia Requena Caballero la oportunidad de realizar este trabajo; por su tiempo, su trabajo, dedicación y paciencia y por enseñarme y guiarme todo este tiempo. Gracias por transmitirme la ilusión y pasión por la dermatología.

Al servicio de Dermatología del Instituto Valenciano de Oncología por permitir el desarrollo de este estudio.

A la Universidad Católica de Valencia por formarme para la carrera que soñaba.

A mi pareja, por haber sido mi pilar fundamental estos años.

Y finalmente, a mi familia por ser mi apoyo incondicional. En especial a mi padre, por transmitirme los valores y conocimientos de esta profesión y acompañarme en cada paso que doy.

## ÍNDICE DE CONTENIDO

|  |    |
|--|----|
| Resumen.....                             | 1  |
| Abstract.....                            | 2  |
| 1. Introducción.....                     | 3  |
| 1.1. Epidemiología.....                  | 4  |
| 1.2. Manifestaciones clínicas.....       | 4  |
| 1.3. Patogenia.....                      | 17 |
| 1.4. Histopatología.....                 | 19 |
| 1.5. Diagnóstico.....                    | 22 |
| 1.6. Tratamiento.....                    | 24 |
| 1.7. Dermatomiositis paraneoplásica..... | 25 |
| 1.8. Justificación.....                  | 29 |
| 2. Hipótesis.....                        | 30 |
| 3. Objetivos.....                        | 31 |
| 3.1. Objetivo principal.....             | 31 |
| 3.2. Objetivos secundarios.....          | 31 |
| 4. Material y métodos.....               | 32 |
| 4.1. Diseño del estudio.....             | 32 |
| 4.2. Ámbito y periodo del estudio.....   | 32 |
| 4.3. Población a estudio.....            | 32 |
| 4.3.1. Criterios de inclusión.....       | 32 |
| 4.3.2. Criterios de exclusión.....       | 32 |
| 4.3.3. Tamaño de la muestra.....         | 32 |
| 4.4. Variables a estudio.....            | 33 |
| 4.5. Procedimientos estadísticos.....    | 33 |
| 4.6. Consideraciones éticas.....         | 34 |
| 5. Resultados.....                       | 35 |
| 5.1. Resultados descriptivos.....        | 35 |
| 5.1.1. Edad.....                         | 35 |
| 5.1.2. Sexo.....                         | 36 |
| 5.1.3. Neoplasias asociadas.....         | 37 |

|            |  |    |
|------------|--|----|
| 5.1.3.1.   | Neoplasias asociadas según sexos.....  | 39 |
| 5.1.3.1.1. | Varones.....   | 39 |
| 5.1.3.1.2. | Mujeres.....   | 39 |
| 5.1.4.     | Manifestaciones sistémicas.....  | 40 |
| 5.1.5.     | Manifestaciones analíticas.....  | 41 |
| 5.1.6.     | Afectación cutánea.....  | 43 |
| 5.1.7.     | Autoanticuerpos.....   | 45 |
| 5.1.8.     | Relación temporal entre la DM y la neoplasia.....  | 46 |
| 5.1.9.     | Supervivencia.....   | 48 |
| 5.2.       | Resultados analíticos.....   | 49 |
| 5.2.1.     | Relación entre la miositis y los datos clínicos y analíticos y la supervivencia de la DM paraneoplásica.....   | 49 |
| 6.         | Discusión.....   | 54 |
| 6.1.       | Edad de presentación y sexo.....   | 54 |
| 6.2.       | Características clínicas y analíticas.....   | 55 |
| 6.3.       | Neoplasias asociadas.....  | 59 |
| 6.4.       | Estudio de los autoanticuerpos relacionados.....   | 60 |
| 6.5.       | Relación temporal entre la dermatomiositis y el cáncer.....  | 62 |
| 6.6.       | Curso de la dermatomiositis paraneoplásica según el cáncer subyacente y supervivencia.....   | 62 |
| 6.7.       | Análisis de los datos obtenidos: relación entre la presencia de miositis con la clínica y la supervivencia en la dermatomiositis paraneoplásica..... | 63 |
| 6.8.       | Limitaciones del diseño, de la fuente de información y de los métodos de análisis.....   | 64 |
| 7.         | Conclusiones.....  | 65 |
| 8.         | Bibliografía.....  | 66 |
| 9.         | Anexos.....  | 74 |
| 9.1.       | Anexo I. Categorización de variables sociodemográficas.....  | 74 |
| 9.2.       | Anexo II. Categorización de variables de manifestaciones dérmicas.....   | 75 |
| 9.3.       | Anexo III. Categorización de variables de manifestaciones sistémicas.....  | 76 |
| 9.4.       | Anexo IV. Categorización de variables de manifestaciones analíticas.....   | 76 |

|  |    |
|--|----|
| 9.5. Anexo V. Dictamen del Comité Ético de Investigación de la Fundación<br>Instituto Valenciano de Oncología..... | 77 |
| 9.6. Anexo VI. Hoja de información al paciente.....  | 81 |
| 9.7. Anexo VII. Consentimiento informado.....  | 84 |

## ÍNDICE DE FIGURAS

|   |    |
|---|----|
| <b>Figura 1.</b> Pápulas de Gottron en las manos.....   | 5  |
| <b>Figura 2.</b> Signo de Gottron en el codo.....   | 6  |
| <b>Figura 3.</b> Eritema heliotropo con gran edema acompañante.....   | 6  |
| <b>Figura 4.</b> Eritema periungueal.....   | 7  |
| <b>Figura 5.</b> Necrosis de cutículas.....   | 7  |
| <b>Figura 6.</b> Eritema facial que respeta los pliegues.....   | 8  |
| <b>Figura 7.</b> Lesiones eritematodescamativas en el cuero cabelludo.....  | 9  |
| <b>Figura 8.</b> Erupción eritematoviolácea en la cara, tronco superior y región proximal de las extremidades superiores..... | 10 |
| <b>Figura 9.</b> Signo de Holster.....  | 11 |
| <b>Figura 10.</b> Eritema flagelado en la espalda.....  | 12 |
| <b>Figura 11.</b> Poiquilodermia en la zona inferior de la espalda.....   | 12 |
| <b>Figura 12.</b> Lesiones ulcerativas en la mucosa oral.....   | 13 |
| <b>Figura 13.</b> Lesiones necróticas extensas en la espalda.....   | 14 |
| <b>Figura 14.</b> Fisuración y descamación de los pulpejos de los dedos: manos de mecánico.....                               | 15 |
| <b>Figura 15.</b> Erupción eritematoviolácea fotodistribuida.....   | 16 |
| <b>Figura 16.</b> Degeneración vacuolar de la capa basal y queratinocito necrótico....  | 20 |

|  |    |
|--|----|
| <b>Figura 17.</b> Engrosamiento de la capa basal.....  | 20 |
| <b>Figura 18.</b> Depósitos de mucina en la dermis.....  | 21 |
| <b>Figura 19.</b> Criterios diagnósticos para las IIMs en pacientes jóvenes y adultos<br>(tomado de <sup>(38)</sup> )..... | 23 |
| <b>Figura 20.</b> Histograma de edad en años.....  | 35 |
| <b>Figura 21.</b> Distribución de la edad en años.....   | 36 |
| <b>Figura 22.</b> Gráfico de sectores de la distribución de la muestra según el sexo...36                                  |    |
| <b>Figura 23.</b> Gráfico de barras del tipo de neoplasia. ....  | 38 |
| <b>Figura 24.</b> Gráfico de sectores de las neoplasias en varones.....  | 39 |
| <b>Figura 25.</b> Gráfico de sectores de las neoplasias en mujeres.....  | 39 |
| <b>Figura 26.</b> Gráfico de barras de manifestaciones sistémicas.....   | 40 |
| <b>Figura 27.</b> Distribución de AST, ALT.....  | 42 |
| <b>Figura 28.</b> Distribución de CK.....  | 42 |
| <b>Figura 29.</b> Gráfico de barras de la afectación cutánea.....  | 44 |
| <b>Figura 30.</b> Diagrama de barras del momento de diagnóstico de la DM respecto al<br>cáncer.....                        | 47 |
| <b>Figura 31.</b> Gráfico de sectores del momento de diagnóstico de la DM respecto al<br>cáncer.....                       | 47 |
| <b>Figura 32.</b> Supervivencia global en todos los pacientes.....   | 48 |
| <b>Figura 33.</b> Diagrama de barras de la frecuencia de manifestaciones clínicas<br>según la presencia de miositis.....   | 50 |

|   |    |
|---|----|
| <b>Figura 34.</b> Distribución de la edad según la presencia de miositis.....               | 51 |
| <b>Figura 35.</b> Distribución de ALT/AST según la presencia de miositis.....               | 52 |
| <b>Figura 36.</b> Distribución de CK según la presencia de miositis.....                    | 52 |
| <b>Figura 37.</b> Supervivencia global en función de la presencia/ausencia de miositis..... | 53 |

## ÍNDICE DE TABLAS

|   |    |
|---|----|
| <b>Tabla 1.</b> Valores de edad.....  | 35 |
| <b>Tabla 2.</b> Distribución de la muestra según el sexo.....                                       | 36 |
| <b>Tabla 3.</b> Neoplasias asociadas.....   | 37 |
| <b>Tabla 4.</b> Manifestaciones sistémicas.....   | 40 |
| <b>Tabla 5.</b> Manifestaciones analíticas.....   | 41 |
| <b>Tabla 6.</b> Afectación cutánea.....   | 43 |
| <b>Tabla 7.</b> Autoanticuerpos.....  | 45 |
| <b>Tabla 8.</b> Relación entre la miositis y los datos clínicos de la DM<br>paraneoplásica.....     | 49 |
| <b>Tabla 9.</b> Relación entre la miositis con los datos analíticos de la DM<br>paraneoplásica..... | 51 |

## ÍNDICE DE ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS

|                                    |  |
|------------------------------------|--|
| <i>Anti-Jo1</i>                    | <i>Anti Histidil-tRNA Synthetase.</i>                                      |
| <i>ALT</i>                         | Alanina Aminotransferasa.  |
| <i>ANA</i>                         | Anticuerpos Antinucleares.   |
| <i>Anti MDA5 o CADM 140</i>        | <i>Anti Melanoma Differentiation-Associated Gene 5.</i>                    |
| <i>Anti Mi2</i>                    | <i>Anti Nucleosome Remodeling and Histone Deacetylase Protein Complex.</i> |
| <i>Anti NXP2</i>                   | <i>Anti Nuclear Matrix Protein 2.</i>                                      |
| <i>Anti p155/140 o anti-TIF1-γ</i> | <i>Anti Transcriptional Intermediary Factor 1.</i>                         |
| <i>ARS</i>                         | Antiaminocil-tRNA Sintetasa Citoplasmática.                                |
| <i>Anti SAE</i>                    | <i>Anti Small Ubiquitin-Like Modifier Activating Enzyme.</i>               |
| <i>Anti-SRP</i>                    | <i>Anti Signal Recognition Particle.</i>                                   |
| <i>AST</i>                         | Aspartato Aminotransferasa.  |
| <i>CADM</i>                        | Dermatomiositis Clínicamente Amiopática.                                   |
| <i>CK</i>                          | Creatina Cinasa.   |
| <i>DM</i>                          | Dermatomiositis.   |
| <i>DT</i>                          | Desviación Típica.   |
| <i>EMG</i>                         | Electromiografía.  |
| <i>EPID</i>                        | Enfermedad Pulmonar Intersticial Difusa.                                   |
| <i>EULAR/AR</i>                    | European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology.       |
| <i>HLA</i>                         | Antígeno Leucocitario Humano.  |

|              |  |
|--------------|--|
| <i>HR</i>    | Hazard Ratio.                            |
| <i>IBM</i>   | Miositis por Cuerpos de Inclusión.       |
| <i>IC</i>    | Intervalo de Confianza.                  |
| <i>IIM</i>   | Miopatía Inflamatoria Idiopática.        |
| <i>IVO</i>   | Instituto Valenciano de Oncología.       |
| <i>LDH</i>   | Lactato Deshidrogenasa.                  |
| <i>LDCGB</i> | Linfoma Difuso de Células Grandes B.     |
| <i>LES</i>   | Lupus Eritematoso Sistémico.             |
| <i>M</i>     | Mujer.                                   |
| <i>MAA</i>   | Autoanticuerpos Asociados a Miositis.    |
| <i>MSA</i>   | Autoanticuerpos Específicos de Miositis. |
| <i>MTX</i>   | Metotrexato.                             |
| <i>PET</i>   | Tomografía de Emisión de Positrones.     |
| <i>PM</i>    | Polimiositis.                            |
| <i>RM</i>    | Resonancia Magnética.                    |
| <i>SIR</i>   | Razón de Incidencia Estandarizada.       |
| <i>TC</i>    | Tomografía Computarizada.                |
| <i>V</i>     | Varón.                                   |
| <i>Vm</i>    | Valor Mínimo.                            |
| <i>VM</i>    | Valor Máximo.                            |
| <i>VSG</i>   | Velocidad de Sedimentación Globular.     |

## RESUMEN

**Introducción:** La dermatomiositis es una enfermedad rara que afecta a piel y músculo. Está asociada a cáncer hasta en una cuarta parte de los casos. Actualmente no se ha descrito ningún rasgo clínico, histológico o analítico que permita diferenciar la dermatomiositis idiopática de la paraneoplásica.

**Objetivo:** Estudiar las características clínicas, analíticas y la supervivencia de los pacientes con dermatomiositis paraneoplásica y analizar la posible correlación con la presencia de miositis.

**Material y métodos:** Estudio unicéntrico, descriptivo, observacional, retrospectivo y analítico univariante de una serie de dermatomiositis paraneoplásicas (n=25) diagnosticados entre 1990 y 2023 en el IVO.

**Resultados:** La media de edad fue de 61,7 años y los cánceres más frecuentes fueron de mama y pulmón. El tiempo medio entre el diagnóstico de la dermatomiositis y la neoplasia fue de 6,5 meses y en la mayoría el diagnóstico de cáncer precedió a la dermatomiositis. Los rasgos cutáneos más prevalentes fueron el eritema violáceo fotodistribuido y la afectación cuticular. Diez pacientes presentaron dermatomiositis amiopática. La miositis se asoció, aunque de manera estadísticamente no significativa, a mayor frecuencia de prurito, poiquilodermia, eritema flagelado, necrosis, CK elevadas, anticuerpos antiTIF- $\gamma$  y peor supervivencia. La disfagia fue significativamente más frecuente en el grupo con miositis.

**Conclusiones:** La dermatomiositis paraneoplásica es una entidad heterogénea. No siempre se desarrolla al inicio del cáncer, sino que puede debutar con la recaída tumoral. La presencia de miositis va acompañada de una mayor probabilidad de afectación clínica y analítica y posiblemente de una peor supervivencia (9,5 vs 17 meses).

**Palabras clave:** Dermatomiositis paraneoplásica, miositis, cáncer, rash heliotropo.

## ABSTRACT

**Introduction:** Dermatomyositis is an infrequent disorder affecting skin and muscle tissue. It is associated with cancer in up to a quarter of cases. There is currently no clinical, pathological or analytical feature that may distinguish idiopathic from paraneoplastic dermatomyositis.

**Objective:** To study the clinical and analytical features as well as the outcome (overall survival) of patients with paraneoplastic dermatomyositis and to evaluate its potential association with the presence of myositis.

**Methods:** Observational, descriptive, analytical and retrospective study of a case series of patients with paraneoplastic dermatomyositis (n=25) diagnosed between 1990 and 2023 at the Valencian Institute of Oncology (IVO).

**Results:** The mean age was 61,7 years and the most common malignancies were breast and lung cancer. The mean time between the diagnosis of dermatomyositis and cancer was 6,5 months and in most cases, the cancer was diagnosed first. A violaceous photodistributed rash and cuticular lesions were the most frequent cutaneous findings. Ten patients had amyopathic dermatomyositis. Although not statistically significant, myositis was associated with a higher probability of pruritus, cutaneous necrosis, poichylodermia, flagellated erythema, elevated CK values, anti TIF- $\gamma$  antibodies and a worse survival. Dysphagia was significantly more common in the myositis group.

**Conclusions:** Paraneoplastic dermatomyositis is a rare and clinically heterogeneous. It does not always develop at the beginning of the cancer, but can debut with tumor relapse. In our series, the presence of myositis was associated with and adverse prognostic value (9.5 vs 17 months; p=0.132).

**Keywords:** Paraneoplastic dermatomyositis, myositis, cancer, heliotrope rash.

## 1. INTRODUCCIÓN

La Dermatomiositis (DM) es una enfermedad inflamatoria sistémica, probablemente autoinmune, de etiología desconocida que se engloba dentro de las miopatías inflamatorias idiopáticas (IIM) junto con la polimiositis (PM) y la miositis por cuerpos de inclusión (IBM) <sup>(1-3)</sup>.

Fue descrita por primera vez por Ernst Leberecht Wagner en 1863, pero no fue hasta 1891 cuando Heinrich Unverricht acuñó el término de DM <sup>(4)</sup>.

Se han descrito tres tipos principales de DM: la clásica, que se caracteriza por la coexistencia de lesiones cutáneas y afectación muscular, la juvenil, que aparece en edades inferiores a los 18 años y la amiopática o *sine miositis*, que se define por la ausencia de afectación muscular clínica y serológica a partir de 6 meses de la afectación cutánea característica de DM <sup>(5)</sup>. La más frecuente es la DM clásica. Le siguen en frecuencia la DM amiopática, que constituye entre el 10% y el 30% de las DM, seguida por las formas juveniles <sup>(1,6)</sup>. Recientemente se están revisando nuevas formas de DM, como la DM hipomiopática cuando existe afectación muscular en pruebas de imagen o en la biopsia pero no hay sintomatología acompañante o la DM sine dermatitis, en el caso de que existan criterios de DM (afectación muscular proximal, elevación de CK, histología y pruebas de imagen compatibles) pero sin compromiso cutáneo <sup>(7)</sup>. Cabe reseñar que el término DM clínicamente amiopática (CADM) incluye a los pacientes con DM amiopática e hipomiopática <sup>(5)</sup>.

La forma de presentación de esta enfermedad es heterogénea, con un espectro de manifestaciones que va desde formas muy leves a otras que provocan importante morbimortalidad. El pronóstico se correlaciona con la etiología: las formas idiopáticas tienen mejor pronóstico que las paraneoplásicas. La supervivencia a los 5 años se sitúa entre 75-90% y viene definido por la presencia o no de neoplasia maligna subyacente y por la enfermedad pulmonar intersticial <sup>(8)</sup>.

## 1.1. Epidemiología

La DM es una entidad poco común con dos picos de incidencia: uno entre las edades de 40 y 60 años y otro en torno a los 4 y 10 años y aparece con más frecuencia en el sexo femenino con una ratio de 2:1 mujer/hombre. La incidencia y prevalencia exactas son desconocidas, de hecho, la incidencia de DM en el adulto reportada en las series oscila entre 1,2 y 17 nuevos casos por cada 10<sup>6</sup> habitantes, con una prevalencia entre 5 y 11 casos por 100.000. En el caso de la DM juvenil, la incidencia estimada es de 3,2 casos por cada millón de niños por año. También es una enfermedad rara en la edad pediátrica, pero es la miopatía más frecuente en este grupo de edad <sup>(1,9)</sup>.

## 1.2. Manifestaciones clínicas

La DM afecta fundamentalmente a la piel y al músculo, pero se considera una enfermedad multisistémica ya que puede implicar a otros órganos. Puede afectar a los pulmones, en forma de enfermedad pulmonar intersticial (EPID), a las articulaciones, ocasionando artritis simétricas no erosivas o artralgias <sup>(10)</sup>, al sistema digestivo originando disfagia habitualmente alta y al corazón, en cuyo caso predominan los defectos de conducción y del ritmo cardíaco <sup>(3,11,12)</sup>.

Cabe señalar que el curso de las manifestaciones cutáneas de la DM no es paralelo a la afectación muscular, de hecho, las lesiones cutáneas suelen preceder a la miositis desde unos meses hasta 2 años, aunque también pueden ser simultáneas o ser posteriores al comienzo de la miositis <sup>(13,14)</sup>.

Respecto a la afectación muscular, es típica la debilidad proximal de las cinturas escapular y pelviana, que característicamente es simétrica y progresiva <sup>(10)</sup>.

Para confirmar la afectación muscular se pueden realizar varias pruebas. Clásicamente, se realiza la electromiografía (EMG). Los patrones habitualmente encontrados en la EMG son el aumento de la excitabilidad de membrana, fibrilaciones y potenciales de unidad motora polifásicos y cortos con reclutamiento rápido. Últimamente se están incorporando otras pruebas como la resonancia

magnética (RM) ya que es más sensible y menos invasiva. Los cambios compatibles con DM en esta prueba incluyen la presencia de inflamación, necrosis, edema, infiltración grasa o calcificación del músculo. Del mismo modo, por su mayor accesibilidad y bajo coste, la ecografía se ha propuesto como alternativa a las dos pruebas mencionadas anteriormente para evaluar el músculo. En la misma, se puede observar una disminución de la ecogenicidad y un aumento en la perfusión <sup>(15,16)</sup>.

En cuanto a la afectación cutánea, hay tres manifestaciones típicas de DM que son las pápulas de Gottron, el signo de Gottron y el rash heliotropo. Las pápulas de Gottron son pápulas y placas eritematosas violáceas ligeramente sobreelevadas y simétricas que asientan sobre el dorso de las articulaciones metacarpofalángicas e interfalángicas de las manos (Figura 1). El signo de Gottron se refiere a la presencia de máculas y placas de aspecto similar a las pápulas de Gottron pero con una extensión lineal que involucra superficies extensoras de codos, rodillas y tobillos (Figura 2). En referencia al rash heliotropo, se manifiesta como un eritema periorbitario de coloración rojo violácea que afecta a uno o ambos párpados superiores, pudiendo extenderse a toda la cara, y que a menudo se acompaña de edema <sup>(1,13,14)</sup> (Figura 3).



**Figura 1.** Pápulas de Gottron en las manos.



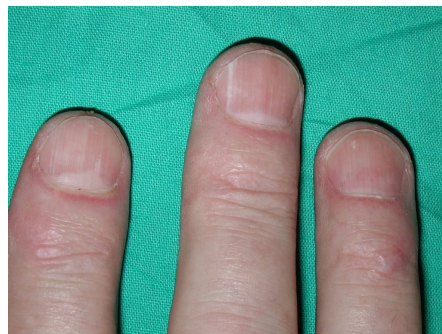
**Figura 2.** Signo de Gottron en el codo.



**Figura 3.** Eritema heliotropo con gran edema acompañante.

Otras manifestaciones características de la DM son la existencia de lesiones periungueales, el eritema facial, el eritema “en chal”, el signo de la V y el signo de Holster.

Las lesiones periungueales consisten en la presencia de eritema y telangiectasias, distrofia o hipertrofia de cutículas e incluso infartos hemorrágicos o necrosis cuticulares (Figuras 4 y 5). El eritema facial frecuentemente se observa en el área malar, la frente, en el ángulo interno del ojo, alrededor de la nariz y en la zona preauricular, respetando los pliegues (Figura 6). Se puede extender al cuero cabelludo donde habitualmente forma placas eritematodescamativas o poiquilodérmicas, pruriginosas, difícilmente diferenciables de las producidas por la psoriasis o el eccema seborreico (Figura 7), e incluso alopecia difusa no cicatricial (1,2).



**Figura 4.** Eritema periungueal.



**Figura 5.** Necrosis de cutículas.

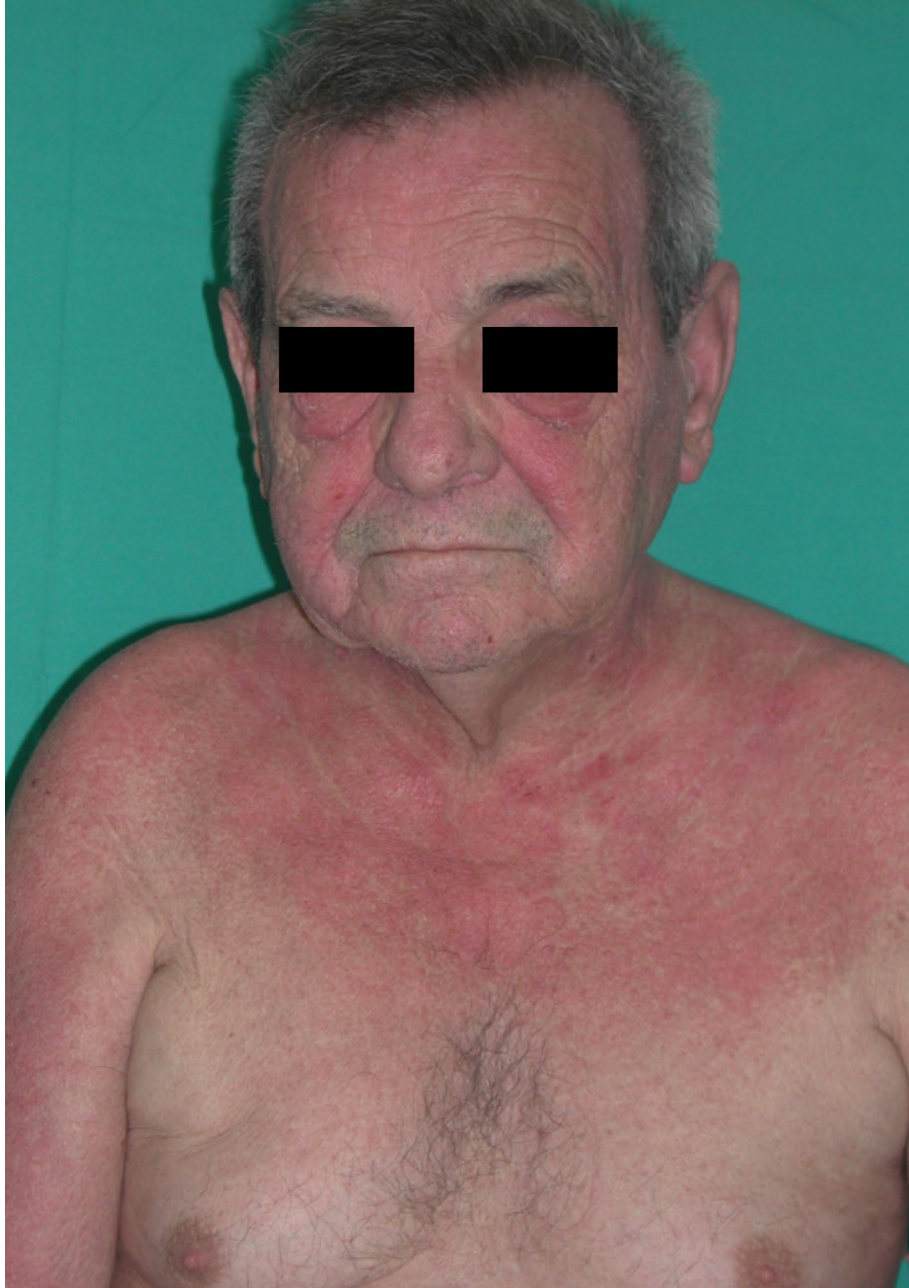


***Figura 6. Eritema facial que respeta los pliegues.***



**Figura 7.** Lesiones eritematodescamativas en el cuero cabelludo.

El eritema violáceo tiene característicamente una presentación simétrica en áreas específicas del cuerpo dando lugar a diferentes signos. El signo de la V consiste en eritema violáceo en la zona anterior e inferior del cuello y en el tórax superior. Cuando el eritema se extiende simétricamente a los hombros, parte posterior de la espalda y cuello se denomina eritema “en chal” (Figura 8). El signo de Holster es un eritema violáceo simétrico en caderas y muslos laterales por debajo del trocánter mayor y también se conoce como “signo de las pistoleras” (Figura 9) <sup>(17)</sup>.



**Figura 8.** Erupción eritematoviolácea en la cara, tronco superior y región proximal de las extremidades superiores.



**Figura 9.** Signo de Holster.

Otras lesiones compatibles con DM son el eritema flagelado (Figura 10) y la poiquilodermia (Figura 11). El eritema flagelado consiste en un eritema violáceo con disposición lineal que simula lesiones de rascado y que suele aparecer en la espalda, en el pecho o en los muslos, con cierta similitud a la erupción que puede producirse en los pacientes en tratamiento con bleomicina y en la ingestión de setas shiitake. Su presencia se ha relacionado con una mayor actividad de enfermedad <sup>(1,18)</sup>. La poiquilodermia también está descrita en la DM y consiste en hiper o hipopigmentación con atrofia y telangiectasias que se encuentra en áreas de eritema macular, como resultado de la actividad crónica <sup>(13)</sup>.



**Figura 10.** Eritema flagelado en la espalda.



**Figura 11.** Poiquilodermia en la zona inferior de la espalda.

Se han descrito otros hallazgos cutáneos menos frecuentes como la calcinosis cutánea, la paniculitis <sup>(19)</sup> , determinadas lesiones en la mucosa oral como telangiectasias gingivales, erosiones o úlceras (Figura 12) <sup>(20)</sup>, erupciones vesículo-ampollosas, lesiones ulcerativas o incluso necrosis (Figura 13). Cabe destacar que la calcinosis es un hallazgo ampliamente reconocido en la DM juvenil, mientras que la presencia de úlceras es más frecuente en el adulto y se considera un factor de mal pronóstico por su relación con complicaciones como infecciones o necrosis tisular y con malignidad <sup>(1)</sup>. Del mismo modo, la formación de vesículas se ha relacionado con la presencia de una neoplasia subyacente, aunque de forma menos contrastada que la necrosis cutánea <sup>(21)</sup>. La mayoría de las veces la necrosis cutánea por DM corresponde a una necrosis muy superficial, a modo de erosiones en la porción central de las placas de eritema en las áreas descritas más arriba. Otra forma de necrosis cutánea típica de la DM es la necrosis de las cutículas <sup>(22)</sup>.



**Figura 12.** Lesiones ulcerativas en la mucosa oral.



**Figura 13.** Lesiones necróticas extensas en la espalda.

Otra forma de presentación de la DM son las llamadas “manos de mecánico” (Figura 14). Se caracterizan por hiperqueratosis, descamación y fisuración bilateral y simétrica de los dedos y a veces de las palmas de las manos, semejante al eccema. Representan una manifestación poco común de DM que clásicamente se ha relacionado con los anticuerpos antisintetasa, aunque también pueden aparecer en su ausencia <sup>(23)</sup>.



**Figura 14.** Fisuración y descamación de los pulpejos de los dedos: manos de mecánico.

Cuando la DM se presenta con rasgos mixtos de pitiriasis rubra pilaris, caracterizada por la aparición de pápulas foliculares hiperqueratósicas y placas eritemato-escamosas, recibe el nombre de DM tipo Wong <sup>(24)</sup>.

La fotosensibilidad afecta a un tercio de los pacientes con DM y se manifiesta característicamente por la aparición de un eritema en áreas fotoexpuestas (Figura 15). El prurito es otro síntoma frecuente, y ocasionalmente invalidante y origina excoriaciones y erosiones en la piel, causadas por el propio rascado <sup>(1,14)</sup>.



**Figura 15.** Erupción eritematoviolácea fotodistribuida.

En la DM también son frecuentes las alteraciones analíticas como pueden ser la elevación de las enzimas musculares, especialmente la creatinín quinasa (CK), la lactato deshidrogenasa (LDH) así como las transaminasas (alanina aminotransferasa (ALT) y aspartato aminotransferasa (AST) <sup>(25)</sup>.

### 1.3. Patogenia

La patogenia de la DM es multifactorial, pero el mecanismo último de su desarrollo es aún desconocido. Por un lado, tiene un componente genético, ya que se ha relacionado con ciertos tipos de antígenos leucocitarios humanos (HLA), principalmente con HLA B 0801 y DRB1 030 que forman parte del haplotipo ancestral 8.1 <sup>(26)</sup>. Por otro lado, se piensa que hay factores ambientales que pueden desencadenar una respuesta inmune en los individuos genéticamente predispuestos. Los factores más reconocidos son la luz ultravioleta, las infecciones sobre todo de etiología vírica, diversos medicamentos como antineoplásicos, antiinflamatorios, estatinas o antibióticos, el tabaco y el desarrollo de neoplasias <sup>(13,27,28)</sup>.

La asociación entre DM y autoinmunidad se apoya en que entre el 60% y el 80% de los pacientes tienen autoanticuerpos circulantes generalmente dirigidos frente a enzimas que participan en la síntesis de proteínas. Por ello, una parte importante, aunque no imprescindible para el diagnóstico de DM es la determinación de anticuerpos, de modo que su presencia tiene un alto valor predictivo positivo en el diagnóstico de DM, pero su ausencia no lo excluye ya que la sensibilidad es baja <sup>(6,11,29)</sup>.

Los autoanticuerpos de la DM se dividen en dos grupos: los autoanticuerpos asociados a miositis (MAA) y los autoanticuerpos específicos de miositis (MSA). Entre los MSA, los más frecuentes son los autoanticuerpos aminoacil-tRNA sintetasa citoplasmática (ARS) y dentro de éstos, los anticuerpos anti-Jo1 (*anti histidil-tRNA sintetasa*). Otros MSA de DM son los anti-SRP (*anti signal recognition particle*), anti NXP2 (*anti nuclear matrix protein 2*), anti p155/140 o anti-TIF1- $\gamma$  (*anti transcriptional intermediary factor 1*), anti MDA5 (*anti melanoma differentiation-associated gene 5*), anti SAE (*anti small ubiquitin-like modifier activating enzyme*) y anti Mi2 (*anti nucleosome remodeling and histone deacetylase protein complex*) <sup>(6,25,30)</sup>. El grupo de los MAA incluye anti Ro/SSA, anti La/SSB y anti RNP, entre otros <sup>(31)</sup>.

Su importancia radica en que el perfil de anticuerpos, especialmente los MSA, permite agrupar a los pacientes en grupos con hallazgos clínicos, epidemiológicos y pronósticos homogéneos <sup>(11)</sup>.

Los autoanticuerpos más frecuentes en la DM son los antisintetasa y de éstos el Anti Jo1, presentes en el 20-30% de los pacientes con DM. Se relaciona sobre todo con la presencia de enfermedad pulmonar intersticial junto con poliartritis, fenómeno de Raynaud y las manos de mecánico, lo que se conoce como síndrome antisintetasa <sup>(31)</sup>.

Los Anti Mi 2 se asocian a DM tanto juvenil como del adulto. Se presentan en forma de DM “clásica” con las manifestaciones cutáneas más características y miositis. A su vez, se relaciona con bajo riesgo de enfermedad pulmonar intersticial, buena respuesta al tratamiento y con buen pronóstico. Tienen una prevalencia de entre 4-35% <sup>(11,13)</sup>.

Los anticuerpos anti TIF-1- $\gamma$  o anti-p155/p140 están estrechamente relacionados con malignidad. Destaca la asociación de afectación gastrointestinal y la ausencia de otras manifestaciones sistémicas como enfermedad pulmonar o artritis. Asimismo, se relaciona con lesiones psoriasiformes e hipopigmentadas con telangiectasias y las formas amiopáticas son frecuentes. Tienen una prevalencia de entre 18-30% <sup>(13,29)</sup>.

Los pacientes con anticuerpos anti MDA5, antiguamente llamados anti CADM 140, presentan un riesgo elevado de enfermedad pulmonar intersticial rápidamente progresiva y una forma peculiar de úlceras acras “en sacabocados” <sup>(29)</sup>.

La paniculitis y la alopecia son hallazgos comunes. Además, se asocia con artritis. Están presentes en la gran parte de los pacientes con DM amiopática y en un 10-30% de los pacientes con DM en general y se detecta con mayor frecuencia

en poblaciones de Asia y Sudamérica. Característicamente no se asocian a cáncer <sup>(32,33)</sup>.

Los anticuerpos anti NXP2 se asocian a calcinosis, importante afectación muscular y edema. Su presencia puede acompañarse de otros síntomas como disfagia e incluso sangrado gastrointestinal <sup>(29)</sup>. En adultos, parece ser un marcador de riesgo de cáncer, aunque todavía es un tema de debate. Tienen una prevalencia muy variable, de un 5 a un 25% y son más frecuentes en pacientes jóvenes <sup>(34)</sup>.

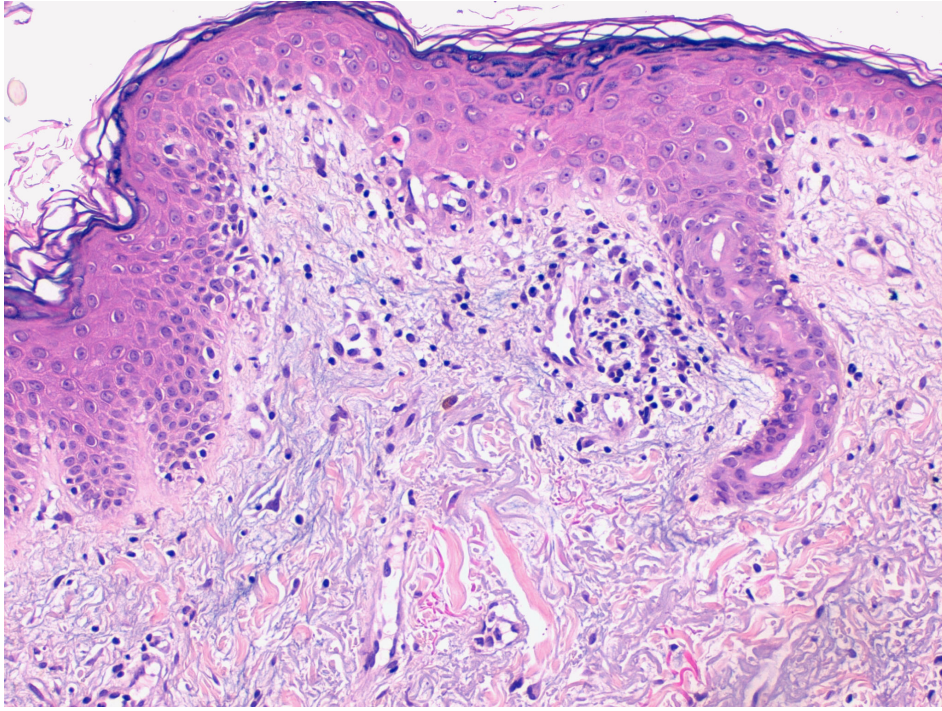
Los anti SAE fueron descritos recientemente y están presentes en aproximadamente el 8% de pacientes con DM. Se relacionan con afectación cutánea y mínima miopatía, así como con la presencia de disfagia. Algunos autores sugieren también la asociación con alteración del estado general en forma de fiebre y pérdida de peso <sup>(13)</sup>. Asimismo, aunque en menor medida que el anti TIF-1- $\gamma$ , se ha asociado a mayor riesgo de malignidad <sup>(12)</sup>.

Por último, los anticuerpos anti PRS son poco frecuentes (tienen una prevalencia del 5%) y se asocian a un comienzo agudo de la enfermedad con miositis necrótica aguda, afección miocárdica y disfagia, así como pobre respuesta al tratamiento <sup>(11)</sup>.

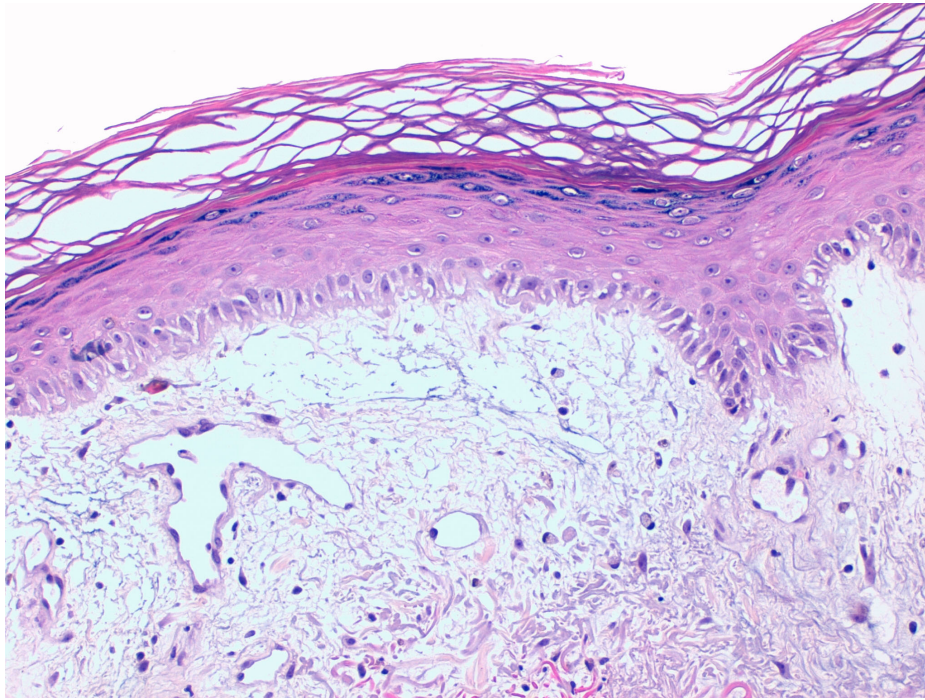
#### **1.4. Histopatología**

Es frecuente que el estudio de las biopsias de las DM sea decepcionante, con clínicas muy floridas que se acompañan de hallazgos histológicos anodinos. Los hallazgos histopatológicos más significativos de las biopsias cutáneas de DM son superponibles a los del lupus eritematoso sistémico (LES), de manera que se describe hiperqueratosis, atrofia epidérmica, degeneración vacuolar de la capa basal, apoptosis de queratinocitos (Figura 16), engrosamiento de la membrana basal (Figura 17), edema dérmico, incontinencia pigmentaria, depósitos de mucina (Figura 18) e infiltrado perivascular por linfocitos T CD4+. También se

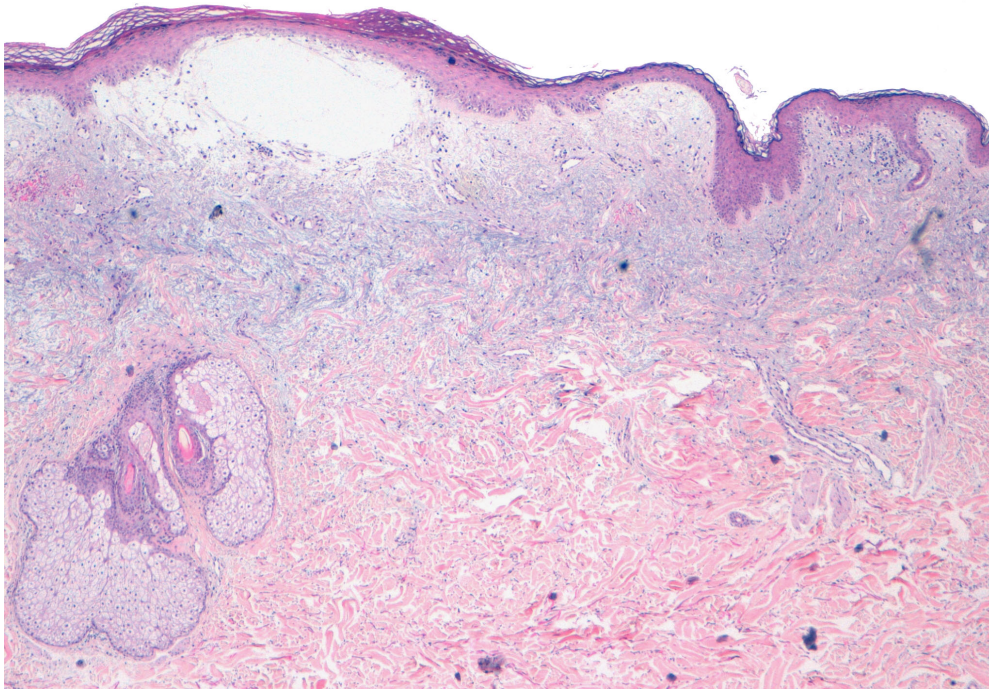
puede observar alteración en las células endoteliales, pérdida de capilares y dilatación vascular <sup>(13,35)</sup>.



**Figura 16.** Degeneración vacuolar de la capa basal y queratinocito necrótico



**Figura 17.** Engrosamiento de la capa basal.



**Figura 18.** Depósitos de mucina en la dermis.

Dado que la histopatología de la DM es indistinguible de la del LES y que el eritema facial puede ser muy similar, la localización de las lesiones puede ser de utilidad para distinguir ambas entidades. En el LES, cuando el eritema afecta al dorso de las manos, éste se halla en los espacios interdigitales y respeta los nudillos, al contrario de lo que ocurre en las pápulas de Gottron de la DM. Otro dato que ayuda a diferenciar ambas enfermedades es la presencia de prurito y miopatía, habituales en la DM, pero raros en el LES <sup>(11,14,36)</sup>.

La biopsia muscular se caracteriza por la presencia de atrofia perifascicular. Se pueden encontrar otros hallazgos como la presencia de depósito de inmunoglobulinas y complemento en los capilares endomisiales o densidad capilar disminuida. Además, asocia un infiltrado inflamatorio perivascular e interfascicular constituido principalmente por macrófagos, células dendríticas plasmocitoides, linfocitos B CD20+ y linfocitos T CD4+ <sup>(13,37)</sup>.

### **1.5. Diagnóstico**

Para el diagnóstico de la DM, clásicamente se han utilizado los criterios que Bohan y Peter establecieron en 1975, aunque tienen ciertas limitaciones, especialmente para el diagnóstico de las DM amiopáticas. Estos criterios tienen en cuenta la presentación clínica, las alteraciones histopatológicas en la biopsia muscular, los hallazgos patológicos en el electromiograma y la elevación de enzimas musculares en la analítica <sup>(6,38)</sup>.

Recientemente, han aparecido nuevos sistemas de clasificación para diagnosticar y clasificar las miopatías inflamatorias idiopáticas. En el 2017, basándose en la evidencia científica, la EULAR/AR (European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology) consensuó la elaboración de los primeros criterios diagnósticos validados para DM (Figura 19). En ella cabe reseñar que se evalúa la edad de presentación, la debilidad muscular y la presencia de manifestaciones cutáneas típicas (rash heliotropo, pápulas de Gottron o signo de Gottron), datos de laboratorio (la positividad del anticuerpo

Anti-Jo y la elevación de enzimas musculares y transaminasas) y la biopsia muscular<sup>(38)</sup>.

**Table 2** The European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology (EULAR/ACR) classification criteria for adult and juvenile idiopathic inflammatory myopathies (IIMs)

When no better explanation for the symptoms and signs exists, these classification criteria can be used

| Variable  | Score points          |                    | Definition  |
|---|-----------------------|--------------------|---|
|   | Without muscle biopsy | With muscle biopsy |   |
| <b>Age of onset</b>   |                       |                    |   |
| Age of onset of first symptom assumed to be related to the disease $\geq 18$ years and $< 40$ years   | 1.3                   | 1.5                | $18 \leq$ Age (years) at onset of first symptom assumed to be related to the disease $< 40$   |
| Age of onset of first symptom assumed to be related to the disease $\geq 40$ years  | 2.1                   | 2.2                | Age (years) at onset of first symptom assumed to be related to the disease $\geq 40$  |
| <b>Muscle weakness</b>  |                       |                    |   |
| Objective symmetric weakness, usually progressive, of the proximal upper extremities  | 0.7                   | 0.7                | Weakness of proximal upper extremities as defined by manual muscle testing or other objective strength testing, which is present on both sides and is usually progressive over time |
| Objective symmetric weakness, usually progressive, of the proximal lower extremities  | 0.8                   | 0.5                | Weakness of proximal lower extremities as defined by manual muscle testing or other objective strength testing, which is present on both sides and is usually progressive over time |
| Neck flexors are relatively weaker than neck extensors  | 1.9                   | 1.6                | Muscle grades for neck flexors are relatively lower than neck extensors as defined by manual muscle testing or other objective strength testing                                     |
| In the legs, proximal muscles are relatively weaker than distal muscles   | 0.9                   | 1.2                | Muscle grades for proximal muscles in the legs are relatively lower than distal muscles in the legs as defined by manual muscle testing or other objective strength testing         |
| <b>Skin manifestations</b>  |                       |                    |   |
| Heliotrope rash   | 3.1                   | 3.2                | Purple, lilac-coloured or erythematous patches over the eyelids or in a periorbital distribution, often associated with periorbital oedema  |
| Gottron's papules   | 2.1                   | 2.7                | Erythematous to violaceous papules over the extensor surfaces of joints, which are sometimes scaly. May occur over the finger joints, elbows, knees, malleoli and toes              |
| Gottron's sign  | 3.3                   | 3.7                | Erythematous to violaceous macules over the extensor surfaces of joints, which are not palpable   |
| <b>Other clinical manifestations</b>  |                       |                    |   |
| Dysphagia or oesophageal dysmotility  | 0.7                   | 0.6                | Difficulty in swallowing or objective evidence of abnormal motility of the oesophagus   |
| <b>Laboratory measurements</b>  |                       |                    |   |
| Anti-Jo-1 (anti-histidyl-tRNA synthetase) autoantibody present  | 3.9                   | 3.8                | Autoantibody testing in serum performed with standardised and validated test, showing positive result   |
| Elevated serum levels of creatine kinase (CK)* or lactate dehydrogenase (LD)* or aspartate aminotransferase (ASAT/AST/SGOT)* or alanine aminotransferase (ALAT/ALT/SGPT)* | 1.3                   | 1.4                | The most abnormal test values during the disease course (highest absolute level of enzyme) above the relevant upper limit of normal   |
| <b>Muscle biopsy features—presence of:</b>  |                       |                    |   |
| Endomysial infiltration of mononuclear cells surrounding, but not invading, myofibres   |                       | 1.7                | Muscle biopsy reveals endomysial mononuclear cells abutting the sarcolemma of otherwise healthy, non-necrotic muscle fibres, but there is no clear invasion of the muscle fibres    |
| Perimysial and/or perivascular infiltration of mononuclear cells  |                       | 1.2                | Mononuclear cells are located in the perimysium and/or located around blood vessels (in either perimysial or endomysial vessels)  |
| Perifascicular atrophy  |                       | 1.9                | Muscle biopsy reveals several rows of muscle fibres, which are smaller in the perifascicular region than fibres more centrally located  |
| Rimmed vacuoles   |                       | 3.1                | Rimmed vacuoles are bluish by H&E staining and reddish by modified Gomori trichrome stains  |

\*Serum levels above the upper limit of normal.

**Figura 19.** Criterios diagnósticos para las IIMs en pacientes jóvenes y adultos (tomado de<sup>(38)</sup>).

Una vez obtenidos estos datos, existe un algoritmo que permite clasificar la probabilidad de padecer una IIM como “definida”, “probable” o “posible”. Estos criterios tienen una sensibilidad del 87% y una especificidad del 82%. Si se practica una biopsia muscular, estos porcentajes aumentan a un 93% y 88% respectivamente. No obstante, este sistema presenta limitaciones como que solo incluye el anticuerpo anti-Jo1 en el análisis de autoanticuerpos y que no evalúa correctamente la DM amiofática <sup>(38,39)</sup>.

La evaluación inicial de los pacientes con sospecha de DM debe constar de un examen físico completo, una valoración de la fuerza muscular y la realización de las pruebas de laboratorio referenciadas en la Figura 19. Si existen dudas sobre el diagnóstico, se ha de contemplar la posibilidad de realizar una biopsia de piel o de músculo con o sin pruebas de imagen <sup>(39)</sup>.

Actualmente, la biopsia muscular no se realiza en todos los pacientes. De manera que es posible diagnosticar a un paciente de DM si tiene la clínica cutánea característica (rash heliotropo, pápulas de Gottron y/o signo de Gottron). Por otro lado, en los pacientes que presenten las formas amiofáticas, se recomienda realizar una biopsia de piel <sup>(38)</sup>.

Una vez confirmado el diagnóstico, los pacientes deben someterse a un estudio adicional con el fin de identificar manifestaciones sistémicas <sup>(39)</sup>.

## **1.6. Tratamiento**

El tratamiento de la DM se individualiza en función de las manifestaciones y la gravedad de las mismas. Asimismo, requiere un abordaje multidisciplinar para tratar los síntomas sistémicos asociados <sup>(39,40)</sup>.

Por su carácter fotosensible, la fotoprotección es un aspecto fundamental para el control de las lesiones cutáneas. El tratamiento de primera línea son los corticoides tópicos y como alternativa, los inhibidores de la calcineurina tópicos <sup>(6,25)</sup>.

En general, se asocia terapia sistémica con fármacos como dapsona, metotrexato, micofenolato mofetilo, azatioprina, antimaláricos o ciclosporina A. En el tratamiento de la miositis, los corticoides orales son el tratamiento de elección. No se recomienda la monoterapia, sino que se combinan con los inmunosupresores anteriormente mencionados. Otros tratamientos que se pueden utilizar en casos de refractariedad son las inmunoglobulinas intravenosas o el rituximab. Los inhibidores de las JAK quinasas también han demostrado efectividad en la DM cutánea no controlada por los tratamientos habituales, pero se requieren más estudios. Los antihistamínicos orales pueden ser necesarios si el paciente presenta prurito <sup>(25,39,40)</sup>.

### **1.7. Dermatomiositis paraneoplásica**

Es importante reseñar que las miopatías inflamatorias presentan un riesgo aumentado de desarrollar neoplasias respecto a la población general. La DM es, de hecho, el tipo de miositis más relacionada con malignidad, de modo que se presenta como un síndrome paraneoplásico en el 15 -30% de los casos. Los pacientes que la presentan, tienen un riesgo de neoplasia 6 veces mayor que la población general. Este riesgo existe, aunque se trate de una DM amiopática <sup>(22,41,42)</sup>.

Se define síndrome paraneoplásico como aquel grupo de signos o síntomas que acompañan a una neoplasia producidos fuera del propio lecho tumoral o de sus metástasis. Su presencia se atribuye a la secreción de péptidos funcionales y hormonas ectópicas o a una posible inmunidad cruzada entre el propio tumor y el tejido sano del paciente. Se estima que afecta hasta a un 8% de pacientes con cáncer. Su presentación puede preceder, coincidir o ser posterior al diagnóstico de cáncer y su curso evolutivo puede estar relacionado o no con la evolución de la neoplasia subyacente. En general, su tratamiento fundamental es el de la neoplasia que lo provoca. Existe una amplia variedad de síndromes paraneoplásicos entre los que destacan los endocrino-metabólicos, gastrointestinales, neurológicos, renales y cutáneos <sup>(43)</sup>.

Entre los síndromes paraneoplásicos dermatológicos se encuentra la DM. Su probabilidad de aparición está elevada desde 2 años antes del diagnóstico de cáncer hasta 3 o incluso 5 años más tarde y es mayor en el primer año tras el diagnóstico <sup>(44,45)</sup>.

El diagnóstico de DM paraneoplásica está implícito cuando la DM comienza en pacientes afectos de cáncer. No obstante, en los pacientes adultos sin diagnóstico previo de neoplasia se debe contemplar la necesidad de realizar un estudio de despistaje con el fin de descartar la posible naturaleza paraneoplásica <sup>(22)</sup>. El modo de realizar los estudios de despistaje es motivo de debate y puede variar desde solo realizar la historia clínica con un examen clínico y unos análisis de rutina, hasta estudios más invasivos. Lo más aceptado es que el *screening* se adecúe al perfil tumoral según la población, teniendo en cuenta sus factores de riesgo individuales y la presencia de síntomas. De esta manera, a un varón caucásico con DM se le completará el estudio con una búsqueda de sangre oculta en heces y una TC de tórax y abdomen; a una mujer caucásica con una TC y/o ecografía pélvica, exploración genital y una mamografía; y en pacientes procedentes del sudeste asiático se aconseja una evaluación otorrinolaringológica, ya que en esta zona geográfica el cáncer de cavum es el tumor subyacente más común en la DM paraneoplásica. Los estudios endoscópicos del tracto gastrointestinal serán indicados según la edad del paciente <sup>(46)</sup>.

La utilidad de los marcadores tumorales como método de screening es controvertida. Asimismo, algunos autores postulan que la presencia de anticuerpos relacionados con un mayor riesgo de malignidad como los anti-TIF- $\gamma$  o un curso recurrente o refractario de la enfermedad precisan de una búsqueda más intensiva de una neoplasia <sup>(12)</sup>. Fardet y cols. proponen también el uso de otras pruebas de imagen como el PET (tomografía de emisión de positrones) en pacientes sin antecedentes ni clínica que permitan sospechar el origen maligno <sup>(47)</sup>.

Es recomendable que, durante los primeros 3-5 años, los pacientes con DM se sometieran a una revisión anual en búsqueda de una neoplasia <sup>(12)</sup>.

Dado que la asociación con malignidad es excepcional en la DM juvenil, estos pacientes no requieren tal despistaje <sup>(48)</sup>.

En función del área geográfica, existen diferencias en relación a las neoplasias asociadas a la DM. Así, en nuestro medio, las neoplasias más comúnmente relacionadas con DM son, por orden de frecuencia, las de pulmón, ovario, mama, colorrectal, cérvix, vejiga, nasofaringe, esófago, páncreas y riñón. En Estados Unidos predominan el cáncer de pulmón, mama y colon. En Japón, el más frecuente es el cáncer gástrico seguido de cáncer de colon y ovario. Y en última instancia, en China el cáncer de nasofaringe destaca como el más frecuente seguido por el ovario, pulmón y colon <sup>(8,22)</sup>. En cuanto al subtipo histológico más frecuente, se ha visto que hasta el 70% son adenocarcinomas <sup>(12)</sup>.

En la actualidad seguimos sin poder predecir la naturaleza paraneoplásica de la DM ya que ésta carece de rasgos específicos que orienten a una mayor probabilidad de malignidad. Solo parece haber una mayor asociación con la edad avanzada y el sexo varón. La relación con malignidad se ha descrito casi exclusivamente en adultos, de manera que los casos de DM paraneoplásica en jóvenes son anecdóticos <sup>(22,49)</sup>.

Algunos autores sugieren que la presencia de lesiones necróticas en la piel, la presencia de eritema flagelado, la disfagia y más raramente la variedad de DM ampollosa pueden ser marcadores de neoplasia. Respecto a las determinaciones analíticas, se ha relacionado con malignidad valores muy elevados de CK, así como niveles bajos de complemento o una VSG elevada <sup>(14,22,50)</sup>.

La necrosis cutánea ocurre en el 7-55% de los pacientes con DM paraneoplásica. Burnouf M. y cols. encontraron que la presencia de lesiones necróticas en la piel se asociaba a neoplasia con un valor predictivo positivo del 70% <sup>(14,46)</sup>.

Otra herramienta útil para identificar a los pacientes con DM con mayor riesgo de desarrollar malignidad son los autoanticuerpos. El anticuerpo anti-p155/40 (también llamado anti- TIF-1γ), en concreto del isotipo IgG2, se asocia de manera significativa a la aparición de cáncer. Otros MSA tienen una relación negativa con el cáncer como son anti-RNP, los anticuerpos anti-Jo1, anti-MDA5, anti Mi-2 y anti-SRP, de manera que su ausencia puede significar mayor riesgo de cáncer en los pacientes con dermatomiositis <sup>(12,39,51)</sup>.

Por otro lado, se describen factores predictivos de ausencia de cáncer asociado a la DM como la presencia de enfermedad pulmonar intersticial sola o acompañada de anticuerpos antisintetasa. Otros hallazgos que predicen un menor riesgo de cáncer asociada a DM en el adulto son la artritis y la linfopenia <sup>(11,12,34)</sup>.

La base fundamental del tratamiento en el manejo de la DM paraneoplásica, es controlar la neoplasia subyacente. La respuesta tumoral en muchas ocasiones va asociada al control de la DM paraneoplásica, al igual que la reaparición de la DM puede anteceder a la recaída tumoral <sup>(52)</sup>. Si el abordaje terapéutico oncológico no es eficaz, el tratamiento se basa en corticoides orales, antihistamínicos y/o corticoides tópicos, pudiendo añadir metotrexato, de manera que se pueda evitar el uso de corticoides a largo plazo <sup>(22)</sup>. También se puede recurrir en casos seleccionados a las inmunoglobulinas intravenosas. Otros tratamientos utilizados habitualmente en el control de las DMs como alternativa a los corticoides orales como la ciclosporina, la azatioprina o el micofenolato mofetilo no se pueden utilizar en la DM paraneoplásica porque la inmunosupresión que inducen puede ser deletérea en pacientes con cáncer <sup>(40)</sup>.

Evidentemente, el cáncer disminuye notablemente la supervivencia de los pacientes con DM, con una supervivencia a los 5 años entre el 10% y el 56% <sup>(53)</sup>.

La relación patogénica entre la DM y el cáncer no es del todo conocida. Uno de los mecanismos implicados parece estar relacionado con la expresión de antígenos comunes entre el cáncer y el tejido muscular regenerativo en algunos pacientes <sup>(22)</sup>.

### **1.8. Justificación**

La supervivencia global de los pacientes con cáncer se ha ido incrementando progresivamente, lo que condiciona un aumento en la incidencia de los síndromes paraneoplásicos.

Dada la escasa frecuencia de DM paraneoplásicas, no existen estudios que permitan elaborar una guía de manejo de elevada evidencia científica y los existentes, no caracterizan bien los hallazgos cutáneos.

Por todo ello, proponemos un análisis retrospectivo de una serie de casos para profundizar en la forma de presentación, manejo y evolución de esta patología asociada a neoplasia.

La evolución más tórpida observada en los pacientes con miositis puede tener repercusión en una peor supervivencia de los pacientes que la padecen.

## **2. HIPÓTESIS**

La presencia de miositis es un factor predictivo de peor supervivencia en los pacientes con DM paraneoplásica.

### **3. OBJETIVOS**

#### **3.1. Objetivo principal**

- Estudiar las características, clínicas, analíticas y la supervivencia de pacientes diagnosticados de DM paraneoplásica en el Instituto Valenciano de Oncología (IVO) y analizar la posible correlación con la presencia de miositis.

#### **3.2. Objetivos secundarios**

- Describir la relación temporal de la DM con la neoplasia subyacente, tanto en el momento del debut como en las recaídas del cáncer asociado.
- Evaluar posibles rasgos clínicos (dermatológicos y no dermatológicos) y/o analíticos que permitan hacer sospechar la naturaleza paraneoplásica de una dermatomiositis.

## **4. MATERIAL Y MÉTODOS**

### **4.1. DISEÑO DEL ESTUDIO**

Se trata de un estudio unicéntrico, descriptivo, observacional, retrospectivo y analítico univariante de una serie de casos de dermatomiositis paraneoplásica.

### **4.2. ÁMBITO Y PERIODO DE ESTUDIO**

El estudio se ha desarrollado en el IVO. La recogida de datos se inició el 4 de enero de 2023, finalizando el 30 de febrero de 2023.

### **4.3. POBLACIÓN A ESTUDIO**

La población a estudio está formada por pacientes diagnosticados de dermatomiositis paraneoplásica atendidos en el servicio de Dermatología del IVO entre el 1 de enero de 1990 y el 30 de febrero de 2023.

#### **4.3.1. Criterios de inclusión**

- Pacientes diagnosticados de Dermatomiositis Paraneoplásica.
- Pacientes mayores de 18 años.

#### **4.3.2. Criterios de exclusión**

- Ausencia de datos sobre la afectación cutánea.

### **4.4. TAMAÑO DE LA MUESTRA**

Se trata de un estudio observacional descriptivo y no precisó de una fórmula para el cálculo del tamaño muestral. La muestra se conformó por la población a estudio que cumplió todos los criterios de inclusión y ninguno de exclusión.

#### **4.5. VARIABLES A ESTUDIO**

- **Variables Sociodemográficas (Anexo I)**
- **Variables de manifestaciones dérmicas (Anexo II)**
- **Variables de Manifestaciones sistémicas (Anexo III)**
- **Variables de Manifestaciones analíticas (Anexo IV)**

#### **4.6. PROCEDIMIENTOS ESTADÍSTICOS**

Se recogieron los datos en un cuaderno de recogida de datos y se confeccionó una base de datos en Excel donde se codificaron las variables.

Se realizó un análisis descriptivo con cálculo de frecuencias absolutas y relativas (porcentajes) para las variables cualitativas, y medidas de tendencia central (mediana, media, rango y desviación estándar) para las variables continuas. Para el cálculo de la mediana e intervalo de confianza (95%) de las variables de tiempo al evento (supervivencia global) se utilizó el método de Kaplan-Meier.

La evaluación de la asociación entre la supervivencia global desde el diagnóstico de dermatomiositis y la presencia de miositis se evaluó mediante un modelo de regresión de Cox univariante. Para la evaluación de la asociación de la presencia de miositis con otras variables clínicas, se utilizó modelos de regresión lineal (variables cuantitativas) y modelos de regresión logística (variables cualitativas) univariantes.

Dado el tamaño muestral limitado, no se realizó un ajuste por comparaciones múltiples. Se realizó un análisis de casos completos, sin imputación de valores perdidos.

#### **4.7. CONSIDERACIONES ÉTICAS**

Para llevar a cabo este estudio se han tenido en cuenta los Principios Éticos recogidos en la Declaración de Helsinki, promulgada por la Asociación Médica Mundial <sup>(54)</sup>.

Asimismo, se han seguido las directrices recogidas en la Ley Orgánica 3/2018, de 5 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal y garantía de los derechos digitales, publicada el 6 de diciembre de 2018 en el BOE número 294. De acuerdo a ésta, la base de datos estaba encriptada para proteger la intimidad personal y confidencialidad de los datos personales.

Previo al inicio de la investigación, se presentó el proyecto “Dermatomiositis paraneoplásica estudio retrospectivo de 25 casos” al Comité Ético de Investigación de la Fundación Instituto Valenciano de Oncología (CEI-FIVO), obteniendo un dictamen favorable (Anexo V).

Además, se entregó a los pacientes vivos una Hoja de Información (Anexo VI) y el Consentimiento informado (Anexo VII).

## 5. RESULTADOS

En el período del estudio se han detectado 25 casos que cumplían los criterios de inclusión y ninguno de exclusión. El análisis se realiza sobre estos 25 casos.

### 5.1. RESULTADOS DESCRIPTIVOS

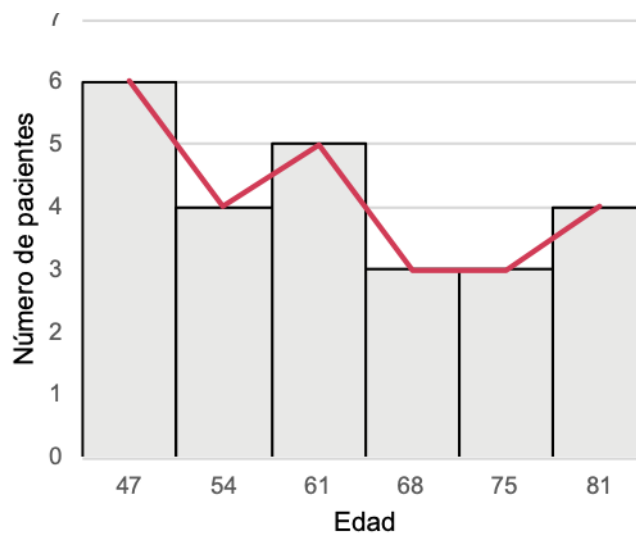
#### 5.1.1. Edad

**Tabla 1. Valores de edad.**

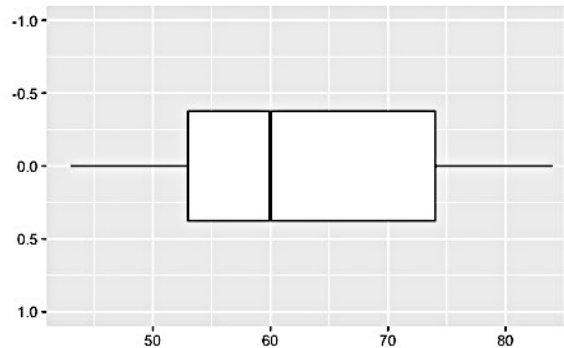
|      | n  | Media | Mediana | DT   | Vm | VM |
|------|----|-------|---------|------|----|----|
| Edad | 25 | 61,72 | 60      | 12,8 | 43 | 84 |

\*DT: desviación típica; Vm: valor mínimo; VM: valor máximo

**Figura 20. Histograma de edad en años.**



**Figura 21.** Distribución de la edad en años.



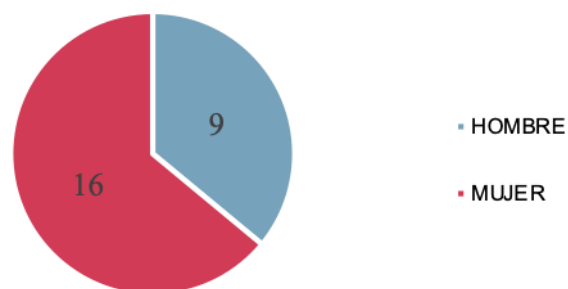
La mediana de edad al diagnóstico de DM fue de 60 años y la media de 61,72 años, con edades comprendidas entre 43 y 84 años (DT= 12,8) (Tabla 1 y Figuras 20, 21).

### 5.1.2. Sexo

**Tabla 2.** Distribución de la muestra según el sexo.

| Sexo   | Frecuencia |
|--------|------------|
| Hombre | 9 (36%)    |
| Mujer  | 16 (64%)   |

**Figura 22.** Gráfico de sectores de la distribución de la muestra según el sexo.



Del total de la muestra, el 36%(9) son hombres y el 64%(16) son mujeres (Tabla 2, Figura 22).

### 5.1.3. Neoplasias asociadas

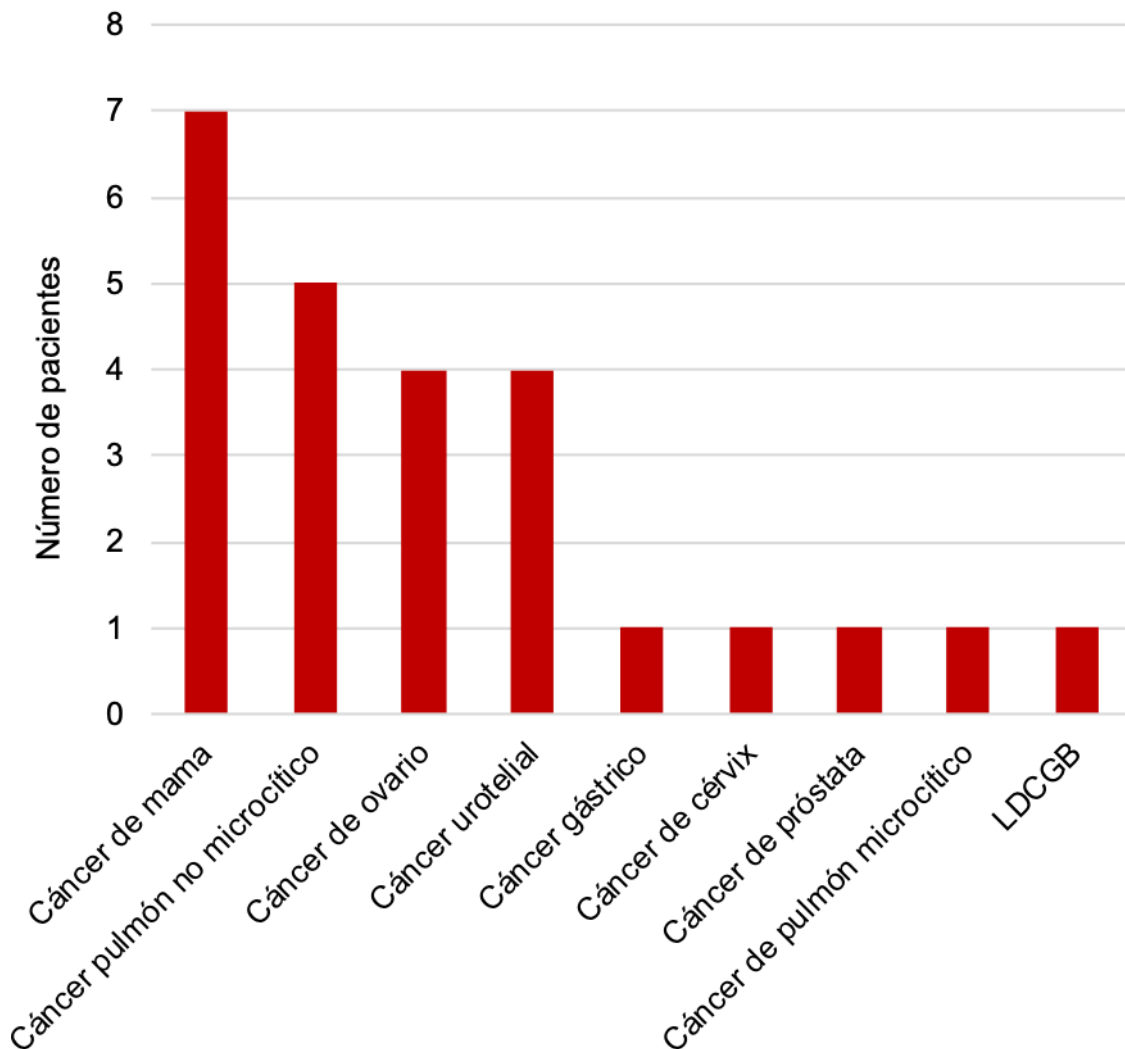
En la Tabla 3 y Figura 23 encontramos las neoplasias diagnosticadas en nuestros pacientes con DM.

**Tabla 3. Neoplasias asociadas.**

| Neoplasia   | Frecuencia |
|---|------------|
| Carcinoma ductal infiltrante de mama                      | 7 (28%)    |
| Adenocarcinoma de pulmón                                  | 5 (20%)    |
| Carcinoma seroso de ovario                                | 4 (16%)    |
| Carcinoma urotelial                                       | 4 (16%)    |
| Adenocarcinoma gástrico de tipo intestinal                | 1 (4%)     |
| Carcinoma epidermoide de cérvix                           | 1 (4%)     |
| Adenocarcinoma moderadamente diferenciado de próstata     | 1 (4%)     |
| Carcinoma microcítico de pulmón                           | 1 (4%)     |
| Linfoma no Hodgkin B difuso de células grandes de la mama | 1 (4%)     |

Los cánceres asociados a este síndrome fueron: en 7 casos carcinoma de mama (28%), 5 casos de adenocarcinoma de pulmón (20%), 4 carcinoma de ovario (16%) 4 carcinoma urotelial de vejiga (16%). Los 5 restantes se distribuyen entre gástrico, próstata, cérvix, linfoma no Hodgkin y carcinoma microcítico de pulmón (Figura 23).

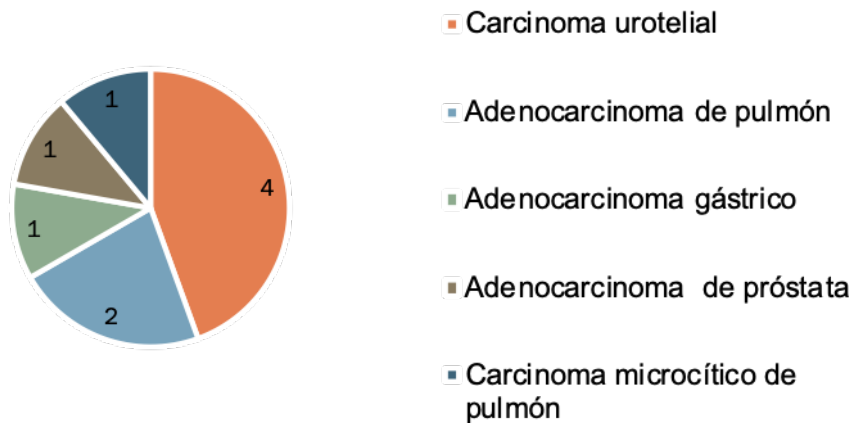
**Figura 23.** Gráfico de barras del tipo de neoplasia.



### 5.1.3.1. Neoplasias asociadas según sexos

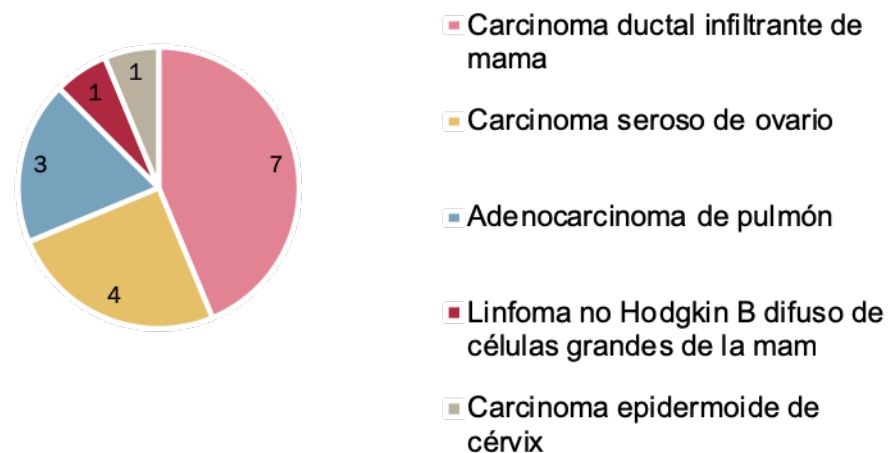
#### 5.1.3.1.1. Varones (n=9)

**Figura 24.** Gráfico de sectores de las neoplasias en varones.



#### 5.1.3.1.2. Mujeres (n=16)

**Figura 25.** Gráfico de sectores de las neoplasias en mujeres.



En los varones, la neoplasia más frecuente fue el carcinoma urotelial seguido por el adenocarcinoma de pulmón (Figura 24). Para las mujeres, el cáncer ductal infiltrante de mama fue el más habitual, seguido por el carcinoma seroso de ovario y el adenocarcinoma de pulmón (Figura 25).

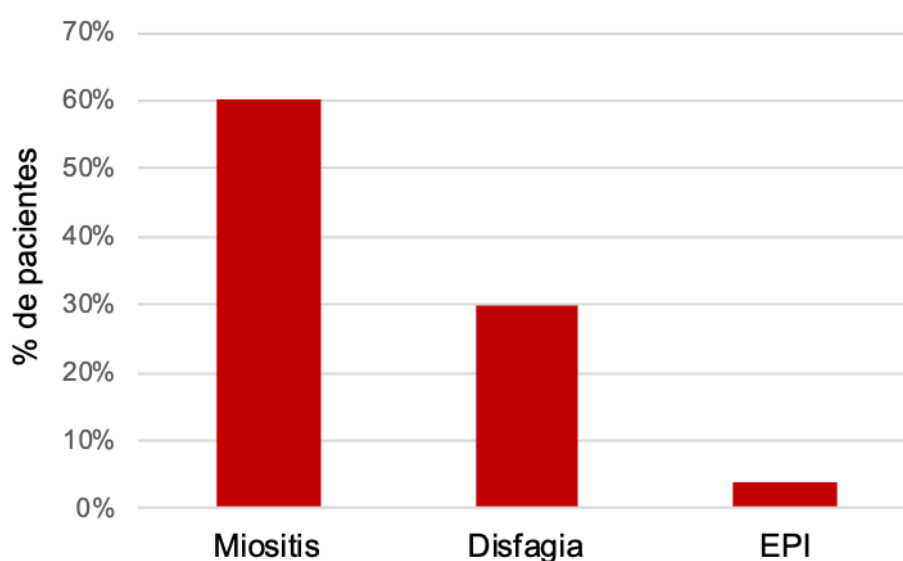
#### 5.1.4. Manifestaciones sistémicas

**Tabla 4.** Manifestaciones sistémicas.

|   | n  | Frecuencia |
|---|----|------------|
| <b>Disfagia</b>                         | 23 | 7 (30,4%)  |
| <b>Enfermedad pulmonar intersticial</b> | 25 | 1 (4%)     |
| <b>Miositis</b>                         | 24 | 14 (58,3%) |

En la Tabla 4 y en la Figura 26 se describen las manifestaciones sistémicas encontradas en nuestra serie. La disfagia estuvo presente en 7 de 23 pacientes (30,4%). Solo en un caso se diagnosticó una enfermedad pulmonar intersticial y en 14 pacientes se constató miositis. En los 10 pacientes restantes (42% de la muestra), no se demostró afectación muscular, de modo que fueron diagnosticados de DM amioipática.

**Figura 26.** Gráfico de barras de manifestaciones sistémicas.



## 5.15. Manifestaciones analíticas

**Tabla 5. Manifestaciones analíticas.**

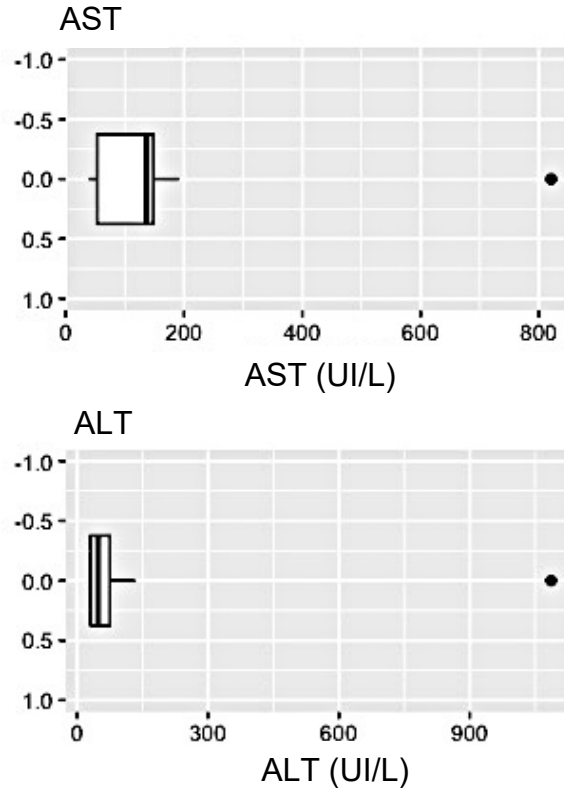
|            | n  | Frecuencia | DT    | Media  | Mediana | Vm      | VM   |
|------------|----|------------|-------|--------|---------|---------|------|
| <b>CK</b>  | 19 | 13         | 1476  | 1451,2 | 1111,5  | 197     | 5147 |
| <b>AST</b> | 20 | 8          | 255,6 | 201,5  | 140,3   | 49/59,6 | 821  |
| <b>ALT</b> | 20 | 8          | 499,8 | 338,8  | 104,3   | 59,6    | 1087 |

*\*DT: desviación típica; Vm: valor mínimo; VM: valor máximo*

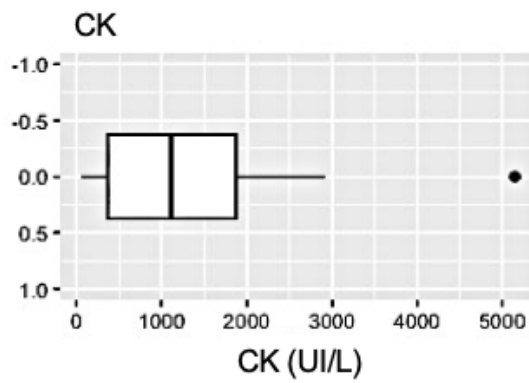
Se determinaron los niveles de AST/ALT en un total de 20 pacientes, de los cuales estaban elevadas en 8. El rango en los valores elevados de AST fue de 49-821 (nivel normal AST en el laboratorio 10-45 U/l), una media de 201,5 y una mediana de 140,3 (DT= 255,6). Para ALT, los valores elevados se encontraron en un rango de 59,6-1087 (nivel normal de ALT en el laboratorio 10-50 U/l), una media de 338,8 y una mediana de 104,3 (DT=499,8) (Tabla 5, Figura 27).

Las CKs se midieron en 19 pacientes y se encontraron elevadas en 13. Respecto a los valores elevados, el rango fue de 197-5147 (nivel normal de CK en el laboratorio 30-175 U/l), con una media de 1451,2 y una mediana de 1111,5 (DT=1476) (Tabla 5, Figura 28).

**Figura 27.** Distribución de AST, ALT.



**Figura 28.** Distribución de CK.



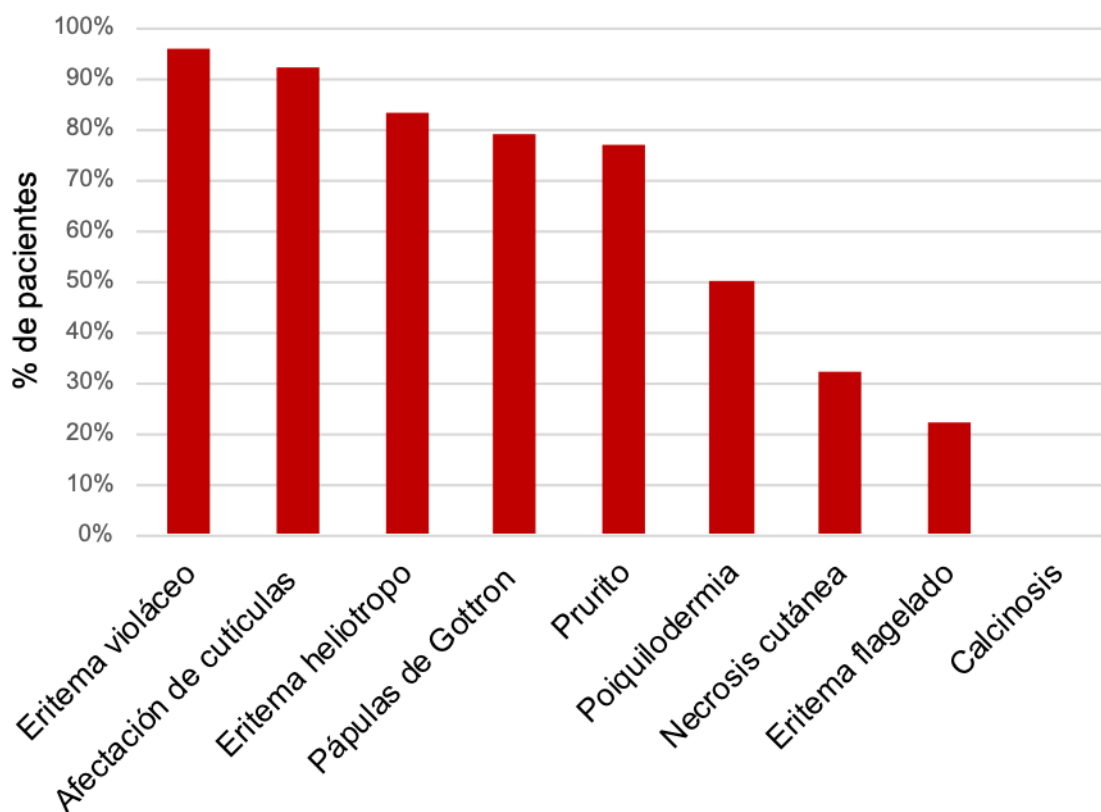
### 5.1.5. Afectación cutánea

**Tabla 6. Afectación cutánea.**

|  | n  | No presente | Presente   |          |          | Total      |
|--|----|-------------|------------|----------|----------|------------|
|  |    |             | Intensidad |          |          |            |
|  |    |             | Leve       | Moderado | Intenso  |            |
| <b>Erupción violácea fotodistribuida</b> | 23 | 1 (4,3%)    | 22 (95,7%) | 0        | 0        | 22 (95,7%) |
| <b>Afectación de Cutículas</b>           | 24 | 2 (8,3%)    | 21 (87,5%) | 1(4,2%)  | 0        | 22 (91,7%) |
| <b>Eritema heliotropo</b>                | 24 | 4 (16,6%)   | 17 (70,8%) | 2 (8,3%) | 1 (4,2%) | 20 (83,3%) |
| <b>Pápulas de Gottron</b>                | 24 | 5 (20,8%)   | 18 (75%)   | 1 (4,2%) | 0        | 19 (79,2%) |
| <b>Prurito</b>                           | 17 | 4 (23,5%)   | 12 (70,6%) | 0        | 1 (5,9%) | 13 (76,5%) |
| <b>Necrosis cutánea</b>                  | 25 | 17 (68%)    | 7 (28%)    | 0        | 1 (4%)   | 8 (32%)    |
| <b>Eritema flagelado</b>                 | 18 | 14 (77,7%)  | 4 (22,2%)  | 0        | 0        | 4 (22,2%)  |
| <b>Poiquilodermia cuero cabelludo</b>    | 20 | 10 (50%)    | 10 (50%)   | 0        | 0        | 10 (50%)   |
| <b>Calcinosis</b>                        | 25 | 25 (100%)   | 0          | 0        | 0        | 0          |

Con respecto a la afectación cutánea, los rasgos más frecuentes fueron la erupción cutánea fotodistribuida (22/23 casos recogidos: 95,6%), el rash heliotropo (20/24: 83,3%, la afectación de cutículas (22/24: 91,67%) y las pápulas de Gottron (19/24: 79,2%). En todos los casos, incluso en los de afectación cutánea más extensa, la porción central de la espalda estaba respetada. Con menor frecuencia se encontró prurito en 13 casos, poiquilodermia de cuero cabelludo en 10 casos, necrosis cutánea en 8 casos y eritema flagelado en 4 casos. No se reportó calcinosis cutis en ninguno de los casos recogidos (Tabla 6, Figura 29).

**Figura 29.** Gráfico de barras de la afectación cutánea.



### 5.1.6. Autoanticuerpos

**Tabla 7. Autoanticuerpos.**

| Autoanticuerpos     | n  | Frecuencia |
|---------------------|----|------------|
| ANA                 | 16 | 9 (56,3%)  |
| Anti DNA            | 3  | 0          |
| Anti Ro             | 6  | 2 (33,3%)  |
| Anti La             | 5  | 1 (20%)    |
| Anti Jo1            | 11 | 0          |
| Anti Mi-1/Mi 2      | 11 | 2 (18,2%)  |
| Anti RNP            | 4  | 0          |
| Anti Sm             | 2  | 1 (50%)    |
| Anti MDA5/ CADM 140 | 4  | 0          |
| Anti p155/ TIF-γ    | 9  | 7 (77,8%)  |
| Anti NXP2           | 4  | 0          |
| Anti SAE            | 2  | 2 (100%)   |
| Anticentrómero      | 1  | 1 (100%)   |

Respecto al estudio de los autoanticuerpos analizados en esta serie, los hallazgos más significativos se resumen en que en 9/16 pacientes (56,3%) se detectaron positividad para ANA, en 7/9 (77,8%) para Anti p155 y en 0 de 11 de anti Jo1. Además, en los dos pacientes en los que se midió Anti SAE fue positivo. La positividad del resto fue menor tal y como se puede apreciar en la tabla 7.

### **5.1.7. Relación temporal entre la DM y la neoplasia**

La Figura 30 expresa el momento de presentación de la DM respecto al cáncer.

El tiempo transcurrido entre el diagnóstico de la dermatomiositis y el cáncer asociado o su recaída fue variable entre sincrónico y un máximo de 48 meses, con una media de 6,5 y una mediana de 3 meses (DT=10,4).

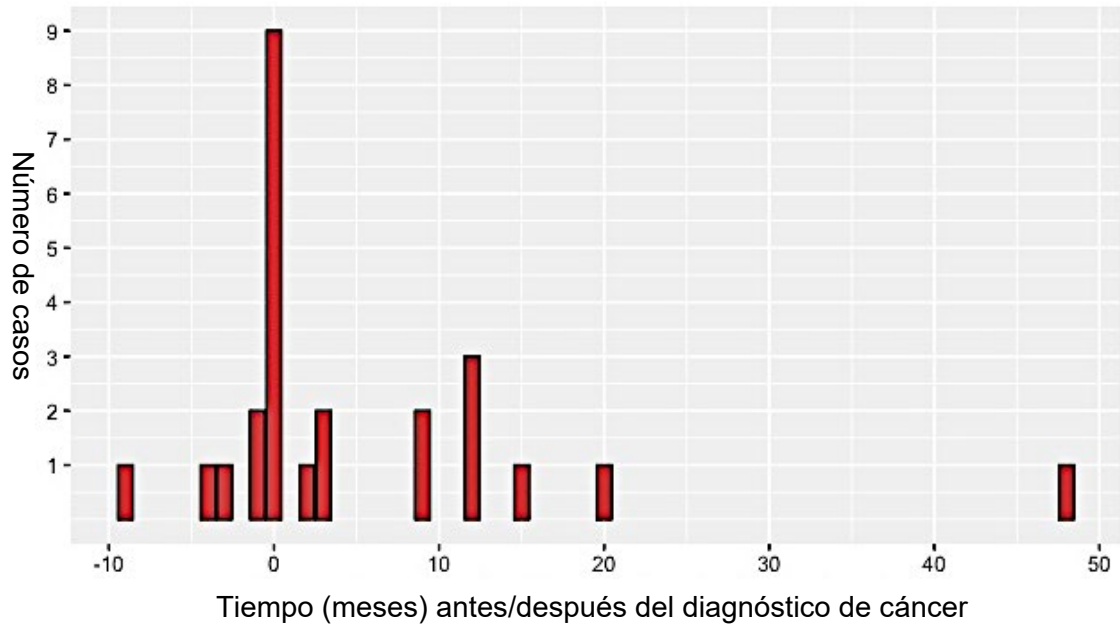
En 7 pacientes se diagnosticó la DM tras el diagnóstico de malignidad. Y en 4 ocasiones, sucedió a la recaída o progresión de la neoplasia subyacente.

Por otro lado, en 6 pacientes el diagnóstico de DM fue simultáneo al diagnóstico de cáncer. Y en 3 casos, comenzó en el contexto de la recaída o progresión de la neoplasia.

El diagnóstico de DM precedió al diagnóstico de malignidad en 4 pacientes. Y en un caso anunció la recaída de la neoplasia.

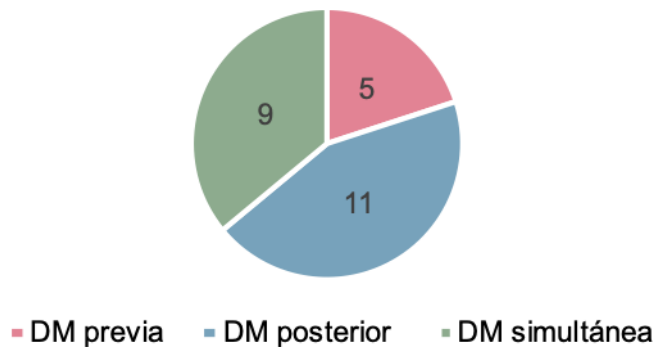
En el caso de la presentación de la DM posterior al cáncer, esta apareció en el primer año en 8 de 11 pacientes. Para los pacientes en los que la DM fue diagnosticada previamente a la neoplasia, el tiempo entre los dos eventos no superó los 12 meses en ningún caso.

**Figura 30.** Diagrama de barras del momento de diagnóstico de la DM respecto al cáncer.



En conclusión, 11 pacientes (44%) presentaron la DM con posterioridad a la neoplasia, 5 (20%) previo a la misma y en 9 casos (36%) el diagnóstico fue sincrónico (Figura 31).

**Figura 31.** Gráfico de sectores del momento de diagnóstico de la DM respecto al cáncer.



### 5.1.8. Supervivencia

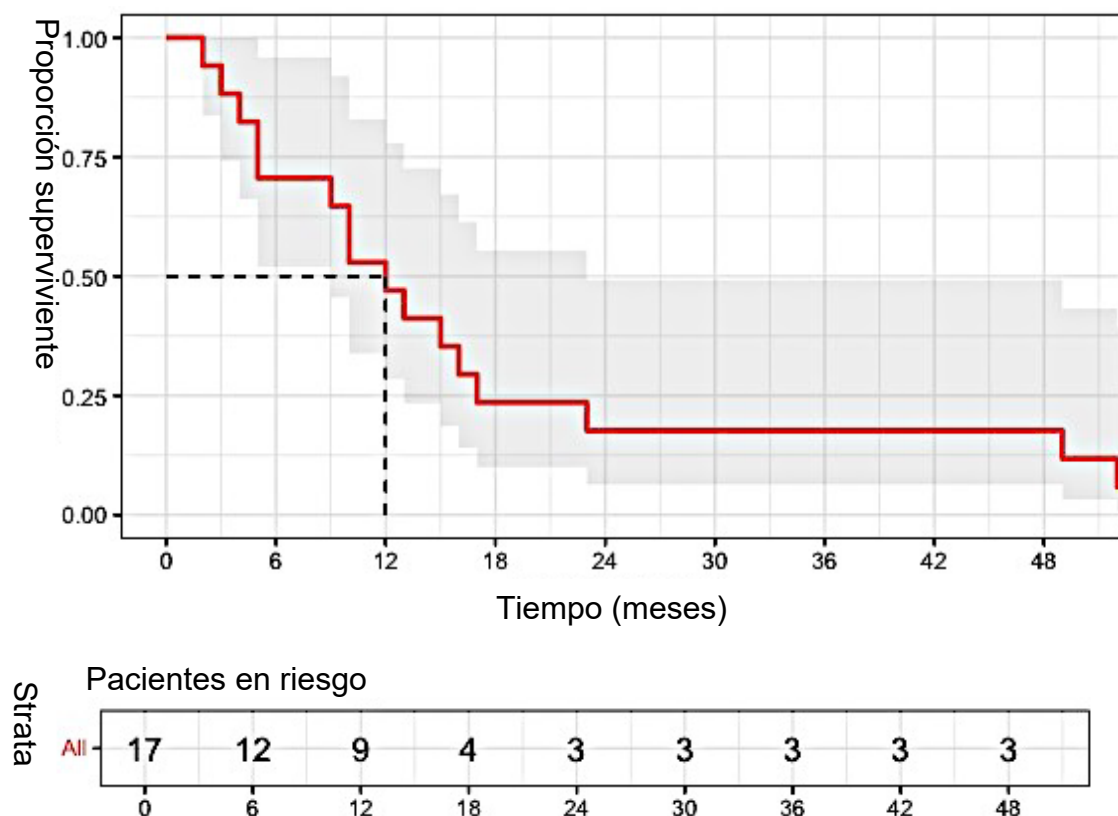
Se dispone de datos de supervivencia de 17 pacientes.

El tiempo de supervivencia osciló de los 2 meses tras el diagnóstico de la DM a 108 meses, con una mediana de supervivencia global de 12,5 meses (IC 95%: 9-23).

La gráfica de la supervivencia según el método de Kaplan-Meier con un corte de supervivencia a los 60 meses se representa en la Figura 32.

La supervivencia a los 5 años fue del 12%.

**Figura 32.** Supervivencia global en todos los pacientes.



## 5.2. Resultados analíticos

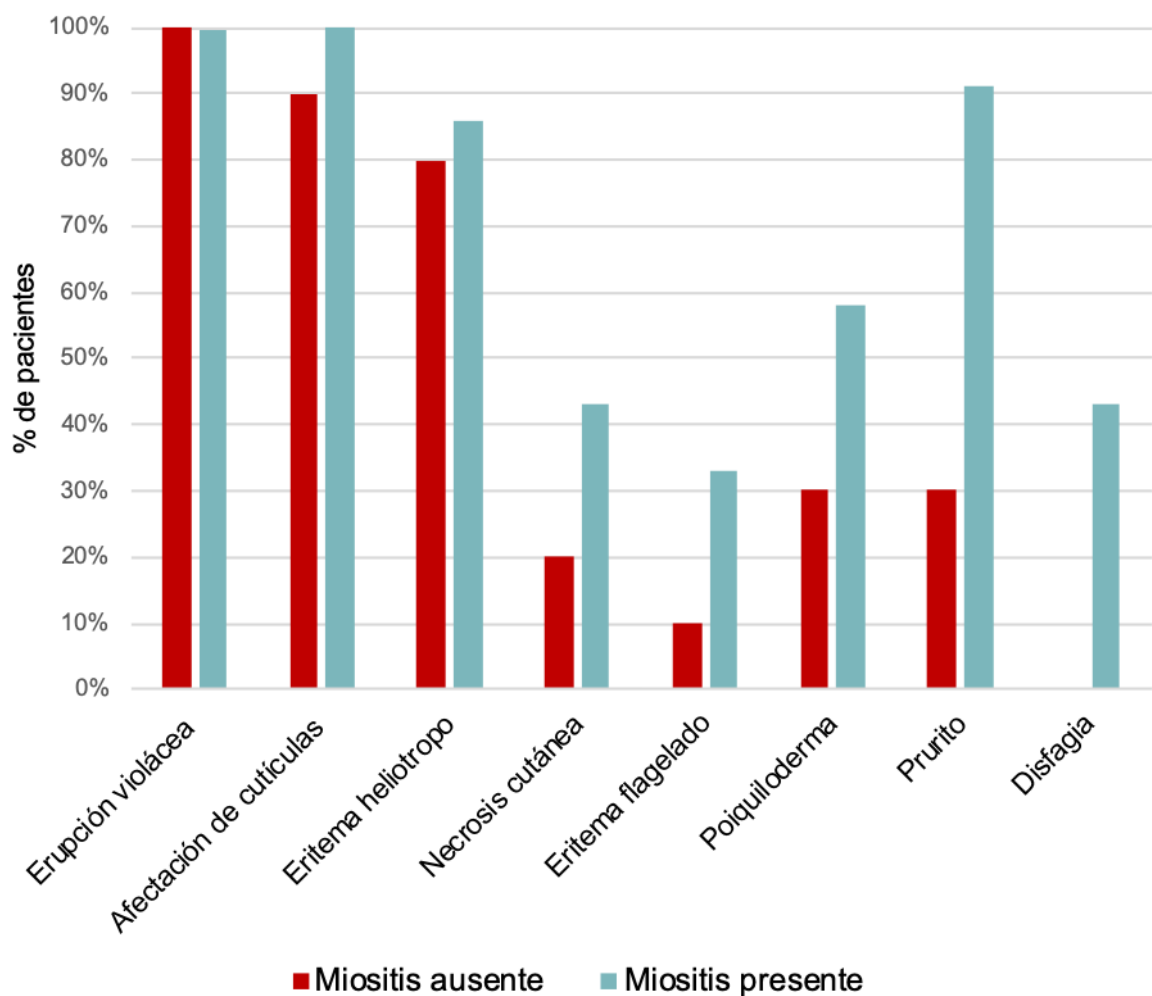
### 5.2.1. Relación entre la miositis y los datos clínicos, analíticos y la supervivencia de la DM paraneoplásica

**Tabla 8.** Relación entre la miositis y los datos clínicos de la DM paraneoplásica.

|                           | n  |          | Miositis ausente (n=10) | Miositis presente (n= 14) | pvalue2 |
|---------------------------|----|----------|-------------------------|---------------------------|---------|
| <b>Sexo</b>               | 24 | M        | 7 (70%)                 | 8 (57%)                   | 0,7     |
|                           |    | V        | 3 (30%)                 | 6 (43%)                   |         |
| <b>Erupción violácea</b>  | 22 |          | 9 (100%)                | 13 (99,7%)                | >0,9    |
| <b>Cutículas</b>          | 23 |          | 9 (90%)                 | 14 (100%)                 | 0,4     |
| <b>Eritema heliotropo</b> | 24 |          | 8 (80%)                 | 12 (86%)                  | >0,9    |
| <b>Pápulas Gottron</b>    | 23 |          | 6 (60%)                 | 12 (86%)                  | 0,3     |
| <b>Prurito</b>            | 17 |          | 3 (30%)                 | 10 (91%)                  | 0,10    |
| <b>Necrosis cutánea</b>   | 24 |          | 2 (20%)                 | 6 (43%)                   | 0,4     |
| <b>Eritema flagelado</b>  | 17 |          | 1 (10%)                 | 3 (33%)                   | 0,6     |
| <b>Poiquilodermia</b>     | 20 |          | 3 (30%)                 | 7 (58%)                   | 0,6     |
| <b>Disfagia</b>           | 20 |          | 0                       | 6 (42,9%)                 | 0,042   |
| <b>Edad</b>               | 24 | <70 años | 6 (60%)                 | 11 (79%)                  | 0,4     |
|                           |    | >70 años | 4 (40%)                 | 3 (21%)                   |         |
| <b>Supervivencia</b>      | 22 |          | 17                      | 9,5                       | 0,132   |

No se apreciaron diferencias significativas entre el grupo de pacientes con miositis y el grupo sin miositis en cuanto al sexo, la edad de presentación ni la afectación cutánea pero sí para la disfagia (Tabla 8, Figura 33).

**Figura 33.** Diagrama de barras de la frecuencia de manifestaciones clínicas según la presencia de miositis.



La mayoría de pacientes tanto en los grupo de pacientes con miositis como en los pacientes sin miositis tenía menos de 70 años (Tabla 8 y Figura 34).

**Figura 34.** Distribución de la edad según la presencia de miositis.



**Tabla 9.** Relación entre la miositis con los datos analíticos de la DM paraneoplásica.

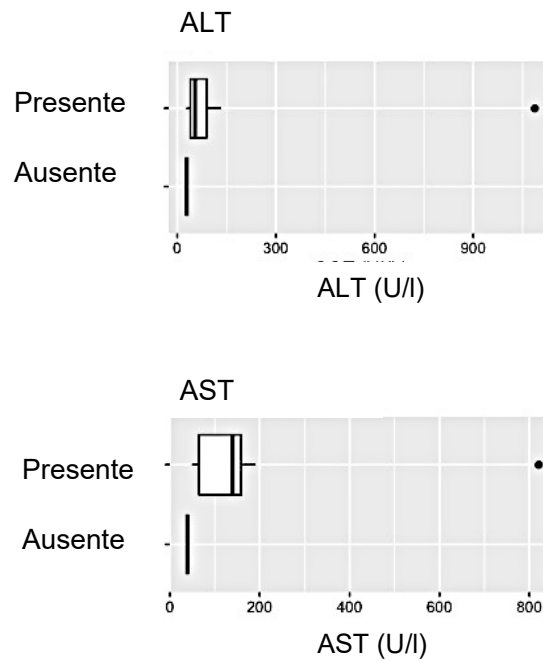
|     | n  | Miositis (n=14) |         | No miositis(n=10) |       | p-value 2 |
|-----|----|-----------------|---------|-------------------|-------|-----------|
|     |    | Elevación       | Media   | Elevación         | Media |           |
| CPK | 19 | 12              | 1561,73 | 1                 | 235   | 0,415     |
| AST | 20 | 8               | 201,38  | 0                 | -     | 0,568     |
| ALT | 20 | 8               | 188     | 0                 | -     | 0,693     |

Los niveles de AST/ALT se midieron en 20 pacientes. En total, encontramos niveles elevados de AST/ALT en 8 pacientes, todos con miositis acompañante (Figura 35).

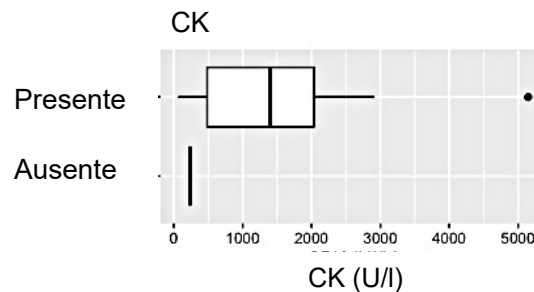
En los 12 pacientes con miositis en los que se determinaron los niveles de CK, éstas se encontraron elevadas con una media de 1561,73 U/l . Mientras que en los pacientes sin miositis, de 7 pacientes en los que se midió, se detectó un aumento de CK en una única ocasión y fue de 201,38 U/l (Figura 36).

En ninguno de los parámetros analíticos se encontraron diferencias estadísticamente significativas en función de la presencia o ausencia de miositis.

**Figura 35.** Distribución de ALT/AST según la presencia de miositis.



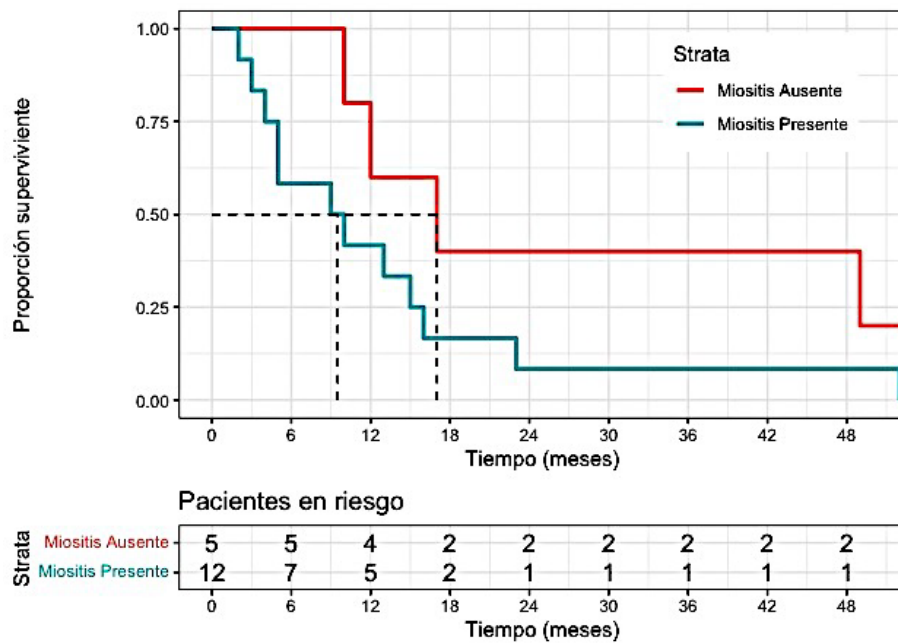
**Figura 36.** Distribución de CK según la presencia de miositis.



En cuanto a la mediana de supervivencia global analizada en los pacientes con miositis frente a los que no la presentaron, es de 9,5 meses vs 17 meses (Figura 37).

El Hazard Ratio (HR) fue de 2,42 (IC 95%: 0,77-7,7). La presencia de miositis duplica el riesgo de fallecer respecto a los pacientes que no la presentan. Estos resultados no fueron estadísticamente significativos (p value = 0,132).

**Figura 37.** Supervivencia global en función de la presencia/ausencia de miositis.



## 6. DISCUSIÓN

En este estudio de 25 casos de DM paraneoplásica encontramos que la presencia de miositis se correlaciona con una peor supervivencia con respecto a las DM paraneoplásicas sin miositis. Este hecho no ha sido previamente estudiado ni reportado en la literatura.

La DM es una entidad poco frecuente, aunque es el tipo de miositis más relacionada con malignidad, de modo que se presenta como un síndrome paraneoplásico en el 15-30% de los pacientes adultos con DM <sup>(39)</sup>. La asociación de la DM a cáncer está perfectamente demostrada y se puede comprobar de forma objetiva con el cálculo de la razón de incidencia estandarizada (SIR) que oscila según las series entre un 2,17 y un 6,5 <sup>(48)</sup> y que se cumple también en el caso de la dermatomiositis amiopática <sup>(17)</sup>. Gerami y cols encontraron malignidad en 41 de 291 pacientes con dermatomiositis clínicamente amiopática <sup>(42)</sup> y en un estudio retrospectivo de 16 casos de pacientes con dermatomiositis amiopática, 4 desarrollaron un proceso neoplásico maligno <sup>(55)</sup>. En nuestra serie, compuesta exclusivamente por pacientes con diagnóstico de cáncer, 10 de 24 casos se clasificaron como DM amiopáticas.

### 6.1. Edad de presentación y sexo

Como se ha mencionado anteriormente, la malignidad se ha asociado a la dermatomiositis en el adulto en múltiples estudios, de hecho, se considera un factor de riesgo independiente para el desarrollo de cáncer <sup>(41,56)</sup>. No obstante, también existen casos en la literatura de malignidad en la dermatomiositis juvenil <sup>(57)</sup>. En el estudio realizado por Hill y cols., se observó un riesgo elevado para el desarrollo de malignidad tanto en el grupo de pacientes mayores de 45 años como en el grupo de 15 a 44 años, aunque solo se encontraron 9 casos en los 153 pacientes de este último rango de edad <sup>(52)</sup>.

En nuestro estudio, todos los pacientes eran mayores de 45 años exceptuando uno de 43 años de edad. El rango fue de 43 a 84 años, con una media de 60, en línea a lo publicado en otras series <sup>(58)</sup>. La edad por encima de 50 años es un

factor de riesgo independiente para el desarrollo de la malignidad en la dermatomiositis según el estudio de Zhong y cols <sup>(59)</sup>.

Por otra parte, el sexo como posible factor de malignidad para la DM es un tema controvertido. En un meta-análisis de 31 estudios, se confirmó que el sexo varón era un factor de riesgo de malignidad <sup>(48)</sup>. Sin embargo, según la mayoría de los estudios revisados, no parecen existir diferencias significativas en el riesgo de malignidad entre ambos sexos <sup>(56,59,60)</sup>.

En nuestra serie, predominó el sexo femenino, ya que de los 25 pacientes 16 fueron mujeres y 9 hombres (M 64% vs V 36%). En el estudio de E. Barbara y cols, el 63% de los casos de DM acompañada de malignidad también eran mujeres, no obstante, tampoco se encontró una asociación significativa entre el sexo y la malignidad <sup>(61)</sup>. La predominancia del sexo femenino en las series de DM paraneoplásica podría deberse a la mayor frecuencia de neoplasias ginecológicas asociadas a esta entidad <sup>(58)</sup>. En el caso de nuestra serie hay un evidente sesgo de selección, ya que nuestro hospital recibe un número muy superior de cánceres de mama para tratamiento en relación con el resto de cánceres.

## **6.2. Características clínicas y analíticas**

En la DM es frecuente la elevación de las enzimas musculares, especialmente la CK cuando existe miositis, y menos frecuente, la LDH, así como la ALT y AST <sup>(25)</sup>. Particularmente, los valores muy elevados de CK se han relacionado con malignidad, así como niveles bajos de complemento o una VSG elevada. <sup>(14,22,50)</sup>. Sin embargo, las asociaciones a malignidad de las alteraciones analíticas citadas en el contexto de DM son bastante controvertidas. En efecto, con respecto a los niveles de CK elevados, mientras que Zhong y cols. encontraron una asociación estadísticamente significativa entre niveles elevados de CK y malignidad en un estudio que englobaba pacientes con DM <sup>(59)</sup>, Andrés y cols. encontraron niveles elevados tanto en pacientes con malignidad asociada como en pacientes con DM primaria, e incluso los niveles de CK fueron más elevados en los pacientes sin

neoplasia asociada <sup>(62)</sup>. En otros estudios no se hallaron diferencias significativas entre el grupo de pacientes sin neoplasia asociada y el grupo con malignidad <sup>(41)</sup>.

En nuestra serie, en los 12 pacientes con miositis en los que se determinaron los niveles de CK, éstas se encontraron elevadas. Mientras que en los 7 pacientes sin miositis en los que se midió, se detectó un solo caso de aumento de CK. Los niveles de AST/ALT se midieron en 20 pacientes (14 de ellos con miositis) y en total, se encontraron niveles elevados en 8 pacientes, todos con miositis acompañante.

Se ha tratado de encontrar rasgos clínicos en los pacientes con DM que permitan predecir su relación con malignidad. Algunos autores sugieren que la presencia de lesiones necróticas en la piel, el eritema flagelado, la disfagia y más raramente la variedad de DM ampollosa pueden ser marcadores de neoplasia <sup>(14,22,50)</sup>. La aparición de eritema flagelado en nuestra serie se observó en 4 pacientes (22%). En la revisión de Eichenfield de 15 casos de DM con eritema flagelado, 6 casos (40%) tenían un proceso tumoral subyacente <sup>(18)</sup>.

De nuestros pacientes, 10 presentaron poiquilodermia, un rasgo cutáneo que Zhong y cols. encontraron como factor independiente de mayor asociación a malignidad <sup>(59)</sup> y que en la literatura se ha sugerido como un posible predictor de malignidad en la DM <sup>(41)</sup>. Ningún paciente de nuestra serie presentó la forma ampollosa de DM.

Como era de esperar, tampoco encontramos calcinosis en ninguno de los 25 pacientes de nuestra serie, ya que la calcinosis es una manifestación cutánea poco frecuente de DM que además se encuentra sobre todo en la DM juvenil, una forma de DM que típicamente no se asocia a cáncer, y parece más común en pacientes con DM y anti NXP2 positivo <sup>(32)</sup>.

La necrosis cutánea ocurre en el 7-55% de los pacientes con DM paraneoplásica <sup>(14)</sup>. Se tiende a considerar el marcador cutáneo más importante de malignidad, pues es el rasgo más reiteradamente asociado a cáncer en la dermatomiositis <sup>(14,46)</sup>. Tanto es así que Martorell y cols. proponen que en los

pacientes con DM a cualquier edad que desarrollen lesiones necróticas en la piel, se debería realizar un estudio exhaustivo en busca de neoplasia subyacente <sup>(63)</sup>. Burnouf M. y cols. encontraron que la presencia de lesiones necróticas en la piel y la asociación de cáncer tenía un valor predictivo positivo del 70% <sup>(64)</sup>. En nuestra serie 8 pacientes (32%) presentaron necrosis cutánea, uno de ellos de forma muy intensa (Figura 13).

La presencia de úlceras también se ha identificado como factor de riesgo de malignidad, aunque en menor medida que las necrosis cutáneas <sup>(48)</sup>. En un estudio retrospectivo de 28 pacientes con DM y 11 con DM paraneoplásica, no se encontró mayor riesgo de malignidad en los pacientes con DM que las presentaban <sup>(65)</sup>. Por el contrario, Gallais y cols. encontraron una asociación estadísticamente significativa entre la presencia de úlceras y el desarrollo de cáncer en pacientes con DM <sup>(66)</sup>.

Las úlceras también son un hallazgo característico de los pacientes con anticuerpos MDA5, que típicamente asocian EPID, clínica amiofálica y bajo riesgo de neoplasia, lo que podría resultar contradictorio. No obstante, parece que las úlceras asociadas a la DM con anticuerpos anti MDA5 son pequeñas úlceras en sacabocados que suelen asentar en los dedos de las manos o, sobre las pápulas de Gottron o las rodillas <sup>(34)</sup>. Dichas úlceras en sacabocados son muy distintas a las necrosis cutáneas observadas en nuestros pacientes, que fueron en general menos profundas, más tipo erosiones (con la excepción de un caso, el de la Figura 13, de necrosis extensa y más profunda) de asentamiento predominantemente troncular y cuticular.

En nuestra experiencia la forma más habitual de presentación de la DM paraneoplásica es la de erupción eritematoviolácea fotodistribuida (96%), predominantemente en la cara, escote, porción alta de la espalda y cara de extensión de los brazos (Figura 8). El eritema heliotropo también es una forma de presentación muy habitual (83%) y en muchos casos se presentó acompañado de edema palpebral. Las pápulas de Gottron, otro de los hallazgos típicos de DM, también fueron frecuentes en los pacientes estudiados (79%). Otro hallazgo

común fue la afectación de cutículas en forma de eritema o necrosis (92%). Estos signos dermatológicos descritos coinciden en general tanto en presencia como en porcentaje con los descritos en otros estudios <sup>(62,67)</sup>. Queremos remarcar la elevada frecuencia de afectación de las cutículas en nuestros casos, incluso por encima de la presencia de pápulas de Gottron, ya que éste es un hecho no muy reflejado en la literatura.

En nuestros casos de DM paraneoplásicas con afectación troncular extensa, de modo invariable se observó que la zona escapular e interescapular de la piel estaba respetada, incluso en los casos de afectación severa (Figuras 10 y 13). Este hallazgo ha sido descrito solo de forma anecdótica en las DM <sup>(68)</sup>.

El 77% de nuestros pacientes presentaron prurito, un síntoma que también se ha propuesto como predictor de malignidad en un estudio retrospectivo de 32 pacientes con DM <sup>(66)</sup>. Con nuestros pacientes hemos aprendido que el prurito es uno de los síntomas más invalidantes y de más difícil control en la DM paraneoplásica.

La enfermedad pulmonar intersticial (EPID) tiene una relación negativa con el cáncer en el contexto de DM <sup>(46)</sup>. En un estudio de 143 pacientes con DM y polimiositis, los pacientes con enfermedad pulmonar intersticial presentaron menor riesgo de neoplasia <sup>(67)</sup>. Y. Chen y cols. y K. Azuma y cols. concluyeron en su estudio que los pacientes con EPID tenían una frecuencia significativamente menor de malignidad <sup>(41,67)</sup>. En nuestra serie, en línea con lo encontrado en la literatura, solo un paciente de los 25 desarrolló afectación pulmonar. La EPID aparece principalmente en pacientes con los anticuerpos anti MDA5 y Anti Jo-1. Se ha propuesto que la relación negativa entre la EPID y el cáncer en la DM podría deberse al mal pronóstico de la misma, que provocaría que los pacientes fallecieran antes de desarrollar la neoplasia maligna, sin embargo nosotros pensamos que está hipótesis es poco probable. También se postula la implicación de los anticuerpos citados (anti MDA5, Anti Jo-1) que asocian bajo riesgo de neoplasias <sup>(6,53)</sup>. En nuestro único paciente con EPID tanto el anticuerpo anti Jo-1 como el anti MDA5 fueron negativos.

La disfagia, presente en 7 pacientes de nuestra serie, es otro de los posibles factores de riesgo propuestos para malignidad en la DM (69). En un estudio retrospectivo de pacientes con DM, se describió disfagia en 25 de 65 pacientes con malignidad asociada (38%) y en 36 de 137 sin malignidad (26%). Esta diferencia fue estadísticamente significativa, pero no se consideró la disfagia como un factor independiente de asociación a malignidad <sup>(53)</sup>. En cambio, en otro estudio en el que también se encontró esta asociación, sí se demostró como un factor de riesgo independiente <sup>(41)</sup>.

### **6.3. Neoplasias asociadas**

Los tipos de tumores asociados a DM varían según la etnia y el área geográfica. Las neoplasias más frecuentes en la DM paraneoplásica en Europa son, por orden de frecuencia, las de pulmón, ovario, mama, colorectal, cérvix, vejiga, nasofaringe, esófago y páncreas <sup>(22)</sup>. Esto va en consonancia con nuestros resultados, pues encontramos que las neoplasias más habitualmente diagnosticadas fueron: mama (28%), pulmón (20%), ovario (16%) y vejiga (16%). Sin embargo, dado que el IVO no tiene un área de población asignada, nuestros datos no permiten hacer comparaciones de nuestros porcentajes con la población general porque tenemos un importante sesgo de selección. En otros estudios de pacientes occidentales los resultados fueron similares aunque con algunas diferencias: Hill y cols. encontraron que los cánceres más frecuentemente asociados a la DM fueron, en orden decreciente: el cáncer de ovario, pulmón, páncreas, estómago, colorrectal y linfoma no Hodgkin en pacientes de Suecia, Dinamarca y Finlandia <sup>(52)</sup>. El cáncer de mama, pulmón y gástrico fueron los más frecuentes en un estudio retrospectivo realizado sobre población húngara según András y cols <sup>(62)</sup>.

En pacientes orientales los cánceres asociados con mayor frecuencia a DM son: el gástrico en Japón y el de nasofaringe en China. Esto se explica en gran medida por las diferencias en la distribución del cáncer en el lejano oriente, donde el cáncer gástrico y el cáncer de cavum son mucho más frecuentes que en Europa o EEUU. <sup>(8,70)</sup>.

Según diversos estudios poblacionales, parece que el cáncer de ovario sería el cáncer más frecuentemente asociado a la DM paraneoplásica <sup>(71)</sup>. En nuestra serie, igual que en un estudio de 15 pacientes con DM paraneoplásica en Estados Unidos <sup>(56)</sup>, el cáncer ductal infiltrante de mama fue el más habitual en las mujeres, seguido por el carcinoma seroso de ovario y el adenocarcinoma de pulmón.

A propósito del subtipo histológico más común, varios estudios coinciden en que el adenocarcinoma es el más frecuente <sup>(12)</sup>, hecho que también encontramos en nuestro estudio.

#### **6.4. Estudio de los autoanticuerpos relacionados**

Aunque la presencia de autoanticuerpos circulantes de los asociados a DM no se considera imprescindible para el diagnóstico de DM, su presencia refuerza el diagnóstico de DM debido a que su presencia aporta un alto valor predictivo positivo, pero desde luego su ausencia no lo excluye por su baja sensibilidad <sup>(6,11,29)</sup>. Dentro de los autoanticuerpos habitualmente determinados, cabe destacar el anti-p155/p140 o anti TIF- y por su alta especificidad, así como por su alto valor predictivo negativo en el diagnóstico de paraneoplasia <sup>(46)</sup>. En contraposición, la presencia de autoanticuerpos de los típicamente asociados a miositis, como los anti Jo-1, anti Mi-2, anti RNP o anti MDA5 se han propuesto como factores protectores de cáncer en DM. De hecho, según Chinoy y cols., la combinación de ausencia de anticuerpos de los clásicamente asociados a miositis y la presencia de anticuerpos anti TIF- y aumenta la sensibilidad para llegar al diagnóstico de DM paraneoplásica, haciendo de la determinación de anticuerpos una herramienta de gran utilidad <sup>(72)</sup>.

En nuestra serie, no se determinaron los autoanticuerpos en todos los pacientes. Además, el panel de autoinmunidad estudiado fue variando con el tiempo ya que la serie está recogida en un amplio espacio temporal de modo que en los casos más recientes se fueron incorporando nuevos autoanticuerpos conforme fueron descubiertos. Los hallazgos más significativos se resumen en

que en 9/16 pacientes (56,3%) se detectaron positividad para ANA y en 7/9 (77,8%) para anti TIF- $\gamma$ .

En un estudio retrospectivo de 201 pacientes con DM, 15 de ellos paraneoplásicas, los ANA también fueron positivos en  $\frac{3}{4}$  de los pacientes con DM asociada al cáncer, aunque pueden ser positivos también en pacientes con DM sin neoplasia asociada <sup>(56)</sup>.

Respecto a los anticuerpos anti TIF- $\gamma$ , Hernández Valverde en su artículo de revisión bibliográfica concluye que es positivo en el 20-30% de los casos de DM. Además, es el anticuerpo que presenta la mayor asociación con cáncer (60-80% de los pacientes con presencia de este anticuerpo presentan una neoplasia). Se describe para este anticuerpo una sensibilidad de 78%, una especificidad de 89%, un valor predictivo positivo de 58% y un valor predictivo negativo de 93%. Además, se ha visto que el riesgo de una neoplasia relacionada con miositis aumenta 27 veces<sup>(12)</sup>. Por el diseño de nuestro estudio no podemos extraer conclusiones en cuanto al valor de este autoanticuerpo en la predicción de cáncer en la DM, pero desde luego fue el autoanticuerpo presente con mayor frecuencia en la DM paraneoplásica en nuestra serie.

Los anticuerpos anti NXP2 y anti SAE se han relacionado con mayor riesgo de malignidad en varios artículos, aunque aún es un tema de debate <sup>(51)</sup>. En nuestra serie, en ningún paciente de los 4 en los que se midió el anti NXP2 fue positivo; no obstante, en los dos pacientes en los que se analizó anti SAE fue positivo. Pedrosa Fraga y cols., en su estudio a propósito de dos casos de DM paraneoplásica encontraron en ambos positividad para el anti Ro, siendo la primera vez que se describía este anticuerpo en esta entidad <sup>(2)</sup>. En nuestra serie, en 2 de 6 pacientes en los que se midió anti Ro resultó positivo.

Cabe destacar que, de los anticuerpos asociados a menor riesgo de neoplasia que se midieron (Anti Jo1, anti RNP, anti Mi2 y anti MDA5) <sup>(11,34)</sup>, solo fueron positivos 2 pacientes de los 11 evaluados para anti Mi2, el resto fueron negativos.

Esto va en consonancia con lo descrito en la literatura, de modo que la presencia de estos anticuerpos tiene un valor predictivo positivo muy elevado para el diagnóstico de DM no asociada a cáncer.

### **6.5. Relación temporal entre la dermatomiositis y el cáncer**

La DM paraneoplásica puede preceder, coincidir o ser posterior al diagnóstico de la neoplasia <sup>(36)</sup>. El mayor riesgo de cáncer se encuentra entre el año previo y el posterior al diagnóstico de DM, aunque, permanece elevado dentro de los 2 años anteriores hasta 5 años después <sup>(44)</sup>. En nuestra serie, en 11 casos (44%) la DM apareció tras el diagnóstico del cáncer o su recaída y de forma simultánea en 5 casos. El tiempo en meses entre la neoplasia y la DM fue variable con un máximo de 48 meses, una media de 6,5 meses y una mediana de 3 meses (DT=10,4). Varios estudios de series largas y/o poblacionales de DM han demostrado que la mayoría de los casos del cáncer ocurrieron en el primer año tras el diagnóstico de DM, hecho que también observamos en nuestro estudio (Figura 30) <sup>(52,53,70)</sup>.

### **6.6. Curso de la dermatomiositis paraneoplásica según el cáncer subyacente y supervivencia**

Aunque según la literatura el curso de la DM puede ser dependiente o no del curso de la neoplasia subyacente <sup>(36)</sup>, en nuestro estudio, de modo similar a lo descrito por otros autores, la DM siguió un curso paralelo a la evolución del cáncer subyacente, pues observamos una mejoría muy llamativa e inmediata tras la respuesta al tratamiento del cáncer subyacente en todos los pacientes en los que dicho tratamiento fue posible <sup>(61,69,73,74)</sup>. Tanto es así, que la reaparición de los síntomas de DM tras un periodo libre de enfermedad puede indicar una recaída de la neoplasia y viceversa. Esto lo observamos en nuestro estudio, ya que en 8 pacientes la DM apareció en el contexto de una recaída o progresión tumoral.

Otros estudios han observado este comportamiento paralelo de la DM y el cáncer subyacente <sup>(52,69,75)</sup>.

La supervivencia de los pacientes con DM paraneoplásica es inferior a la de los pacientes con DM sin malignidad asociada y oscila entre un 10% y un 56% a los 5 años desde el diagnóstico de la dermatomiositis <sup>(53)</sup>. La supervivencia de nuestra serie osciló de los 2 meses tras el diagnóstico de la DM a 108 meses, con una mediana de supervivencia global de 12 meses (IC 95%: 9-23). La supervivencia a los 5 años fue de 12% (Figura 32).

#### **6.7. Análisis de los datos obtenidos: relación entre la presencia de miositis con la clínica y la supervivencia en la dermatomiositis paraneoplásica**

En nuestro estudio se analizaron las diferencias clínicas entre los 14 pacientes con miositis y los 10 sin miositis (Tablas 8 y 9, Figuras 33, 34, 35 y 36). Dentro de las determinaciones clínicas analizadas, solo se encontraron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la disfagia, que se describió en 6 pacientes con miositis y ninguno sin miositis ( $p 0,042$ ). Esta asociación resulta en cierto modo lógica si consideramos que en el tercio superior del esófago hay fibras musculares esqueléticas cuya afectación podría justificar el síntoma de disfagia.

También existieron diferencias llamativas entre los dos grupos (con y sin miositis) en cuanto al prurito, la necrosis cutánea, la poiquilodermia, el eritema flagelado y las pápulas de Gottron. Pero en estos casos, el análisis estadístico no alcanzó significación, probablemente debido a la reducida muestra del estudio.

Con respecto a las determinaciones analíticas, la determinación de CK que se midió en 19 pacientes, resultó elevada en los 12 pacientes con miositis y solo en uno de los 7 pacientes sin miositis. El autoanticuerpo con mayor relación con la DM paraneoplásica es el anti TIF-  $\gamma$ . En nuestro estudio fue positivo en 7 de 9 casos, 5 de ellos con miositis y 2 sin miositis.

En referencia a la edad y sexo, no existen diferencias significativas entre ambos grupos (con y sin miositis), al igual que ocurre con el tipo de neoplasia.

Uno de los propósitos de nuestro estudio ha sido encontrar diferencias en la mediana de supervivencia global entre los pacientes con o sin miositis (Figura 37). El análisis estadístico, refleja peor supervivencia en los pacientes con miositis: 9,5 meses vs 17 meses en los pacientes sin miositis (HR: 2,42 (IC 95%: 0,77-7,7); p value = 0,132). Pese a la falta de significación estadística, consideramos que este hallazgo puede ser relevante. Requeriría ampliar el número de casos y ser una hipótesis a evaluar en futuros estudios.

#### **6.8. Limitaciones y fortalezas del estudio**

El carácter retrospectivo de la muestra genera la aparición de sesgos que no pueden ser controlados en el momento del análisis del estudio.

El intervalo de tiempo transcurrido entre cada caso, los diferentes tipos de neoplasias, así como las modificaciones de los tratamientos antineoplásicos en el tiempo, pueden condicionar distorsiones a la hora de analizar los datos de supervivencia y las correlaciones estadísticas.

El escaso número de pacientes condiciona que algunas de las correlaciones se deban valorar como generadoras de hipótesis.

La ausencia de un grupo control con DM idiopática limita las conclusiones del estudio respecto a la correlación de la miositis con una peor supervivencia en DM. Esta conclusión debe ser sólo asumida para pacientes con DM paraneoplásica.

Dada la escasa incidencia y prevalencia de esta patología, así como los escasos datos en la literatura, los hallazgos de este estudio son relevantes.

La presencia en la literatura de artículos que engloban DM y PM siendo entidades diferentes, aporta a este el valor de analizar una serie exclusiva de DM paraneoplásicas.

## 7. CONCLUSIONES

1. El momento de aparición de la DM en el curso de la neoplasia es variable e independiente del tipo de neoplasia y de la evolución de la enfermedad de base, el sexo y la edad.
2. La afectación específica de las cutículas debería incluirse entre los criterios cutáneos para el diagnóstico de DM.
3. La evolución de la DM está directamente relacionada con el curso de la neoplasia subyacente.
4. Los síntomas de DM pueden ser esenciales para el diagnóstico de cáncer subyacente en población adulta, y muchas veces suponen un marcador de recaída tumoral.
5. La presencia de miositis va acompañada de una mayor probabilidad de afectación clínica y analítica y posiblemente de una peor supervivencia global.

## 8. BIBLIOGRAFÍA

1. Sena P, Gianatti A, Gambini D. Dermatomyositis: Clinicopathological correlations. *Giornale Italiano di Dermatologia e Venereologia*. Edizioni Minerva Medica. 2018;153(2):256–64.
2. Pedrosa Fraga C, Piñeiro Fernández JC, Taboada Rivas S, García Trincado B. Dermatomiositis paraneoplásica: a propósito de dos casos. *Galicia Clínica*. 2021;82(4):226.
3. Ungprasert P, Leeaphorn N, Hosiriluck N, Chaiwatcharayut W, Ammannagari N, Raddatz DA. Clinical Features of Inflammatory Myopathies and Their Association with Malignancy: a Systematic Review in Asian Population. *ISRN Rheumatol* 2013; 2013: 509354.
4. Bogdanov I, Kazandjieva J, Darlenski R, Tsankov N. Dermatomyositis: Current concepts. *Clin Dermatol*. 2018;36(4):450–58.
5. 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. *Br J Dermatol*. 2016;174(1):158–64.
6. Aguayo Ortiz R, Abal Díaz L, Casanova Seuma JM. Dermatomiositis. *Piel*. 2011;26(7):330–40.
7. Rabah S, Robles Hidalgo C, Sternman D, Bryce C. An Unusual and Rare Presentation of Dermatomyositis Sine Dermatitis Complicated by Neuromyositis. *Cureus*. 2020;12(8):e10000.
8. Chen D, Yuan S, Wu X, Li H, Qiu Q, Zhan Z, et al. Incidence and predictive factors for malignancies with dermatomyositis: a cohort from southern China. *Clin Exp Rheumatol*. 2014;32(5):615–21.
9. Mendez EP, Lipton R, Ramsey-Goldman R, Roettcher P, Bowyer S, Dyer A, et al. US incidence of juvenile dermatomyositis, 1995-1998: Results from the National Institute of Arthritis and Musculoskeletal and Skin Diseases Registry. *Arthritis Rheum*. 2003;49(3):300–5.

10. Restrepo JP, Medina LF, Molina MDP. Manifestaciones cutáneas de la dermatomiositis. *Rev Asoc Colomb Dermatol.* 2010;18:18-24.
11. Bielsa Marsol I. Dermatomiositis. *Reumatología Clínica.* 2009;5:216–22.
12. Hernández Valverde A, Arriola Acuña LE, Vargas Guzmán A. Dermatomiositis como síndrome paraneoplásico. *Revista Médica Sinergia.* 2020;5(7):e534.
13. DeWane ME, Waldman R, Lu J. Dermatomyositis: Clinical features and pathogenesis. *J Am Acad Dermatol.* 2020;82(2):267–81.
14. Santmyire-Rosenberger B, Dugan EM. Skin involvement in dermatomyositis. *Curr Opin Rheumatol.* 2003;15:714–22.
15. Findlay AR, Goyal NA, Mozaffar T. An overview of polymyositis and dermatomyositis. *Muscle Nerve.* 2015;51(5):638–56.
16. Weber MA. Ultrasound in the inflammatory myopathies. *Ann N Y Acad Sci.* 2009;1154:159–70.
17. Sontheimer RD. Dermatomyositis: An overview of recent progress with emphasis on dermatologic aspects. *Dermatol Clin.* 2002;20(3):387–408.
18. Eichenfield DZ, Paravar T. Zebra Stripes in Dermatomyositis: Case Report and Review of Flagellate Erythema-Associated Dermatomyositis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2017;31(1):e7–9.
19. Solans R, Cortés J, Selva A, Garcia-Patos V, Jimenez FJ, Pascual C, et al. Panniculitis: a cutaneous manifestation of dermatomyositis. *J Am Acad Dermatol.* 2002;46(5):148-50.
20. Ghali FE, Stein LD, Fine JD, Burkes EJ, McCauliffe DP. Gingival Telangiectases: an underappreciated physical sign of juvenile dermatomyositis. *Arch Dermatol.* 1999;135:1370-74.
21. Mitsuya J, Hara H, Hattori A, Matsunaga A, Terui T. Vesicle formation in dermatomyositis associated with colon carcinoma. *Clin Exp Dermatol.* 2009;34(7): e221-222.
22. Requena C, Alfaro A, Traves V, Nagore E, Llombart B, Serra C, et al. Dermatomiositis paraneoplásica: estudio de 12 casos. *Actas Dermosifiliogr.* 2014;105(7):675–82.

23. Gusdorf L, Morrucci C, Goetz J, Lipsker D, Sibilia J, Cribier B. Mechanics hands in patients with antisynthetase syndrome: 25 cases. *Ann Dermatol Venereol.* 2019;146(1):19-25.
24. Lupton JR, Figueroa P, Berberian BJ, Sulica VI. An unusual presentation of dermatomyositis: The type Wong variant revisited. *J Am Acad Dermatol.* 2000;43(5):908–12.
25. Sasaki H, Kohsaka H. Current diagnosis and treatment of polymyositis and dermatomyositis. *Mod Rheumatol.* 2018;28(6):913–21.
26. Werth VP, Callen JP, Ang G, Sullivan KE. Associations of tumor necrosis factor  $\alpha$  and HLA polymorphisms with adult dermatomyositis: implications for a unique pathogenesis. *J Invest Dermatol.* 2002;119(3):617–20.
27. Adler BL, Christopher-Stine L. Triggers of inflammatory myopathy: Insights into pathogenesis. *Discov Med.* 2018;25(136):75–83.
28. Dourmishev AL, Dourmishev LA. Dermatomyositis and drugs. *Adv Exp Med Biol.* 1999;455:187–91.
29. Bolko L, Gitiaux C, Allenbach Y. Dermatomyosites Nouveaux anticorps, nouvelle classification. *Medecine sciences: M/S.* 2019;35(2):18–23.
30. Merlo G, Clapasson A, Cozzani E, Sanna L, Pesce G, Bagnasco M, et al. Specific autoantibodies in dermatomyositis: a helpful tool to classify different clinical subsets. *Arch Dermatol Res.* 2017;309(2):87–95.
31. Ghirardello A, Doria A. New insights in myositis-specific autoantibodies. *Curr Opin Rheumatol.* 2018;30(6):614–22.
32. Okiyama N, Fujimoto M. Cutaneous manifestations of dermatomyositis characterized by myositis-specific autoantibodies. *F1000Res.* 2019;8: F1000 Faculty Rev-1951.
33. Narang NS, Casciola-Rosen L, Li S, Chung L, Fiorentino DF. Cutaneous ulceration in dermatomyositis: Association with anti-melanoma differentiation-associated gene 5 antibodies and interstitial lung disease. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2015;67(5):667–72.

34. Wolstencroft PW, Fiorentino DF. Dermatomyositis Clinical and Pathological Phenotypes Associated with Myositis-Specific Autoantibodies. *Curr Rheumatol Rep.* 2018;20(5):28.
35. Smith ES, Hallman JR, Deluca AM, Goldenberg G, Jorizzo JL, Sanguenza OP. Dermatomyositis: A clinicopathological study of 40 patients. *Am J Dermatopathol.* 2009;31(1):61–67.
36. Callen JP, Wortmann RL. Dermatomyositis. *Clin Dermatol.* 2006;24(5):363–73.
37. Vattei G, Mirabella M, Guglielmi V, Lucchini M, Tomelleri G, Ghirardello A, et al. Muscle biopsy features of idiopathic inflammatory myopathies and differential diagnosis. *Auto Immun Highlights.* 2014;5(3):77–85.
38. Lundberg IE, Tjärnlund A, Bottai M, Werth VP, Pilkington C, Visser M, et al; International Myositis Classification Criteria Project consortium, The Euromyositis register and The Juvenile Dermatomyositis Cohort Biomarker Study and Repository (JDRG) (UK and Ireland). 2017 European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology classification criteria for adult and juvenile idiopathic inflammatory myopathies and their major subgroups. *Ann Rheum Dis.* 2017;76(12):1955–64.
39. Waldman R, DeWane ME, Lu J. Dermatomyositis: Diagnosis and treatment. *J Am Acad Dermatol.* 2020;82(2):283–96.
40. Cobos GA, Femia A, Vleugels RA. Dermatomyositis: An Update on Diagnosis and Treatment. *Am J Clin Dermatol.* 2020;21(3):339–53.
41. Azuma K, Yamada H, Ohkubo M, Yamasaki Y, Yamasaki M, Mizushima M, et al. Incidence and predictive factors for malignancies in 136 Japanese patients with dermatomyositis, polymyositis and clinically amyopathic dermatomyositis. *Mod Rheumatol.* 2011;21(2):178–83.
42. Gerami P, Schope 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(4):597–613.

43. Pelosof LC, Gerber DE. Paraneoplastic syndromes: An approach to diagnosis and treatment. *Mayo Clin Proc.* 2010;85(9):838–54.
44. Zerdes I, Tolia M, Nikolaou M, Tsoukalas N, Velentza L, Hajioannou J, et al. How can we effectively address the paraneoplastic dermatomyositis: Diagnosis, risk factors and treatment options. *Journal of BUON.* 2017;22(4):1073–80.
45. Madan V, Chinoy H, Griffiths CE, Cooper RG. Defining cancer risk in dermatomyositis. Part II. *Clin Exp Dermatol.* 2009;34(5):561–65.
46. Bielsa I. Nuevos autoanticuerpos en la dermatomiositis. *Actas Dermosifiliogr.* 2009;100(3):182–89.
47. Fardet L, Dupuy A, Gain M, Kettaneh A, Cñrin P, Bachelez H, et al. Factors associated with underlying malignancy in a retrospective cohort of 121 Patients with dermatomyositis. *Medicine (Baltimore).* 2009;88(2):91–7.
48. Tiniakou E, Mammen AL. Idiopathic Inflammatory Myopathies and Malignancy: a comprehensive review. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2017;52(1):20–33.
49. Morris P, Dare J. Juvenile Dermatomyositis as a Paraneoplastic Phenomenon: an update. *J Pediatr Hematol Oncol* 2010; 32: 189-91.
50. Wang J, Guo G, Chen G, Wu B, Lu L, Bao L. Meta-analysis of the association of dermatomyositis and polymyositis with cancer. *Br J Dermatol.* 2013;169(4):838–47.
51. Marzęcka M, Niemczyk A, Rudnicka L. Autoantibody Markers of Increased Risk of Malignancy in Patients with Dermatomyositis. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2022; 63(2):289–96.
52. Hill CL, Zhang Y, Sigurgeirsson B, Pukkala E, Mellemkjaer L, Airio A, et al. Frequency of specific cancer types in dermatomyositis and polymyositis: a population-based study. *Lancet.* 2001;357 (9250):96–100.
53. Chang L, Zhang L, Jia H, Nie Z, Zhang L. Malignancy in dermatomyositis: a retrospective paired case–control study of 202 patients from Central China. *Medicine.* 2020;99(34):e21733.

54. Mazzanti Di Ruggiero MA. Declaración de Helsinki, principios y valores bioéticos en juego en la investigación médica con seres humanos. *Revista Colombiana de Bioética*. 2011; 6(1):125-44.
55. Cao H, Parikh TN, Zheng J. Amyopathic dermatomyositis or dermatomyositis-like skin disease: Retrospective review of 16 cases with amyopathic dermatomyositis. *Clin Rheumatol*. 2009;28(8):979–84.
56. Bowerman K, Pearson DR, Okawa J, Werth VP. Malignancy in dermatomyositis: A retrospective study of 201 patients seen at the University of Pennsylvania. *J Am Acad Dermatol*. 2020;83(1):117–22.
57. Cannon L, Dvergsten J, Stingl C. Juvenile dermatomyositis and development of malignancy: 2 case reports and a literature review. *J Rheumatol*. 2020;47(3):479.
58. Mebazâa A, Boussen H, Noura R, Rokbani L, Osman-Dhahri A Ben, Bouaouina N, et al. Dermatomyositis and malignancy in Tunisia: A multicenter national retrospective study of 20 cases. *J Am Acad Dermatol*. 2003;48(4):530–34.
59. Zhong J, He Y, Ma J, Lu S, Wu Y, Zhang J. Development and validation of a nomogram risk prediction model for malignancy in dermatomyositis patients: A retrospective study. *Peer J*. 2021;9: e12626.
60. Sparsa A, Liozon E, Herrmann F, Ly K, Lebrun V, Soria P, et al. Routine vs extensive malignancy search for adult dermatomyositis and polymyositis: A study of 40 patients. *Arch Dermatol*. 2002;138(7):885–90.
61. Barnes BE, Mawr B. Dermatomyositis and malignancy. A review of the literature. *Ann Intern Med*. 1976;84(1):68-76.
62. András C, Ponyi A, Constantin T, Csiki Z, Szekanecz É, Szodoray P, et al. Dermatomyositis and polymyositis associated with malignancy: A 21-year retrospective study. *J Rheumatol*. 2008;35(3):438–44.
63. Martorell-Calatayud A, Serra Guilln C, Ciudad-Blanco C, Sanmartn O. Necrosis cutánea como factor predictivo de neoplasia en la dermatomiositis. *Actas Dermosifiliogr*. 2010;101(5):459–60.

64. Burnouf M, Mahe E, Verpillat P, Descamps V, Lebrun-Vignes B, Picard-Dahan C, et al. Cutaneous necrosis is predictive of cancer in adult dermatomyositis. *Ann Dermatol Venereol*. 2003;130:313-16.
65. Ishigaki K, Maruyama J, Hagino N, Murota A, Takizawa Y, Nakashima R, et al. Skin ulcer is a predictive and prognostic factor of acute or subacute interstitial lung disease in dermatomyositis. *Rheumatol Int*. 2013;33(9):2381–89.
66. Gallais V, Crickx B, Belaich S: Prognostic factors and predictive signs of malignancy in adult dermatomyositis. *Ann Dermatol Venereol* 1996, 123:722–26.
67. Chen YJ, Wu CY, Shen JL. Predicting factors of malignancy in dermatomyositis and polymyositis: a case-control study. *Br J Dermatol*. 2001;144(4):825–31.
68. Inoue S, Okiyama N, Shobo M, Motegi S, Hirano H, Nakagawa Y, et al. Diffuse erythema with ‘angel wings’ sign in Japanese patients with anti-small ubiquitin-like modifier activating enzyme antibody-associated dermatomyositis. *Br J Dermatol*. 2018;179(6):1414–1415.
69. Zahr ZA, Baer AN. Malignancy in myositis. *Curr Rheumatol Rep*. 2011;13(3):208–15.
70. Chen YJ, Wu CY, Huang YL, Wang CB, Shen JL, Chang YT. Cancer risks of dermatomyositis and polymyositis: A nationwide cohort study in Taiwan. *Arthritis Res Ther*. 2010;12(2):R70.
71. Fang YF, Wu YJ, Kuo CF, Luo SF, Yu KH. Malignancy in dermatomyositis and polymyositis: analysis of 192 patients. *Clin Rheumatol*. 2016;35(8):1977–84.
72. Chinoy H, Fertig N, Oddis CV, Ollier WER, Cooper RG. The diagnostic utility of myositis autoantibody testing for predicting the risk of cancer-associated myositis. *Ann Rheum Dis*. 2007;66(10):1345–49.
73. Lengyel E, Balogh Z, Nuemark T. Dermatomyositis associated with malignant tumor. *Magyar Reumatologia*. 1981;22(2):112–5.

74. Cheng H, Huo L, Wang D, Xiang Y. Concurrence of ovarian cancer and dermatomyositis: A propensity score analysis. *J Gynecol Oncol.* 2019;30(6):6–15.
75. Giudicessi JR, Ackerman MJ. Determinants of incomplete penetrance and variable expressivity in heritable cardiac arrhythmia syndromes. *Transl Res.* 2013;161(1):1–14.

## 9. ANEXOS

### 9.1. Anexo I: Categorización de variables sociodemográficas.

| VARIABLE  | TIPO DE VARIABLE                 | VALOR ASIGNADO   |
|---|----------------------------------|--|
| Nº de casos   | Cualitativa ordinal              |  |
| Edad  | Cuantitativa continua            | Edad en años completos   |
| Sexo  | Cualitativa nominal dicotómica   | V: Varón<br>M: Mujer   |
| Neoplasia subyacente  | Cualitativa nominal policotómica | 1. Carcinoma ductal infiltrante de mama<br>2. Adenocarcinoma de pulmón<br>3. Carcinoma seroso de ovario<br>4. Carcinoma papilar vesical de células transicionales<br>5. Carcinoma urotelial infiltrante de alto grado<br>6. Adenocarcinoma gástrico de tipo intestinal<br>7. Carcinoma epidermoide de cérvix<br>8. Adenocarcinoma moderadamente diferenciado de próstata<br>9. Carcinoma microcítico de pulmón<br>10. Carcinoma de mama metastásico<br>11. Linfoma no Hodgkin B difuso de células grandes de la mama |
| Tiempo entre el diagnóstico de dermatomiositis y la neoplasia | Cuantitativa continua            | Meses  |
| Fecha del diagnóstico   | Fecha                            | Fecha  |
| Fecha de muerte   | Fecha                            | Fecha  |
| Tiempo de supervivencia tras el diagnóstico de DM             | Cuantitativa continua            | Meses  |

## 9.2. Anexo II: Categorización de variables de manifestaciones dérmicas.

| VARIABLE                                 | TIPO DE VARIABLE                 | VALOR ASIGNADO   |
|--|----------------------------------|--|
| <b>Erupción violácea fotodistribuida</b> | Cualitativa nominal policotómica | <b>0: ausente</b><br><b>1: leve</b><br><b>2: moderado</b><br><b>3: intenso</b> |
| <b>Cutículas</b>                         | Cualitativa nominal policotómica | 0: ausente<br>1: leve<br>2: moderado<br>3: intenso                             |
| <b>Eritema heliotropo</b>                | Cualitativa nominal policotómica | 0: ausente<br>1: leve<br>2: moderado<br>3: intenso                             |
| <b>Pápulas de Gottron</b>                | Cualitativa nominal policotómica | 0: ausente<br>1: leve<br>2: moderado<br>3: intenso                             |
| <b>Necrosis cutánea</b>                  | Cualitativa nominal policotómica | 0: ausente<br>1: leve<br>2: moderado<br>3: intenso                             |
| <b>Eritema flagelado</b>                 | Cualitativa nominal policotómica | 0: ausente<br>1: leve<br>2: moderado<br>3: intenso                             |
| <b>Poiquilodermia cuero cabelludo</b>    | Cualitativa nominal policotómica | 0: ausente<br>1: leve<br>2: moderado<br>3: intenso                             |
| <b>Calcinosis</b>                        | Cualitativa nominal policotómica | 0: ausente<br>1: leve<br>2: moderado<br>3: intenso                             |
| <b>Prurito</b>                           | Cualitativa nominal policotómica | 0: ausente<br>1: leve<br>2: moderado<br>3: intenso                             |

### 9.3. Anexo III: Categorización de variables de manifestaciones sistémicas.

| VARIABLE                                | TIPO DE VARIABLE               | VALOR ASIGNADO |
|---|--------------------------------|----------------|
| <b>Disfagia</b>                         | Cualitativa nominal dicotómica | 0: no<br>1: sí |
| <b>Enfermedad pulmonar intersticial</b> | Cualitativa nominal dicotómica | 0: no<br>1: sí |
| <b>Miositis</b>                         | Cualitativa nominal dicotómica | 0: no<br>1: sí |

### 9.4. Anexo IV: Categorización de variables de manifestaciones analíticas.

| VARIABLE                        | TIPO DE VARIABLE               | VALOR ASIGNADO |
|---------------------------------|--------------------------------|----------------|
| <b>Enzimas musculares (CPK)</b> | Cualitativa ordinal            |                |
| <b>Transaminasas (AST, ALT)</b> | Cualitativa ordinal            |                |
| <b>Autoanticuerpos</b>          | Cualitativa nominal dicotómica | 0: no<br>1: sí |

## LA MIOSITIS COMO FACTOR PREDICTIVO DE SUPERVIVENCIA EN LA DERMATOMIOSITIS PARANEOPLÁSICA

### Introducción

La Dermatomiositosis es una enfermedad inflamatoria poco frecuente que afecta fundamentalmente a la piel y el músculo con una erupción cutánea característica y miopatía proximal simétrica. Está asociada a cáncer hasta en una cuarta parte de los casos. Actualmente no se ha descrito ningún rasgo clínico, histológico o analítico que permita diferenciar la dermatomiositis idiopática de la paraneoplásica.



### Hipótesis

La presencia de miositis es un factor predictivo de peor supervivencia en los pacientes con DM paraneoplásica.

### Objetivo principal

Estudiar las características clínicas, analíticas y evolutivas (supervivencia global) de los pacientes con dermatomiositis paraneoplásica y analizar la posible correlación con la presencia de miositis.

### Metodología

Se ha diseñado un estudio unicéntrico, descriptivo, observacional, retrospectivo y analítico univariante de una serie de dermatomiositis paraneoplásica. Se estudiaron los casos de dermatomiositis paraneoplásicas diagnosticados entre el 1 de enero de 1990 y el 30 de febrero de 2023 en el IVO en los cuales se recogieron los datos sociodemográficos, las características clínicas y analíticas y la determinación de autoanticuerpos circulantes.

### Resultados

La media de edad fue de 61,7 años y los cánceres más frecuentes fueron de mama y pulmón. El tiempo medio entre el diagnóstico de la dermatomiositis y la neoplasia fue de 6,5 meses y en la mayoría el diagnóstico de cáncer precedió a la dermatomiositis. Los rasgos cutáneos más prevalentes fueron el eritema violáceo fotodistribuido y la afectación cuticular. 10 pacientes presentaron dermatomiositis amiopática. La miositis se asoció, de manera estadísticamente no significativa, a mayor frecuencia de prurito, poiquilodermia, eritema flagelado, necrosis, CK elevadas, presencia de antiTIF- $\gamma$  y peor supervivencia. La disfagia fue significativamente más frecuente en el grupo con miositis.

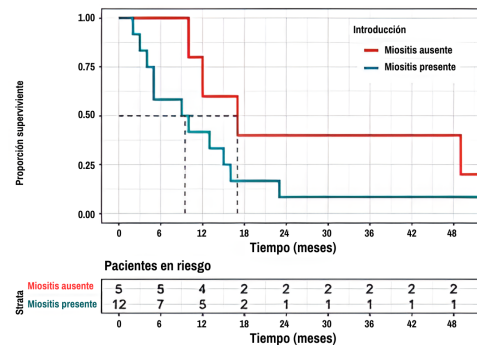


Figura 1. Supervivencia global en función de la presencia/ausencia de miositis.

## Conclusiones

- 1.El momento de aparición de la DM en el curso de la neoplasia es variable e independiente del tipo de neoplasia y de la evolución de la enfermedad de base, el sexo y la edad.
- 2.La afectación específica de las cutículas debería incluirse entre los criterios cutáneos para el diagnóstico de DM.
- 3.La evolución de la DM está directamente relacionada con el curso de la neoplasia subyacente.
- 4.Los síntomas de DM pueden ser esenciales para el diagnóstico de cáncer subyacente en población adulta, y muchas veces suponen un marcador de recaída tumoral.
- 5.La presencia de miositis va acompañada de una mayor probabilidad de afectación clínica y analítica y posiblemente de una peor supervivencia global.

### Bibliografía

1. Bielsa Marsol I. Dermatomiositis. Reumatología Clínica. 2009;5:216-22.
2. DeWane ME, Waldman R, Lu J. Dermatomyositis: Clinical features and pathogenesis. Journal of the American Academy of Dermatology. 2020;82:267-81.
3. Hill CL, Zhang Y, Sigurgeirsson B, Pukkala E, Mellemejaer L, Airio A, et al. Frequency of specific cancer types in dermatomyositis and polymyositis: a population-based study. Lancet. 2001;357 (9250):96-100.

# LA MIOSITIS COMO FACTOR PREDICTIVO DE SUPERVIVENCIA EN LA DERMATOMIOSITIS PARANEOPLÁSICA



## Introducción

La Dermatomiositis es una enfermedad inflamatoria poco frecuente que afecta fundamentalmente a la piel y el músculo con una erupción cutánea característica y miopatía proximal simétrica. Está asociada a cáncer hasta en una cuarta parte de los casos. Actualmente no se ha descrito ningún rasgo clínico, histológico o analítico que permita diferenciar la dermatomiositis idiopática de la paraneoplásica.



## Hipótesis

La presencia de miositis es un factor predictivo de peor supervivencia en los pacientes con DM paraneoplásica.

## Objetivo principal

Estudiar las características clínicas, analíticas y evolutivas (supervivencia global) de los pacientes con dermatomiositis paraneoplásica y analizar la posible correlación con la presencia de miositis.

## Conclusiones

- 1.El momento de aparición de la DM en el curso de la neoplasia es variable e independiente del tipo de neoplasia y de la evolución de la enfermedad de base, el sexo y la edad.
- 2.La afectación específica de las cutículas debería incluirse entre los criterios cutáneos para el diagnóstico de DM.
- 3.La evolución de la DM está directamente relacionada con el curso de la neoplasia subyacente.
- 4.Los síntomas de DM pueden ser esenciales para el diagnóstico de cáncer subyacente en población adulta, y muchas veces suponen un marcador de recaída tumoral.
- 5.La presencia de miositis va acompañada de una mayor probabilidad de afectación clínica y analítica y posiblemente de una peor supervivencia global.

## Metodología

Se ha diseñado un estudio unicéntrico, descriptivo, observacional, retrospectivo y analítico univariante de una serie de dermatomiositis paraneoplásica. Se estudiaron los casos de dermatomiositis paraneoplásicas diagnosticados entre el 1 de enero de 1990 y el 30 de febrero de 2023 en el IVO en los cuales se recogieron los datos sociodemográficos, las características clínicas y analíticas y la determinación de autoanticuerpos circulantes.

## Resultados

La media de edad fue de 61,7 años y los cánceres más frecuentes fueron de mama y pulmón. El tiempo medio entre el diagnóstico de la dermatomiositis y la neoplasia fue de 6,5 meses y en la mayoría el diagnóstico de cáncer precedió a la dermatomiositis. Los rasgos cutáneos más prevalentes fueron el eritema violáceo fotodistribuido y la afectación cuticular. 10 pacientes presentaron dermatomiositis amiopática. La miositis se asoció, de manera estadísticamente no significativa, a mayor frecuencia de prurito, poiquilodermia, eritema flagelado, necrosis, CK elevadas, presencia de antiTIF- $\gamma$  y peor supervivencia. La disfagia fue significativamente más frecuente en el grupo con miositis.

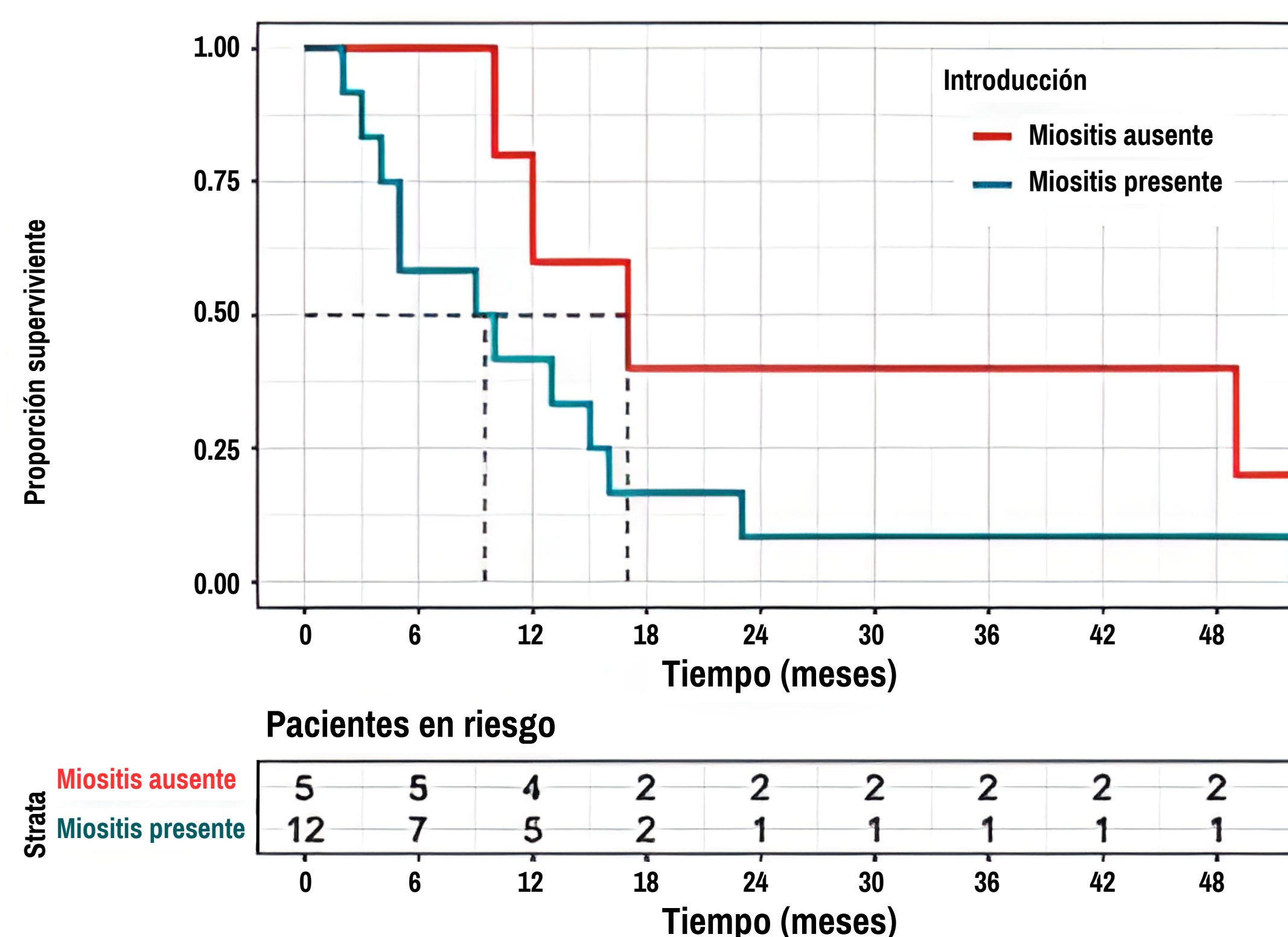


Figura 1. Supervivencia global en función de la presencia/ausencia de miositis. .

## Bibliografía

1. Bielsa Marsol I. Dermatomiositis. Reumatología Clínica. 2009;5:216-22.
2. DeWane ME, Waldman R, Lu J. Dermatomyositis: Clinical features and pathogenesis. Journal of the American Academy of Dermatology. 2020;82:267-81.
3. Hill CL, Zhang Y, Sigurgeirsson B, Pukkala E, Mellekjær L, Airio A, et al. Frequency of specific cancer types in dermatomyositis and polymyositis: a population-based study. Lancet. 2001;357 (9250):96-100.