

# Dermatomiositis paraneoplásica: reporte de dos casos

## Paraneoplastic Dermatomyositis: A Two Case Report

Sergio Dib Fajer,<sup>1</sup> Yolanda González Jasso,<sup>1</sup> Sergio Enrique Leal Osuna<sup>2</sup> y Gabriel Galván Salazar<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Residente de Medicina Interna.

<sup>2</sup> Médico adscrito del Servicio de Dermatología.

<sup>3</sup> Médico adscrito del Servicio de Oncología.

Hospital Español, Ciudad de México.

### RESUMEN

La dermatomiositis es una enfermedad idiopática que pertenece al grupo de las miopatías inflamatorias. La presencia de lesiones cutáneas características es la cualidad inherente de esta patología, y según el grado de afección muscular, se puede clasificar en amiopática o miopática. Todas las variantes clínicas de esta entidad poseen un riesgo elevado de malignidad, por lo que se estima que hasta 30% de todos los casos de dermatomiositis que comienzan en la edad adulta se presentan como un síndrome paraneoplásico, en el que la respuesta o evolución de la patología cutánea y muscular dependerá del control o actividad de la enfermedad oncológica de base. Se comunican los casos clínicos de dos pacientes con antecedente de cáncer, en quienes se diagnostica dermatomiositis como síndrome paraneoplásico, uno con afección muscular y el otro sin ésta.

**PALABRAS CLAVE:** dermatomiositis, miopatía, síndrome paraneoplásico, cáncer.

### Introducción

La dermatomiositis es una enfermedad idiopática que pertenece al grupo de las miopatías inflamatorias. La presencia de lesiones cutáneas características es la cualidad inherente de esta patología, y según el grado de afección muscular, se puede clasificar en amiopática o miopática.<sup>1,2</sup> Por otra parte, se estima que hasta 30% de todos los casos de dermatomiositis que comienzan en la edad adulta se presentan como un síndrome paraneoplásico.<sup>3</sup> Todas las variantes clínicas de esta entidad poseen un riesgo elevado de malignidad, asociándose a distintas neoplasias. En la forma clásica o miopática los tumores

### ABSTRACT

Dermatomyositis is an idiopathic disease that belongs to the group of inflammatory myopathies. The presence of characteristic skin lesions is the inherent quality of this pathology and depending on the degree of muscular involvement it can be classified as amyopathic or myopathic. All the clinical variants of this entity have a high risk of malignancy, so it is estimated that up to 30% of all the cases of dermatomyositis that debut in adulthood are presented as a paraneoplastic syndrome; in which the response or evolution of the cutaneous and muscular pathology will depend on the control or activity of the underlying oncological disease. We report the clinical cases of two patients with history of cancer, in whom dermatomyositis was diagnosed as a paraneoplastic syndrome, one of them with muscular involvement and the other without it.

**KEYWORDS:** dermatomyositis, miopathy, paraneoplastic syndrome, cancer

más frecuentes, en orden decreciente, son ovario, pulmón y nasofaringe; mientras que en la forma amiopática son mama, pulmón y ovario.<sup>4-6</sup>

A continuación se presentan dos casos de dermatomiositis paraneoplásica, uno con afección muscular y otro sin ella, con la finalidad de mostrar los distintos criterios diagnósticos que debe cumplir cada variante, así como evidenciar la importancia de un tratamiento multidisciplinario.

### Caso clínico 1

Paciente femenino de 44 años de edad, referida en octubre de 2018 al Servicio de Dermatología por prurito.

#### CORRESPONDENCIA

Dr. Sergio Dib Fajer ■ sergiodib89@gmail.com ■ Teléfono: 55 1702 1061  
Guadalajara 28, Colonia Roma Norte, C.P. 06700, Ciudad de México

Presentaba una dermatosis diseminada, bilateral y simétrica, que afectaba la cara (con predominio centrofacial), el cuello, el tórax anterior, el dorso de las manos y las articulaciones interfalangicas. La dermatosis era polimorfa y se caracterizaba en la cara por placas edematosas y eritematovioláceas, con descamación fina alrededor de los ojos (eritema en heliotropo) (figura 1); en el cuello, el tórax anterior y el dorso de las manos, por múltiples pápulas eritematosas confluentes y poiquilodermia (figura 2).

Durante el interrogatorio comentó que la dermatosis tenía un mes de evolución, que se acompañaba de prurito intenso, además presentó simultáneamente pérdida ponderal involuntaria, epigastralgia leve, aumento del perímetro abdominal, agregándose finalmente debilidad muscular proximal y disfagia. La paciente contaba con antecedente de adenocarcinoma primario de ovario en etapa clínica IIIC, diagnosticado en septiembre de 2018 y tratado con cirugía citorreductora óptima.

Se inició el abordaje diagnóstico con niveles séricos de enzimas musculares (CK 1515 IU/L, mioglobina 339.6 ng/ml, aldolasa 6.75 IU/L y LDH 337 IU/L) y anticuerpos específicos para miopatías inflamatorias (ANA, anti-Mi2 y anti-Jo), que resultaron negativos. La electromiografía reportó un proceso miopático primario de las cuatro extremidades en fase subaguda. La biopsia de piel mostró dermatitis crónica linfocítica, superficial y perivascular, y en la biopsia de músculo se observó atrofia perifascicular.

Se estableció el diagnóstico de dermatomiositis miopática paraneoplásica asociada a adenocarcinoma primario de ovario. Se inició quimioterapia adyuvante con carboplatino, paclitaxel y bevacizumab, y tratamiento dermatológico con esteroide tópico de alta potencia, antihistamínico y protector solar. Presentó mejoría cutánea y muscular después del primer ciclo de quimioterapia.

## Caso clínico 2

Se trata de una paciente de 34 años de edad, quien acude a consulta en agosto de 2018 porque presentaba una dermatosis de un mes de evolución. En la exploración física se observó dermatosis polimorfa, diseminada, bilateral y simétrica, con afección de la cara, el tronco y las cuatro extremidades, con predominio proximal; caracterizada por placas eritematovioláceas, con leve edema y descamación fina en los párpados (eritema en heliotropo), múltiples pápulas eritematosas y confluentes, que en algunos sitios adoptaban distribución lineal, con hiperpigmentación y telangiectasias en el tórax, los brazos y los muslos (poiquilodermia en signo en V, signo del chal y signo de Holster), y discretas pápulas eritematovioláceas en las ar-



Figura 1. Placas eritematovioláceas con descamación fina (eritema en heliotropo).



Figura 2. Poiquilodermia y pápulas de Gottron.

ticulaciones interfalangicas dorsales de las manos (pápulas de Gottron) (figura 3). En la capilaroscopía se encontraron capilares dilatados en el pliegue ungueal proximal.

Durante el interrogatorio refirió prurito intenso, sin predominio de horario, dijo que no tenía debilidad muscular u otra sintomatología. La paciente contaba con antecedente de carcinoma ductal invasor de mama izquierda (T<sub>3</sub>N<sub>2</sub>M<sub>0</sub>), diagnosticado en abril de 2016 y tratado con cirugía, radioterapia y quimioterapia, el cual remitió un año después. Presentó dermatosis de las mismas características hace dos años, que coincidió con el diagnóstico de cáncer y se descartó metástasis cutánea.

Se comenzó el abordaje diagnóstico: ANA, anti-Jo1 y anti-Mi2 negativos, enzimas musculares y hepáticas con valores normales (CPK 64 U/L, TGO 22 U/L, TGP 17 U/L, DHL 200 U/L, aldolasa 3.3 U/L), electromiografía sin alteraciones y biopsia de piel con dermatitis de interfaz vacuolar con infiltrado perivascular de linfocitos (figura 4). Se realizó PET en el que se evidenció recidiva del tumor de mama, estableciendo así el diagnóstico de dermatomiositis amiopática paraneoplásica. Se inició manejo oncológico a base de anastrozol y tratamiento dermatol-

ógico con hidroxicloroquina, corticoesteroide tópico, emoliente, antihistamínico y fotoprotección, con lo que se obtuvo una respuesta favorable al mismo.

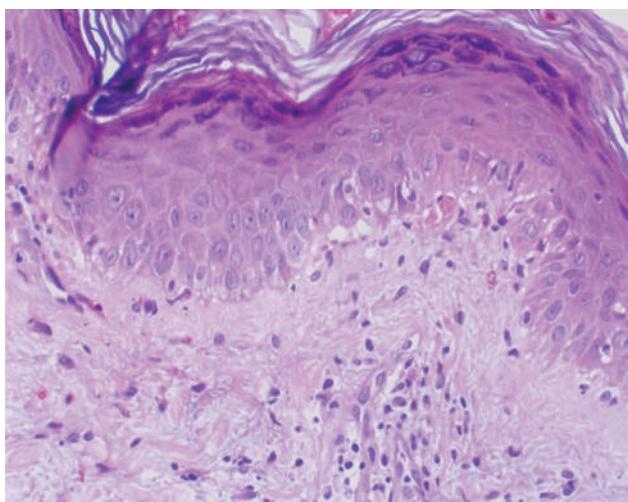
### Discusión

La dermatomiositis es una entidad de distribución mundial, con una incidencia de 9.6 casos por millón de habitantes por año, y es dos a tres veces más frecuente en mujeres. Puede aparecer a cualquier edad, sin embargo, se caracteriza por un patrón bimodal, con dos picos de incidencia: el primero antes de los 16 años y el segundo entre la cuarta y sexta décadas de la vida, por lo que algunos autores la clasifican en dermatomiositis juvenil y del adulto.<sup>1-3</sup>

La patogénesis exacta de esta enfermedad continúa siendo desconocida. No obstante, se ha propuesto que en aquellos individuos genéticamente predisponentes ocurre la activación del sistema inmunológico a través de un desencadenante inespecífico, que conduce a la sobreexpresión de proteínas inflamatorias, la activación de células T y la producción de anticuerpos, lo que genera una inmunidad cruzada contra los antígenos del cuerpo y así pro-



Figura 3. Lesiones cutáneas características: A) eritema en heliotropo, B) signo en V, C) signo del chal, D) pápulas de Gottron.



**Figura 4.** Biopsia de piel en la que se observa dermatitis de interfaz vacuolar con infiltrado perivascular de linfocitos (HE 20X).

voca daño tisular; los antígenos de origen viral o tumoral, algunos fármacos y la luz ultravioleta son los principales agentes desencadenantes en esta entidad.<sup>1,4</sup>

Esta patología se caracteriza por la presencia de hallazgos cutáneos característicos, el más frecuente es el eritema en heliotropo, aunque también es común encontrar poiquilodermia en zonas fotoexpuestas (signo en V y signo del chal) o a nivel de los muslos y las caderas (signo de Holster). Por su parte, las pápulas de Gottron y el signo de Gottron, aunque no suelen estar presentes en todos los pacientes, son las únicas manifestaciones cutáneas patognomónicas de esta entidad. De manera infrecuente, también se puede llegar a observar alopecia no cicatricial, cambios psoriasiformes de la piel cabelluda, hiperqueratosis folicular, telangiectasias ungueales, vasculitis cutánea, manos de mecánico, fenómeno de Raynaud, paucinilitis, calcinosis y urticaria.<sup>4,7</sup>

En los pacientes con dermatomiositis clásica o miopática la debilidad muscular es proximal (sobre todo afecta los hombros y la cintura escapular), simétrica, de una intensidad variable y usualmente de lenta evolución, en ocasiones acompañada de mialgias. Puede llegar a involucrar el cuello, la faringe o el tercio superior del esófago, provocando disfonía, disfagia o reflujo gastroesofágico.<sup>1</sup> A su vez, la dermatomiositis es una enfermedad sistémica, por lo que algunos pacientes además de la afección cutánea o muscular, presentan miocarditis, poliartritis o enfermedad pulmonar intersticial; esta última suele tener peor pronóstico en la variante amiopática y se encuentra asociada con el anticuerpo anti-MDA5.<sup>1,4,7</sup>

En el abordaje diagnóstico de todos los pacientes en los que se sospeche dermatomiositis se deben solicitar la-

boratorios generales, enzimas musculares (la CK es la más específica), anticuerpos para miopatías y biopsia cutánea. La electromiografía, resonancia magnética o biopsia muscular se reservan únicamente para aquellos pacientes que presentan síntomas musculares.<sup>4,8,9</sup>

No existen hallazgos histológicos específicos, pero de manera frecuente en la piel se puede observar una alteración vacuolar de la membrana basal, con un infiltrado inflamatorio de mononucleares (dermatitis de interfase) y un incremento en la mucina dérmica; mientras que en el músculo hay lisis, atrofia o necrosis de las fibras musculares en parches, con un infiltrado de linfocitos y macrófagos perivasculares y perimisiales.<sup>1,4,8</sup>

Algunos de los anticuerpos asociados a dermatomiositis son: ANA, anti-Ro, anti-La, anti-Scl-70, anti-Jo, anti-Mi2, anti-HMGCoA, anti-MDA5, anti-p155, anti-CAMD-140, anti-SRP, entre otros; y aunque no siempre se encuentran positivos, pueden ayudar en el diagnóstico y en ocasiones son un factor pronóstico.<sup>9,10</sup> Por ejemplo, anti-Mi2 se asocia con una respuesta favorable al tratamiento y un bajo riesgo de malignidad; mientras que anti-p155 y anti-CAMD-140 se relacionan con la variante amiopática, pero con manifestaciones cutáneas severas y un alto riesgo de malignidad, hasta de 70%.<sup>4,8,11</sup> En la mayoría de los pacientes en quienes la dermatomiositis se presenta como un síndrome paraneoplásico, los anticuerpos suelen ser negativos, como se observó en los dos casos que reportamos aquí.<sup>10</sup>

En 1975 Bohan y Peter propusieron los primeros criterios diagnósticos para la dermatomiositis, mismos que siguen vigentes hasta la fecha por su simplicidad y alta sensibilidad (94%). Se considera que el diagnóstico es definitivo si se cumple con al menos cuatro de los siguientes criterios:<sup>1,7,12</sup>

- Lesiones cutáneas características de dermatomiositis.
- Debilidad simétrica y progresiva de los músculos de la cintura escapular o pélvica.
- Biopsia muscular característica de miopatía inflamatoria.
- Elevación de enzimas musculares.
- Alteración en la electromiografía.

En el primero de nuestros casos la paciente cumplió con los cinco criterios, por lo que se estableció el diagnóstico de dermatomiositis paraneoplásica miopática.

Sin embargo, los criterios anteriores no toman en cuenta la variante amiopática, que representa hasta 21% del total de los casos de dermatomiositis, por lo que Sontheimer propuso los siguientes criterios, que son exclusivos para esta variante:<sup>7,12</sup>

- Presencia de las lesiones cutáneas características de dermatomiositis.
- Biopsia cutánea con hallazgos característicos de dermatomiositis.
- Ausencia de debilidad muscular en un periodo  $\geq 6$  meses tras la aparición de las lesiones cutáneas.
- Enzimas musculares normales en un periodo  $\geq 6$  meses tras la aparición de las lesiones cutáneas.

Se deben cumplir todos los criterios anteriores para que se considere un caso definitivo de dermatomiositis amiopática, como ocurrió en el segundo caso que reportamos.

Cabe resaltar que la afectación de la piel suele preceder al daño muscular en más de 50% de los pacientes, por lo que es alta la posibilidad de que una variante clínicamente amiopática con el paso del tiempo evolucione a miopática. Con base en lo anterior, algunos autores consideran que no puede ser definitivo el diagnóstico de dermatomiositis amiopática hasta que haya transcurrido un periodo mínimo de dos años sin evidencia de daño muscular.<sup>17,18</sup> En el caso de la segunda paciente, las primeras manifestaciones cutáneas se presentaron con el diagnóstico inicial de cáncer y no sólo en la recidiva, cumpliendo así el periodo de dos años sin afectación muscular.

Por otra parte, como síndrome paraneoplásico, la dermatomiositis puede presentarse antes, después o de manera concomitante con el diagnóstico de cáncer. Y a su vez, es frecuente que la evolución de este síndrome paraneoplásico sea dependiente del cáncer, es decir, con mejoría de los síntomas cutáneos y musculares durante el tratamiento oncológico y con exacerbación de los mismos durante las recidivas.<sup>4,7,11</sup>

El mayor riesgo de desarrollar alguna neoplasia se presenta en los primeros tres años posteriores al diagnóstico; y se observa un decremento de dicho riesgo a partir de los cinco años, lo que se podría explicar a partir de que algunos de los tratamientos inmunosupresores empleados en esta patología tienen un papel importante por sí mismos en el desarrollo de neoplasias.<sup>3,7,15</sup>

El tratamiento debe ser individualizado, dependiendo de las comorbilidades y la edad del paciente; además, en los casos en que la dermatomiositis se presenta como un síndrome paraneoplásico, la mejoría de los síntomas cutáneos y musculares dependerá del tratamiento simultáneo de la enfermedad oncológica de base, como se observó en los dos casos que reportamos.<sup>7,15</sup>

La primera línea de tratamiento es la fotoprotección, y el tratamiento tópico es con esteroides y antimálaricos. Los pacientes deben reconocer que la dermatomiositis

es una entidad fotoexacerbada, por lo que el tratamiento y la prevención de la fotosensibilidad juegan un papel importante.<sup>7</sup> En cuanto al tratamiento tópico, los esteroides o inhibidores de la calcineurina se utilizan como coadyuvantes del tratamiento sistémico. Los antimálaricos se utilizan por sus propiedades fotoprotectivas y antiinflamatorias, por lo que se recomienda el uso de hidroxicloroquina (400-200 mg/día) y cloroquina (250 mg/día).<sup>1</sup>

Los antimálaricos no tienen efecto sobre los síntomas musculares, por lo que en la variante miopática es necesario agregar el uso de corticoesteroides. No existen guías estandarizadas para el tratamiento con esteroides sistémicos, pero usualmente se emplea prednisona a 0.5-1 mg/kg/día, los bolos de metilprednisolona (250-1000 mg/día) se reservan para los casos severos y que evolucionan rápidamente. En los casos refractarios se puede emplear metrotexate, mofetil micofenolato, azatioprina, inhibidores de TNF- $\alpha$ , rituximab e inmunglobulina intravenosa.<sup>7,14,15</sup>

Finalmente, la dermatomiositis es una enfermedad con un curso crónico e impredecible, se ha observado recurrencia hasta en 60% de los casos. Además, todas las variantes clínicas de dermatomiositis confieren un riesgo hasta 10% mayor que el de la población general de morir de alguna causa relacionada con esta entidad, principalmente de cáncer, con una tasa de supervivencia a los cinco años de 63-95%.<sup>15,16</sup> Por ello son pacientes que necesitan un seguimiento a largo plazo, con la finalidad de disminuir la morbilidad.<sup>14</sup>

## Conclusión

Al ser una entidad infrecuente y con un amplio espectro en su presentación clínica, la dermatomiositis requiere de una alta sospecha, ya que no existen hallazgos histológicos o de laboratorio patognomónicos para esta entidad. La importancia de su reconocimiento radica en poder realizar el diagnóstico de enfermedades sistémicas a partir de su expresión en la piel. Por otra parte, debido al riesgo elevado de desarrollar alguna neoplasia, todos los adultos que comienzan con dermatomiositis deberán tener un abordaje diagnóstico y un seguimiento a largo plazo orientado a descartar malignidad. Finalmente, es importante tener en cuenta que cuando se presenta como un síndrome paraneoplásico requiere de un manejo multidisciplinario, pues se debe tratar simultáneamente la enfermedad oncológica y la patología cutánea y muscular, para lograr así un efecto favorable en la calidad de vida y sobrevida del paciente.

**BIBLIOGRAFÍA**

1. Mainetti C, Terzioli B y Selmi C, Cutaneous manifestations of dermatomyositis: a comprehensive review, *Clin Rev Allergy Immunol* 2017; 53(3):0337-56.
2. Caproni M, Cardinali C, Parodi A, Giomi B, Papini M, Vaccaro M et al, Amyopathic dermatomyositis, *Arch Dermatol* 2002; 138(1):23-7.
3. Wolff M, Mancuso C, Lal K, Dicostanzo D y Gropper C, Paraneoplastic dermatomyositis with cutaneous and myopathic disease responsive to adrenocorticotropic hormone therapy, *J Clin Aesthet Dermatol* 2017; 10(1):57-62.
4. Udkof J y Cohen PR, Amyopathic dermatomyositis: a concise review of clinical manifestations and associated malignancies, *Am J Clin Dermatol* 2016; 17(5):509-18.
5. Hill CL, Zhang Y, Sigurgeirsson B, Pukkala E, Mellemkjaer L, Ario A et al, Frequency of specific cancer types in dermatomyositis and polymyositis: a population-based study, *Lancet* 2001; 357(9250):96-100.
6. Hendren E, Vinik O, Faragalla H y Haq R, Breast cancer and dermatomyositis: a case study and literature review, *Curr Oncol* 2017; 24(5):e429-e33.
7. Femia AN, Vleugels RA y Callen JP, Cutaneous dermatomyositis: an updated review of treatment options and internal associations, *Am J Clin Dermatol* 2013; 14(4):291-313.
8. Mandel DE, Malemud CJ y Askari AD, Idiopathic inflammatory myopathies: a review of the classification and impact of pathogenesis, *Int J Mol Sci* 2017; 18(5):1084-93.
9. Sasaki H y Kohsaka H, Current diagnosis and treatment of polymyositis and dermatomyositis, *Mod Rheumatol* 2018; 28(6):913-21.
10. Hoesly P, Sluzevich JC, Jambusaria-Pahlajani A, Lesser ER, Heckman MG, Abril A et al, Association of antinuclear antibody status with clinical features and malignancy risk in adult-onset dermatomyositis, *J Am Acad Dermatol* 2018; Epub ahead of print: S0190-9622(18)32913-X.
11. Galimberti F, Li Y y Fernández 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.
12. Ghazi E, Sontheimer RD y Werth VP, The importance of including amyopathic dermatomyositis in the idiopathic inflammatory myositis spectrum, *Clin Exp Rheumatol* 2012; 31(1):128-34.
13. Marvi U, Chung L y Fiorentino DF, Clinical presentation and evaluation of dermatomyositis, *Indian J Dermatol* 2012; 57(5):375-81.
14. Dalakas MC, Inflammatory muscle diseases, *N Eng J Med* 2015; 372(18):1734-47.
15. Iorizzo LJ y Jorizzo JL, The treatment and prognosis of dermatomyositis: an updated review, *J Am Acad Dermatol* 2008; 59(1):99-112.
16. Bronner IM, Van der Meulen MF, De Visser M, Kalmijn S, Van Vernooy WJ, Voskuyl AE et al, Long-term outcome in polymyositis and dermatomyositis, *Ann Rheum Dis* 2006; 65:1456-61.