



— REVISTA DE —

MEDICINA DE LABORATORIO

**Dermatomiositis con anticuerpos
anti-TIF1 gamma positivos
asociados a neoplasia**

**Neoplasm associated
dermatomyositis with anti-tif1
gamma positive antibodies**

10.20960/revmedlab.00160

04/11/2023

Dermatomiositis con anticuerpos anti-TIF1 gamma positivos asociados a neoplasia

Neoplasm associated dermatomyositis with anti-tif1 gamma positive antibodies

Jesús León Lázar, Rosana Herranz Llorente, Sara Martín Junco, Beatriz Sacristán Enciso, Manuel Espárrago Rodilla
Servicio de Análisis Clínicos. Hospital de Mérida. Mérida

Recibido: 30/11/2022

Aceptado: 31/03/2023

Correspondencia: Jesús León Lázar. Servicio de Análisis Clínicos. Hospital de Mérida. Avda. Antonio Campos Hoyos. 06800 Mérida
e-mail: jesus.leon@salud-juntaex.es

Conflicto de intereses: los autores declaran no tener conflicto de interés.

CASO CLÍNICO

Se presenta el caso de una paciente de 71 años que acude a la consulta de reumatología derivada desde su médico de Atención Primaria por recomendación del laboratorio debido a la presencia de unos anticuerpos antisintetasa positivos.

La paciente acude a su médico de familia debido a unas lesiones eritematosas y descamativas. Estas lesiones habían aparecido en 2020 en la zona orbital y se habían extendido posteriormente a la parte alta de la espalda y del escote. Junto a los daños de la piel, se asocia sequedad de las vías respiratorias altas y astenia de predominio matutino. No presenta otra sintomatología de interés, como dolores articulares o limitación de movimientos, disnea, disfagia o pérdida de peso.

Se solicita la realización de un proteinograma junto con anticuerpos anticeleulares (ANA) y anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos (ANCA). Los anticuerpos ANA, realizados mediante inmunofluorescencia indirecta (IFI) sobre células HEp-2 (Menarini, Florencia, Italia), resultan positivos, con un patrón moteado (AC-2) a título 1:640. Tras este resultado y la sospecha clínica por las lesiones dérmicas, el laboratorio decide ampliar el estudio y realizar un *immunoblotblot* (Euroimmun, Lubeca, Alemania), que incluye los siguientes anticuerpos para el estudio de miopatías: CN-1A, Jo-1, Ej, PL-7, PL-12, OJ, SRP, PM, Scl, Ku, Mi2, MDA5, NXP2, SAE-1 y TIF1-γ. De este panel salen positivos los TIF1-γ y los SAE-1, compatibles con el patrón de ANA que la paciente presentaba. El estudio de los ANCA (Menarini, Florencia, Italia) resulta negativo.

Tras los resultados, se deriva a la paciente al servicio de reumatología por recomendación del laboratorio debido a los anticuerpos positivos, donde se reevalúan las lesiones, se solicita una nueva analítica en la que se incluyen los marcadores tumorales y desde donde se deriva a la paciente a la consulta de dermatología debido a la sospecha de dermatomiositis. Allí se confirma que las lesiones dérmicas son compatibles con esta patología.

En la analítica solicitada por el reumatólogo se objetiva un CA 19.9 de 6355 U/ml (VN: 0-39), CA 125 de 82,60 U/ml (0-35) y CEA de 81,10 ng/ml (0-4,30) (Roche, Basilea, Suiza). Tras estos resultados, se realizaron una tomografía y un PET-TAC, cuyos resultados eran compatibles con la presencia de nódulos a nivel digestivo sugestivos de neoplasia. Posteriormente, en una colonoscopia, se le extrajo un pólipo de 3 mm de la zona del ciego que anatomía patológica identificó como un adenocarcinoma de ciego de probable origen ginecológico, según las pruebas de inmunohistoquímica. El tumor ginecológico no pudo confirmarse ni establecerse su estadio.

Tras la confirmación de la neoplasia, la paciente se remitió al servicio de oncología médica y a cirugía. Se sometió a tratamiento quirúrgico para

eliminar las lesiones y a quimioterapia. Actualmente está en remisión completa, con los marcadores tumorales normalizados. La dermatomiositis continúa en seguimiento por el servicio de reumatología y está controlada con corticoides. La mayoría de los síntomas cutáneos han desaparecido. Únicamente persisten unas leves lesiones en el dorso de las manos.

DISCUSIÓN

Las enfermedades autoinmunes son el resultado de una alteración de los mecanismos de tolerancia hacia los antígenos propios que provoca daños contra elementos celulares o tisulares del organismo y constituyen un amplio grupo en el que podemos encontrar patologías sistémicas u órgano específicas. Tienen origen multifactorial, en el que los factores genéticos, ambientales, hormonales y nutricionales juegan un papel importante y se asocian a los factores inmunitarios.

A nivel genético, los genes más estudiados en las patologías inmunitarias son los que pertenecen al complejo mayor de histocompatibilidad (*main histocompatibility complex*, MHC), al que muchas enfermedades suelen estar asociadas (1). En el caso de la dermatomiositis, se han sugerido asociaciones con el *HLA DRB1*0301* y el *DQA1*0501* en pacientes caucásicos y con el *HLA-B7* en asiáticos, así como asociaciones de otros HLA con la dermatomiositis juvenil o la inducida por fármacos (2).

Para clasificar las miopatías, se han propuesto dos clasificaciones:

- Una basada en sus características clínicas, en las que se distinguen dermatomiositis, polimiositis y miositis por cuerpos de inclusión (3).
- Otra, con base en los anticuerpos que aparecen en cada patología, en función de si son específicos de miositis o asociados a ella (4) (Tabla I).

La epidemiología es difícil de estimar debido a la variedad de clasificaciones que se han usado a lo largo de la historia. Ciertos estudios indican ratios de incidencia de 2,47-7,8 por cada 100 000 personas al año y una prevalencia de 9,54 a 32,74 por cada 100 000 individuos. Estudios específicos sobre dermatomiositis han estimado un ratio de 1-6 personas por cada 100 000 adultos en Estados Unidos y el estudio Euromyositis identificó la patología en un 31 % de los pacientes estudiados. Afecta más a mujeres, en una proporción 2:1, y a todas las etnias, especialmente a los afroamericanos (5).

La dermatomiositis se engloba dentro del grupo de las miopatías inflamatorias, que es un grupo heterogéneo que afecta al sistema musculoesquelético y que habitualmente presenta manifestaciones extramusculares como la artritis, enfermedad pulmonar intersticial o problemas cutáneos (6).

La enfermedad cursa con afectación muscular, que incluye debilidad en músculos proximales, asociada o no a otros problemas sistémicos, y a nivel histológico pueden observarse diferentes niveles de necrosis de fibras musculares, así como infiltrados mononucleares. Los patrones histológicos ayudan a distinguir entre diversas patologías, como polimiositis o dermatomiositis. Estos hallazgos musculares se acompañan de alteraciones en estudios electromiográficos (7), valores de la creatina cinasa (CK) normales o aumentados y velocidad de sedimentación globular (VSG) alta (4). En el caso expuesto, la paciente presentaba niveles normales de CK y VSG, aunque posteriormente esta última aumentó ligeramente.

La piel también resulta muy afectada en esta patología. Se observan unas lesiones muy típicas y que pueden preceder o desarrollarse junto a los problemas musculares. Algunas son muy características, como el exantema heliotropo, que afecta de manera bilateral a los párpados y que era uno de los síntomas que la paciente presentaba, junto con los hallazgos del laboratorio, así como la presencia del síndrome de Gottron,

unas lesiones violáceas que pueden acompañarse de descamación en el cuero cabelludo, el tronco y el escote (7).

Dentro de los diferentes anticuerpos que son específicos de las miopatías inflamatorias, la paciente presentaba positivos los anticuerpos anti-SAE-1, presentes en el 8 % de pacientes con dermatomiositis, y el anticuerpo contra la proteína TIF-1- γ , que es uno de los más relacionados con la presencia conjunta de dermatomiositis y neoplasia. Diversos estudios muestran que este anticuerpo estuvo presente en un 75 % de casos de miositis autoinmune con neoplasias asociada y en un 37 % en pacientes con dermatomiositis que posteriormente desarrollaron cáncer (8). El anticuerpo frente a TIF-1- γ tiene gran especificidad (alrededor de un 96 %) y una sensibilidad de un 50 % en pacientes que presentan dermatomiositis asociada a neoplasia (9).

Estudios recientes de cohortes han demostrado una asociación significativa entre miositis y neoplasias, con mayor riesgo en los casos de dermatomiositis, aunque no queda definida cuál es la mejor manera de estudiar esa neoplasia (10).

La edad y la presencia de lesiones necróticas en la piel se han relacionado como unos de los principales marcadores de neoplasia en el contexto de la enfermedad (4). En nuestro caso, la paciente presentaba una edad avanzada, pero no se objetivó la presencia de ninguna lesión necrótica en la afectación dérmica.

Los marcadores CA 19.9 y CA 125 pueden ser de especial interés para el estudio de los tumores (10). En nuestro caso, los niveles de ambos marcadores se encontraban elevados, lo que indicaba la posibilidad de una neoplasia asociada al problema reumatológico.

Es importante la actuación del laboratorio a la hora de reconocer los patrones IFI y su relación con los anticuerpos y las patologías que pueden estar relacionados con ellos para poder ampliar el estudio de forma más específica para ayudar en el diagnóstico de entidades tan

complejas como en nuestro caso, en el que la paciente no presentaba ninguna sintomatología que pudiera indicar la presencia de un tumor.

PUNTOS A RECORDAR

- La dermatomiositis es una miopatía inflamatoria que puede aparecer en pacientes de cualquier edad.
- Es importante reconocer los distintos patrones de IFI, los anticuerpos relacionados con ellos y su relación con las patologías y la clínica de los pacientes para poder ampliar los estudios según los datos iniciales.
- Existen muchos anticuerpos asociados a las miopatías inflamatorias, algunos de los cuales aumentan el riesgo de padecer un tumor. Los anticuerpos anti-TIF-1-γ son unos de los que más se relacionan con la entidad dermatomiositis-neoplasia.
- En este grupo de pacientes, el uso de los marcadores tumorales puede ser de utilidad para poder identificar una posible neoplasia oculta.

BIBLIOGRAFÍA

1. Sorice M, Gulletta M. Enfermedades autoinmunes y enfermedades reumáticas sistémicas. En: Antonozzi I, Gulletta M, editores. Medicina de laboratorio, fundamentos y aplicaciones en el diagnóstico clínico. Madrid: Editorial Médica Panamericana;2015. p. 965-1002.
2. Bogdanov I, Kazandjieva J, Darlenski R, Tsankov N. Dermatomyositis: Current Concepts of Skin and Systemic Manifestations. Clin Dermatol 2018;36(4):450-58.
3. Selva O'Callaghan A, Trallero Araguás E. Miopatías inflamatorias. Dermatomiositis, polimiositis y miositis con cuerpos de inclusión. Reumatol Clin 2008;4:197-206
4. Bielsa Marsol I. Dermatomiositis. Reumatol Clin 2009;5:216-22.

5. DeWane ME, Waldman R, Lu J. Dermatomyositis Part I: Clinical Features and Pathogenesis. J Am Acad Dermatol 2019;82:267-81.
6. Hernández Valverde A, Arriola Acuña LE, Vargas Guzmán A. Dermatomiositis como síndrome paraneoplásico. Rev Med Sinergia 2020;5(7):e534.
7. Schlecht N, Sunderkötter C, Niehaus S, Nashan D. Update on dermatomyositis in adults. J Dtsch Dermatol Ges 2020;18(9):995-1013.
8. Targoff IN, Mamyrova G, Trieu EP, Perurena O, Koneru B, O'Hanlon TP, et al. A novel autoantibody to a 155-kd protein is associated with dermatomyositis. Arthritis Rheum 2006;54(11):3682-9.
9. 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):1345-9.
10. Amoura Z, Duhaut P, Le D, Huong T, Wechsler B, Costedoat-Chalumeau N, et al. Tumor Antigen Markers for the Detection of Solid Cancers in Inflammatory Myopathies. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2005;14(5):1279-82.

Tabla I. Anticuerpos en miositis inflamatorias y principales patologías asociadas

Anticuerpo	Antígeno	Paciente con anticuerpos (%)	Síndrome clínico asociado
<i>Específicos de miositis</i>			
Antisintetasas			Formas agudas de miositis, artritis, afección pulmonar,

			fiebre, “manos de mecánico” y fenómeno de Raynaud
Anti-Jo-1	Histidinil-ARNt sintetasa	20	
Anti-PL-7	Treonil-ARNt sintetasa	5-10	
Anti-PL-12	Alanil-ARNt sintetasa	< 5	
Anti-OJ	Isoleucil-ARNt sintetasa	< 5	
Anti-EJ	Glicil-ARNt sintetasa	5-10	
Anti-KS	Asparraginil- ARNt sintetasa	< 5	
Anti-Zo	Tirosil-ARNt sintetasa	< 1	
Anti-YRS	Tirosil-ARNt sintetasa	< 1	
Antipartícula de reconocimiento de señal	Partícula de reconocimiento de señal	5	Afección muscular grave, afección miocárdica y disfagia Miopatía necrosante
Anti-Mi-2	Helicasa nuclea	5-10	Lesiones cutáneas
Anti-CADM-140	Desconocido	50 con DMA	Específico de DMA
Anti-p155/p140	TIF-1-γ	20 con DMA	DM, alta asociación a cáncer
Anti-SAE-1	Enzima activadora SUMO-1	8 5 si se asocia a	Dermatomiositis

		enfermedad pulmonar intersticial	
Anti-MJ	Desconocido	< 5	DM juvenil
Anti-PMS1	Enzima reparadora de ADN	< 5	
<i>Asociados a miositis</i>			
Anti U1 ribonucleoproteína	U1 ribonucleoproteína nuclear	10	Solapamiento de miositis y enfermedad mixta de tejido conectivo
Anti-Ku	Subunidad reguladora ADN-PK	20-30	Solapamiento de polimiositis y esclerodermia (principalmente en japoneses)
Anti-PM-Scl	Complejo nuclear de 11 a 16 proteínas	8-10	Solapamiento de polimiositis y esclerodermia (principalmente en caucásicos)

ADN: ácido desoxirribonucleico; ADN-PK: ácido desoxirribonucleico dependiente de proteína cinasas; ARNt: ácido ribonucleico de transferencia; DM: dermatomiositis; DMA: dermatomiositis amiopática; TIF-1-γ: factor transcripcional intermediario 1-γ.

Adaptado de Bielsa Marsol (4).