



UNIVERSITAT AUTÒNOMA DE BARCELONA

Departament de Medicina

Nuevas estrategias en el diagnóstico del cáncer asociado a las dermatomiositis y polimiositis

Tesis Doctoral

Ernesto Trallero Araguás

2011

Directores

Albert Selva O'Callaghan

Moisés Labrador Horrillo

**A mis padres.
A Gloria y Julio.
A la memoria de mi abuela Gloria.**

**The power and the beauty of science
do not rest upon infallibility,
which it has not, but on
corrigibility, without which it is
nothing.**

Howard E. Gruber

The Origin of the Origin of Species.

Review of Darwin and the Mysterious Mr. X: New Light on the
Evolutionists. By Eiseley L.

The New York Times Book Review, 1979, July 22:16.

PREFACIO Y AGRADECIMIENTOS

Han pasado ya casi ocho años desde que llegué a Barcelona para realizar mi formación como residente de Medicina Interna en el Hospital Vall d'Hebron. Una de mis primeras rotaciones me llevó a la planta de hospitalización del Servicio de Medicina Interna dirigido por el Profesor Miquel Vilardell Tarrés. Aún recuerdo con agradecimiento su cálido recibimiento, su cercanía, su disponibilidad y su preocupación porque los residentes, recién llegados al hospital, nos sintiéramos lo mejor posible en lo que iba a ser, al menos durante los siguientes 4 ó 5 años, nuestro segundo hogar. Durante esta rotación coincidí por primera vez con otra persona que marcaría profundamente mi trayectoria en los años siguientes de mi residencia: el Dr. Albert Selva O'Callaghan. Su calidad profesional y humana, así como su contagioso entusiasmo por la medicina, llamaron rápidamente mi atención y convirtieron esos meses de rotación en una experiencia muy gratificante. Tras este primer contacto, Albert me brindó la posibilidad de escribir bajo su tutela mi primer artículo original, basado en la revisión de una serie de 10 pacientes con fascitis eosinofílica visitados en nuestro centro y que fue publicado en Medicina Clínica. Su estímulo y su insistencia fueron fundamentales para que yo llevara a cabo este trabajo, del cual guardo un especial recuerdo y fue el primero de alguna que otra colaboración. A pesar de haber tenido también muy buenas experiencias en mis rotaciones en el resto de plantas de Medicina Interna del hospital, mi curiosidad por las enfermedades autoinmunes sistémicas y la relación establecida con Albert y con otros adjuntos del servicio hicieron que no tuviera dudas a la hora de elegir el lugar donde completar mi último año y medio de residencia.

Durante este último periodo de mi formación se me planteó la posibilidad de hacer mi tesis doctoral sobre las miopatías inflamatorias idiopáticas y su relación con el

cáncer. Desde el primer momento me pareció un tema interesante y con muchas posibilidades. La realización de esta tesis ha supuesto para mí un trabajo estimulante, lleno de momentos bonitos, algunos, incluso, dotados de un cierto romanticismo. Entre ellos recuerdo con cariño el minucioso trabajo de recopilación y revisión cronológica de la bibliografía que llevé a cabo al principio de esta andadura. Esta lectura, además de permitirme descubrir en primera persona los trabajos clásicos que desde mitades del siglo pasado han ido marcado el estudio de estas enfermedades, me dio una visión global y una perspectiva histórica fundamental para entender toda su complejidad, realizar un correcto análisis de los problemas que se presentan en su evaluación y situar en su justa medida los hallazgos de esta investigación.

En el momento de imprimir esta tesis doctoral algunos de sus contenidos han visto ya la luz en forma de dos artículos originales y un artículo de revisión publicados durante el pasado año 2010, mientras que un cuarto artículo está siendo revisado en estos momentos para su publicación. Junto a ellos, nuevas ideas surgidas a partir de las observaciones realizadas han comenzado a esbozarse en forma de futuros proyectos de investigación cuyo diseño deberá concretarse próximamente. El presente trabajo, por tanto, representa únicamente un peldaño inicial de una línea con muchas posibilidades de futuro.

La realización de esta tesis doctoral no hubiera sido posible sin la participación de mucha gente que, directa o indirectamente, ha contribuido o seguido de cerca su evolución y me ha apoyado con su trabajo, comprensión, cariño y buenos consejos. A todos ellos quiero mostrar mi más sincero agradecimiento.

Al Profesor Miquel Vilardell por el privilegio de haberme podido formar en el Servicio Medicina Interna que él dirige, así como por el afecto y los buenos consejos que siempre ha tenido para mí.

Al Dr. Albert Selva le agradezco profundamente todas sus enseñanzas, su paciencia, y sobre todo la confianza y fidelidad que depositó en mí desde un principio. Su gran generosidad, su ejemplo profesional y su amistad son un estímulo y un ejemplo constante del que espero seguir disfrutando y que difícilmente podré llegar algún día a corresponder en la misma medida.

Al Dr. Moisés Labrador, co-director de esta tesis, además de su amistad, que haya puesto a mi disposición sus conocimientos en Inmunología y su tiempo para la realización, junto a María Ángeles Martínez y Eduard Palou, de las técnicas de laboratorio que han hecho posible este trabajo.

Al Dr. Josep María Grau, unido desde hace años a nuestro grupo por una estrecha relación y amistad, su disponibilidad para la realización e interpretación de las biopsias musculares de nuestros pacientes, aportando el rigor científico que le convierte en una referencia en el área de las miositis.

Una de las mejores cosas que me ha dado esta tesis doctoral ha sido la oportunidad de conocer y de trabajar con dos personas fabulosas como son Xavier Martínez Gómez y José Ángel Rodrigo Pendás. Ambos han contribuido a la realización del análisis estadístico, la confección de algunas de las tablas y figuras que aparecen en esta edición y a la revisión del texto definitivo. Su aportación para la realización del estudio de revisión sistemática y metanálisis que forma parte de esta tesis ha sido imprescindible. Nunca podré agradecer lo suficiente su afectuosa acogida, su carácter alegre, su constante disponibilidad y su dedicación a esta causa.

También quiero expresar mi más sincero reconocimiento y gratitud a todos los pacientes afectos de dermatomiositis y polimiositis que accedieron a participar en los estudios de esta tesis, pues sin su generosidad esta investigación no habría sido posible.

Igualmente, no puedo dejar de nombrar a todas aquellas personas que han contribuido a mi formación durante todos estos años. A los adjuntos y al personal del Servicio de Medicina Interna dirigido por el profesor Miquel Vilardell debo agradecerles su ejemplo profesional y el buen trato que siempre me han dispensado. En especial a Jordi Pérez, al que debo una sincera amistad, sus buenos consejos y el ánimo dado para que emprendiera esta andadura. Mi agradecimiento se extiende a mis compañeros de la unidad de Urgencias con los que comparto mi día a día, así como a toda la gente que ha formado parte de mi equipo de guardia desde el inicio de mi residencia, por haberme acompañado en este camino y haber compartido conmigo tantos momentos duros y joviales a lo largo de todo este tiempo. Especialmente a Isi, Madda y Cristina, por brindarme una amistad que traspasa los límites del hospital.

Y finalmente quería acordarme de mi familia, cada vez un poco más grande. A Susana le quiero agradecer su paciencia, su cariño y sus cuidados, así como todo el ánimo y el apoyo incondicional que me ha dado en todo este tiempo y sin el cual esta tarea no hubiera sido tan llevadera. A Heriberto su gran acogida, sus fabulosas viandas y su impagable ayuda técnica con la informática. A mis hermanos, Gloria y Julio, así como a Ana y a Pablo, quiero darles gracias por haberme cuidado tanto y por estar siempre disponibles para cualquier cosa, a pesar de los kilómetros de distancia. Y, cómo no, mi agradecimiento más especial va dirigido a mis padres, a los que dedico especialmente esta tesis doctoral y a los que debo, simplemente, todo.

Barcelona, 21 de febrero de 2011

INDICE

INDICE

ABREVIATURAS.....	17
I. INTRODUCCIÓN.....	21
1. MIOPATÍAS INFLAMATORIAS IDIOPÁTICAS. DERMATOMIOSITIS Y POLIMIOSITIS.....	23
1.1. Descripción, epidemiología y generalidades.....	23
1.2. Manifestaciones clínicas.....	25
1.3. Asociación con otras enfermedades del tejido conectivo.....	31
1.4. Diagnóstico.....	32
1.5. Etiopatogenia.....	43
1.6. Tratamiento de las dermatomiositis y las polimiositis.....	47
1.7. Evolución y pronóstico de las dermatomiositis y las polimiositis.....	49
2. ASPECTOS GENERALES DE LAS NEOPLASIAS.....	51
2.1. Definición de neoplasia y terminología.....	51
2.2. Epidemiología.....	51
2.3. Factores de riesgo de las neoplasias.....	52
2.4. Etiopatogenia del cáncer.....	53
2.5. Relación entre el sistema inmunológico y el cáncer.....	54
2.6. Marcadores tumorales.....	58
2.7. Presentación clínica de las neoplasias.....	59
3. RELACIÓN ENTRE NEOPLASIA Y MIOPATÍA INFLAMATORIA.....	61
3.1. Aspectos generales sobre la relación entre las dermatomiositis, las polimiositis y las neoplasias.....	61
3.2. Naturaleza de la relación entre neoplasia y miopatía inflamatoria.....	70
3.3. Evaluación de neoplasia en las dermatomiositis y polimiositis.....	73
3.4. Seguimiento de pacientes con dermatomiositis y polimiositis con cribado inicial de neoplasia negativo.....	79
II. JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO Y OBJETIVOS.....	81
4. JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO.....	83
5. OBJETIVOS.....	85

III. MATERIAL, MÉTODOS Y RESULTADOS.....	87
6. NEOPLASIAS Y AUTOANTICUERPO ANTI-p155 EN UNA COHORTE HISTÓRICA DE PACIENTES CON DERMATOMIOSITIS Y POLIMIOSITIS	93
6.1. Material y métodos.....	93
6.1.1. Pacientes.....	93
6.1.2. Diagnóstico de dermatomiositis y polimiositis	94
6.1.3. Criterios de clasificación de pacientes con probable miopatía paraneoplásica.	95
6.1.4. Variables clínicas y parámetros básicos de laboratorio estudiados	96
6.1.5. Determinación de autoanticuerpos específicos y asociados a miositis.....	98
6.1.6. Estudio de la presencia del autoanticuerpo anti-p155	99
6.1.7. Determinación HLA.....	105
6.1.8. Análisis estadístico	106
6.2. Resultados	107
6.2.1. Pacientes.....	107
6.2.2. Descripción de las principales características de la serie. Frecuencia de miositis asociada a cáncer.	108
6.2.3. Tipos y momento de presentación de las neoplasias en el grupo de las miositis asociadas a cáncer.....	111
6.2.4. Neoplasias no incluidas en el grupo de las miositis asociadas a cáncer.....	112
6.2.5. Características clínicas de los pacientes del grupo de las miositis asociadas a cáncer respecto al resto de la población de la serie. Estudio de posibles factores clínicos asociados a neoplasia.....	113
6.2.6. Detección de autoanticuerpos anti-p155	116
6.2.7. Relación entre anti-p155 y las miositis asociadas a cáncer.	118
6.2.8. Asociación del anti-p155 con otras características clínicas.....	119
6.2.9. Distribución de anticuerpos específicos y asociados a las miopatías inflamatorias. Relación con el anticuerpo anti-p155 y con las miositis asociadas a cáncer.	121
6.2.10. Estudio de asociaciones haplotípicas del complejo mayor de histocompatibilidad de pacientes con el anticuerpo anti-p155.....	127
7. UTILIDAD DEL ANTICUERPO ANTI-p155 COMO MARCADOR DIAGNÓSTICO DE MIOSITIS PARANEOPLÁSICA: REVISIÓN SISTEMÁTICA CON METANÁLISIS	131
7.1. Material y métodos.....	131

7.1.1.	Métodos de búsqueda para la identificación de los estudios.....	131
7.1.3.	Evaluación y selección de artículos y recogida de datos.....	133
7.1.4.	Evaluación de la calidad.....	134
7.1.5.	Análisis estadístico.....	137
7.1.6.	Apéndice 1: Términos de búsqueda.....	138
7.2.	Resultados.....	140
7.2.1.	Resultados de la búsqueda.....	140
7.2.2.	Características de los estudios incluidos.....	142
7.2.3.	Valoración de la calidad metodológica.....	146
7.2.4.	Resultados del metanálisis.....	146
8.	CRIBADO DE CÁNCER CONVENCIONAL FRENTE A TÉCNICA COMBINADA DE TOMOGRAFÍA POR EMISIÓN DE POSITRONES Y TOMOGRAFÍA COMPUTARIZADA EN LAS DERMATOMIOSITIS Y POLIMIOSITIS.....	167
8.1.	Material y métodos.....	167
8.1.1.	Pacientes.....	167
8.1.2.	Criterios diagnósticos de dermatomiositis y polimiositis.....	168
8.1.4.	Miositis asociada a cáncer.....	168
8.1.5.	Cribado convencional de neoplasia.....	169
8.1.6.	Técnica combinada de tomografía por emisión de positrones con [¹⁸ F] Fluorodesoxiglucosa y tomografía computarizada.....	169
8.1.7.	Análisis estadístico.....	171
8.2.	Resultados.....	172
8.2.1.	Pacientes.....	172
8.2.2.	Neoplasias diagnosticadas y descripción de su influencia en el curso evolutivo del paciente.....	172
8.2.3.	Cribado convencional y cribado con FDG-PET/TC. Descripción de los resultados.....	173
IV.	DISCUSIÓN.....	179
V.	CONCLUSIONES.....	233
	BIBLIOGRAFÍA.....	237

ABREVIATURAS

ABREVIATURAS

AEM	Antígenos específicos de miositis
CEA	Antígeno carcinoembrionario
CPK	Creatin fosfoquinasa
DM	Dermatomiositis
ELISA	Ensayo de inmunoabsorción ligado a enzimas
ETC	Enfermedades del tejido conectivo
FDG	[¹⁸ F] Fluorodesoxiglucosa
HLA	Antígenos leucocitarios humanos
IC	Intervalo de confianza
IGIV	Gammaglobulinas intravenosas
IL	Interleucina
kDa	KiloDaltons
LES	Lupus eritematoso sistémico
MAA	Anticuerpos asociados a miositis
MAC	Miositis asociada a cáncer
MAN	Miositis autoinmune necrosante
MCI	Miopatía con cuerpos de inclusión
MHC	Complejo mayor de histocompatibilidad
MII	Miopatías inflamatorias idiopáticas
MSA	Anticuerpos específicos de miositis
OR	Odds ratio
PET	Tomografía por emisión de positrones
PM	Polimiositis
PSA	Antígeno de superficie prostático

Abreviaturas

RM	Resonancia magnética
TC	Tomografía computarizada
TGF	Factor de crecimiento transformante
TNF	Factor de necrosis tumoral
VEB	Virus de Epstein Barr
VSG	Velocidad de sedimentación globular

I. INTRODUCCIÓN

1. MIOPATÍAS INFLAMATORIAS IDIOPÁTICAS

DERMATOMIOSITIS Y POLIMIOSITIS

1.1. Descripción, epidemiología y generalidades

Las miopatías inflamatorias idiopáticas (MII) son un grupo heterogéneo de enfermedades adquiridas que cursan con debilidad muscular y se caracterizan por presentar un infiltrado inflamatorio en la musculatura estriada. Dentro de las MII se incluyen tres enfermedades principales: la dermatomiositis (DM), la polimiositis (PM) y la miopatía con cuerpos de inclusión (MCI). Recientemente, algunos autores han incorporado a esta clasificación, como entidad diferenciada de las anteriores, la miositis autoinmune necrosante (MAN),¹ si bien su inclusión en este grupo puede resultar controvertida dada la práctica ausencia de infiltrado inflamatorio que se observa en estos casos.

Las MII se incluyen dentro del grupo de las *enfermedades raras*.² Estudios epidemiológicos establecen una incidencia global media de 2,1 a 7,7 casos nuevos por millón de habitantes y año.³ En España la incidencia anual media estimada se sitúa en cifras similares, oscilando entre los 2,2 y 10,6 casos por millón de habitantes.⁴

Mientras que la DM afecta tanto a niños como a adultos, con un predominio en mujeres respecto a los hombres, la PM se presenta habitualmente a partir de la segunda década de la vida. La MCI, en su forma esporádica, afecta fundamentalmente a varones mayores de 50 años, representando la miopatía adquirida más frecuente a partir de esa edad.^{5,6}

Tanto la DM como la PM se consideran enfermedades de naturaleza sistémica,⁷ ya que además del músculo estriado pueden afectarse otros órganos como la piel, el pulmón o el sistema articular. Ambas pueden presentarse aisladas o asociadas a otras enfermedades del tejido conectivo (ETC) constituyendo las llamadas formas de superposición. En cuanto a la MCI se considera una entidad con afectación puramente muscular,⁸ presenta una forma esporádica y otra familiar y suele manifestarse de forma aislada, si bien en algunos pacientes se ha descrito su coexistencia con ETC, con otras enfermedades autoinmunes o con la presencia de diferentes autoanticuerpos.^{9,10}

Una de las características más relevantes de las MII es la asociación observada entre algunos tipos de miopatía y el cáncer. Los pacientes con DM y PM presentan un mayor riesgo de desarrollar neoplasias en comparación con el descrito en la población general,¹¹⁻¹⁴ aspecto que se ha relacionado con su capacidad para comportarse en ocasiones como auténticos síndromes paraneoplásicos. Esta observación, sin embargo, no ha podido ser claramente demostrada para la MCI, entidad que presenta, además de las mencionadas, otras grandes diferencias clínicas, fisiopatológicas, pronósticas y terapéuticas respecto a la DM y la PM.¹⁵ La MAN, por su parte, aunque también se ha descrito en pacientes con cáncer, parece representar una entidad de etiología autoinmune desencadenada en diferentes contextos, como pueden ser ciertas infecciones virales activas, la presencia de anticuerpos anti-SRP, la toma de estatinas (que pueden desencadenar tanto una miopatía tóxica como autoinmune) u otras exposiciones ambientales, lo que exige un mayor número de estudios para valorar su grado de asociación real con las neoplasias.

A continuación se ofrece un breve repaso de las principales características clínicas de las MII. La exposición se centra en las DM y las PM al ser éstas las únicas

MII con una asociación demostrada con el cáncer (fenómeno que constituye el tema central de la presente tesis doctoral). La MCI y la MAN se abordan de una forma tangencial, fundamentalmente para destacar aquellas características que las diferencian de las dos anteriores.

1.2. Manifestaciones clínicas

1.2.1. Afectación muscular

La debilidad muscular es la principal manifestación clínica de las MII y su forma de presentación más común. En la DM y la PM suele afectar característicamente a la musculatura proximal (cinturas escapular y pelviana) de forma preferentemente simétrica y ser de instauración lentamente progresiva (de semanas a meses), apareciendo muy raramente de forma aguda. Las formas de presentación rápidamente progresiva se ven con una mayor frecuencia en las MAN, en las que puede observarse incluso un importante deterioro funcional del paciente en pocos días. En las MCI, sin embargo, es más frecuente una instauración de la sintomatología más insidiosa (en años), que se caracteriza por una afectación asimétrica de la musculatura y un curso clínico más tórpido. Los pacientes con DM y PM refieren una dificultad progresiva para la realización de actividades rutinarias que requieren el uso de la musculatura proximal, como levantarse de una silla, subir escaleras, subir el bordillo de una acera o peinarse. Suele preservarse la musculatura facial (únicamente se afecta en raras ocasiones en fases avanzadas de la enfermedad) y la ocular, cuyo compromiso debe poner en duda el diagnóstico de MII. La musculatura distal se mantiene preservada hasta fases avanzadas, al contrario de lo que ocurre en la MCI donde es característica su afectación

precoz. Los músculos flexores del cuello y la musculatura estriada de la orofaringe suelen afectarse con frecuencia, provocando la disfagia que presentan estos pacientes. Puede existir también compromiso de la musculatura respiratoria, lo que en ocasiones condiciona una insuficiencia ventilatoria. La atrofia muscular suele ser rara en fases iniciales, siendo ésta otra característica diferencial con la MCI, donde es frecuente la atrofia precoz de los cuádriceps, glúteo mayor, musculatura dorsiflexora de la rodilla y flexora del antebrazo. Los reflejos musculotendinosos suelen estar preservados salvo en músculos gravemente afectados y atróficos. Característicamente no hay alteración de la sensibilidad. La mialgia es un síntoma relativamente infrecuente que se observa en menos del 30% de los pacientes,¹⁶ suele aparecer en fases iniciales de la enfermedad y ser de intensidad leve o moderada.¹⁷

1.2.2. Afectación cutánea en la dermatomiositis

La DM se caracteriza por sus manifestaciones cutáneas, ausentes en la PM, la MAN y la MCI, las cuales suelen acompañar, o más frecuentemente preceder, a la sintomatología muscular.^{18,19} Se puede distinguir un amplio abanico de lesiones, la mayoría de ellas con un cierto componente de fotosensibilidad^{19,20} que les confiere una localización preferente en zonas de fotoexposición.

Las pápulas de Gottron y el eritema palpebral en heliotropo se consideran lesiones patognomónicas de DM. La primera de ellas se observa hasta en un 70% de los pacientes y consiste en una erupción eritematosa simétrica, ligeramente descamativa e infiltrada (palpable) localizada en la piel que recubre la superficie extensora de las articulaciones metacarpofalángicas e interfalángicas de los dedos de las manos, pudiendo aparecer también en codos y rodillas. Las lesiones iniciales son pequeñas pero

pueden aumentar de tamaño con el tiempo y llegar a confluir formando placas en regiones extensoras, lo que se conoce como el signo de Gottron, siendo frecuente la presencia de telangiectasias entre las mismas.⁸ El eritema palpebral en heliotropo consiste en una erupción simétrica de color rojo violácea (similar al de la flor del heliotropo) localizada en la región periorbitaria, fundamentalmente en los párpados superiores, y acompañada frecuentemente de edema en la misma localización. La afectación puede ser muy sutil y aparecer únicamente como una leve coloración del margen palpebral, pudiendo pasar desapercibida si no se realiza una exploración minuciosa. Aunque se considera característica de la DM no está presente en todos los casos.²⁰ Es habitual también la presencia de una dermatitis violácea-eritematosa, levemente descamativa, en zonas fotoexpuestas como el cuero cabelludo, su línea de inserción, la nuca, raíz de extremidades y tronco. Frecuentemente esta dermatitis se extiende por la región anterior del tórax en una distribución en V (signo de la V) o por la región cervical baja y dorsal alta en una distribución que recuerda la disposición de un chal (signo del chal). Ocasionalmente adquiere en la espalda una morfología lineal y paralela muy característica, denominándose en ese caso *eritema flagelado* por recordar a las cicatrices del azote. No es infrecuente la cronificación de estas lesiones y el desarrollo de cambios poiquilodermiformes en tronco y raíz de extremidades.

La calcinosis es un fenómeno que puede adquirir protagonismo clínico en los pacientes con DM, fundamentalmente en su forma juvenil, aunque también en el adulto.²¹ Los depósitos de calcio subcutáneo se localizan habitualmente en prominencias óseas y zonas sometidas a traumatismos repetidos, pudiendo exteriorizarse, formar úlceras, ser foco de infecciones o provocar dolor intenso principalmente cuando se localizan en las yemas de los dedos.⁸

Un subgrupo de pacientes, portadores de anticuerpos específicos de miositis (los anticuerpos antisintetasa), desarrolla una lesión eczematosa característica en la zona lateral de los dedos de las manos, que adquieren un aspecto tosco y agrietado por el que reciben el nombre de “manos de mecánico”. Las alteraciones periungueales en forma de telangiectasias y sobrecrecimiento cuticular son también frecuentes en pacientes con DM. Otras lesiones descritas incluyen: paniculitis subcutánea, lesiones erosivas o eritrodermia exfoliativa.²²

Las manifestaciones cutáneas pueden ser la única sintomatología de la enfermedad en algunos pacientes que no desarrollan miopatía. En este caso la entidad se denomina DM clínicamente amiopática.

1.2.3. Aparato respiratorio

La afectación del aparato respiratorio en las DM y las PM puede producirse por varios mecanismos. En primer lugar, la propia enfermedad es responsable en ocasiones del desarrollo de una neumopatía intersticial secundaria a alveolitis fibrosante, habitualmente en relación con la presencia de anticuerpos antisintetasa. Por otro lado, la debilidad de la musculatura intercostal y diafragmática producida por la miopatía inflamatoria puede provocar el desarrollo de una insuficiencia ventilatoria restrictiva. Finalmente puede observarse también una neumopatía secundaria a broncoaspiraciones de repetición en el contexto de disfagia.

La prevalencia de neumopatía intersticial en pacientes con PM y DM varía entre un 19% y un 40% según las series.²³⁻²⁶ En muchos de estos casos se acompaña de la presencia en suero de anticuerpos antisintetasa, cuyo principal representante es el antihistidil-tRNA sintetasa (anti-Jo-1), asociándose a otras manifestaciones clínicas

como la artritis no erosiva de pequeñas articulaciones, el fenómeno de Raynaud o las manos de mecánico, que en conjunto forman el llamado síndrome por anticuerpos antisintetasa. En pacientes con DM amiofática está descrito, fundamentalmente en población oriental, el desarrollo de una neumopatía intersticial rápidamente progresiva y de mal pronóstico que se asocia a la presencia de anticuerpos frente a una proteína de 140 kiloDaltons (kDa) (anti-CADM-140)^{27,28} que ha sido recientemente identificada como el antígeno MAD5 (del inglés *melanoma differentiation-associated gene 5*).^{29,30}

La forma de presentación y el curso clínico de la neumopatía intersticial presenta una gran variabilidad. En los casos más leves puede cursar de forma asintomática, detectándose de forma incidental tras la realización de una radiografía de tórax o una tomografía computarizada (TC) del tórax o por su repercusión en las pruebas funcionales respiratorias; en los casos más graves puede seguir un curso agresivo con desarrollo de una insuficiencia respiratoria rápidamente progresiva que precipite el fallecimiento del paciente.

1.2.4. Afectación cardiaca

La afectación cardiaca en pacientes con DM/PM oscila en las distintas series entre el 6 y el 75%.³¹ Esta variabilidad se debe fundamentalmente a las diferencias metodológicas en su registro (en función de si se consideran únicamente las clínicamente relevantes o también las subclínicas), a las exploraciones complementarias utilizadas para su evaluación y a la población seleccionada.³¹ A pesar de que las manifestaciones cardiacas clínicamente relevantes son relativamente infrecuentes en pacientes con DM y PM representan en algunas series la principal causa de mortalidad en esta población.^{32,33} Globalmente las alteraciones cardiacas más habituales son las electrocardiográficas,

incluyendo bloqueos de conducción auriculo-ventricular y de rama, taquiarritmias o alteraciones de la repolarización ventricular entre otras. En menor frecuencia se ha descrito el desarrollo de miocarditis, la mayoría silentes y evidenciadas mediante resonancia magnética,³⁴ que en algún caso pueden comportar un mal pronóstico con evolución a miocardiopatía dilatada.¹⁹ La isoforma cardíaca de la Troponina I es el marcador serológico más específico y el de mayor utilidad para la detección de afectación miocárdica en pacientes con MII.³⁵ Al contrario que el resto de isoformas de la Troponina I y de otros componentes del músculo miocárdico como la Troponina T o la isoforma cardíaca de la creatin fosfoquinasa (CPK), los valores séricos de la Troponina I cardíaca se elevan muy raramente en procesos que cursan con lesión inflamatoria del músculo esquelético.³⁶ No se ha observado una clara correlación entre las manifestaciones cardíacas y el grado de actividad de la enfermedad.³⁷

1.2.5. Aparato digestivo

La afectación digestiva más frecuente es la disfagia, que puede estar causada tanto por debilidad de la musculatura orofaríngea o esofágica como por alteraciones en la motilidad esofágica. Ocurre entre un 15 y 50% de los pacientes y en ocasiones puede ser tan intensa que se manifieste por regurgitación nasal del contenido alimentario durante la deglución y, ocasionalmente, favorecer la neumonía por aspiración.^{38,39} Otros síntomas como el reflujo gastroesofágico, el dolor abdominal y los cambios en el hábito intestinal se han relacionado con una probable afectación inflamatoria de la musculatura gastrointestinal. La vasculitis gastrointestinal, aunque descrita especialmente en las formas juveniles, es sin embargo muy infrecuente. Algunos autores han especulado

sobre la posible relación de algunas miopatías con la enfermedad celíaca o la presencia de anticuerpos antigliadina, especialmente en el grupo de las PM y las MCI.^{40,41}

1.2.6. Otros síntomas

Los pacientes con PM/DM pueden presentar al inicio de la enfermedad una gran variedad de síntomas inespecíficos entre los que destacan: sensación de malestar general, astenia, pérdida de peso, hiporexia, mialgias, artralgias e incluso fiebre. Es común también una sensación de rigidez articular matutina que desaparece a lo largo del día. La artritis no erosiva es típica del síndrome por anticuerpos antisintetasa.

1.3. Asociación con otras enfermedades del tejido conectivo

Las MII coexisten con cierta frecuencia con otras ETC. En el caso de las PM y las DM el porcentaje de pacientes que asocian una ETC oscila según las series entre un 11% y un 40%.³ La esclerodermia es la ETC que más frecuentemente se describe en las DM,⁴² seguida de la enfermedad mixta del tejido conectivo. Es infrecuente la asociación de la DM con otras entidades como el lupus eritematoso sistémico (LES), el síndrome de Sjögren o la artritis reumatoide que, por el contrario, si presentan una clara relación con las PM.¹⁶ En pacientes con formas esporádicas de MCI se ha descrito una asociación no despreciable con fenómenos y entidades autoinmunes de muy diversa índole, entre las que se incluyen algunas ETC como el LES, el síndrome de Sjögren primario, la enfermedad indiferenciada del tejido conectivo o la artritis reumatoide.^{3,43} La asociación con estas últimas entidades, sin embargo, parece ser menos relevante que en las DM y las PM, y en un análisis global de conjunto de las MCI pierde protagonismo en relación con la del resto de los procesos autoinmunes descritos, que incluyen la sarcoidosis, la

enfermedad tiroidea autoinmune, la psoriasis, el vitíligo, la diabetes mellitus tipo 1, la enfermedad celíaca o la colitis ulcerosa entre otros.⁴⁴

Las diferentes clasificaciones propuestas para las MII han considerado los síndromes de superposición en los que coexiste una DM o PM con otra ETC bien definida (requiriéndose el cumplimiento de los criterios estándares de clasificación correspondientes en cada caso⁴⁵) como un grupo con características propias en base a sus peculiaridades clínicas y pronósticas.^{46,47} Es destacable, no obstante, que muchas de las manifestaciones características de estos síndromes de superposición, como son la enfermedad pulmonar intersticial, la esclerodactilia, la artritis, la calcinosis o el fenómeno de Raynaud, también pueden verse de forma aislada (o coexistir) en una gran cantidad de pacientes con DM o PM que no cumplen totalmente los criterios de clasificación para ninguna ETC concreta. Algunos autores consideran a estos pacientes como portadores de un síndrome de superposición incompleto, y les atribuyen un comportamiento clínico similar a las miositis asociadas a una ETC. Bajo esta perspectiva se ha propuesto recientemente la utilización del término “miositis con superposición” (traducción del autor del término inglés *myositis-overlap*) para hacer referencia de forma global tanto a pacientes con DM o PM que cumplen a la vez criterios de otra ETC como a aquellos portadores de al menos una de las manifestaciones clínicas consideradas típicas de estas entidades, entre las que se encuentran las previamente mencionadas.^{16,42}

1.4. Diagnóstico

El diagnóstico de las miopatías inflamatorias se realiza a partir de la combinación de datos clínicos, de laboratorio y derivados de otras exploraciones complementarias. Es

fundamental realizar un diagnóstico correcto de cada tipo de miopatía para plantear un abordaje terapéutico y una valoración pronóstica adecuadas. A continuación se exponen los principales hallazgos relacionados con las MII.

1.4.1. Elevación de enzimas musculares y otros parámetros de laboratorio.

Enzimas musculares. La elevación sérica de enzimas musculares refleja la existencia de lesión muscular y ayuda al diagnóstico diferencial con otros trastornos que cursan con atrofia muscular como la miopatía por esteroides. La CPK es la enzima muscular más sensible para detectar lesión muscular y se ha considerado tradicionalmente el parámetro más útil para el diagnóstico y evaluación de las MII. De cualquier forma su elevación no es constante en todos los pacientes con miositis activa, pudiendo observarse un escaso incremento en fases avanzadas de la enfermedad o cuando existe una atrofia muscular importante. Los pacientes con DM también pueden debutar con valores de CPK normales ya que, como se ha comentado previamente, las manifestaciones cutáneas pueden preceder al desarrollo de una miopatía significativa. En las DM y las PM se estima que la CPK suele estar elevada un término medio de unas 10 veces su valor normal, aunque se han descrito elevaciones hasta 100 veces por encima de la normalidad. Los pacientes con MCI, sin embargo, suelen presentar elevaciones menores de esta enzima. Los valores pico de CPK más elevados suelen verse en la MAN, con cifras habituales que oscilan entre los 8.000-15.000 UI/L. La alanina aminotransferasa, la asparato aminotransferasa, la lactatodeshidrogenasa, la aldolasa, la mioglobina o la creatinina son otras enzimas y componentes musculares que también pueden elevarse en situaciones de lesión muscular, si bien con una menor especificidad y con un valor clínico escaso.

Parámetros de laboratorio generales. La velocidad de sedimentación glomerular (VSG) se eleva de forma inconstante en los pacientes con MII (en poco más del 50% de pacientes según las series),⁴⁸ por lo que no suele utilizarse rutinariamente como un parámetro de actividad de la enfermedad. Tampoco se ha documentado la utilidad de otros reactantes de fase aguda ni parámetros bioquímicos en la evaluación de las MII.

1.4.2. Electromiografía

La electromiografía es una herramienta importante en la evaluación inicial de los pacientes con MII, si bien los hallazgos electromiográficos tienen una baja sensibilidad y especificidad en relación a otros trastornos neuromusculares. En los pacientes con MII, la electromiografía objetiva una actividad espontánea aumentada, con fibrilaciones, ondas positivas, descargas miotónicas y complejos de descargas repetitivas. Cuando se estudia la contracción voluntaria se observan unos potenciales de acción de unidad motora polifásicos con amplitud y duración disminuida.⁴⁹

1.4.3. Biopsia muscular

Las diferencias histopatológicas existentes entre la DM, la PM, la MCI y la MAN convierten a la biopsia muscular en una prueba clave tanto para el diagnóstico de cada una de las MII como para la exclusión de otras enfermedades neuromusculares. A pesar de sus limitaciones, atribuibles tanto a la heterogeneidad de las enfermedades musculares como a la variabilidad de los hallazgos histológicos típicos dependiendo del lugar de la biopsia, algunos autores la consideran la prueba de referencia por ser la más sensible y específica para el diagnóstico de miositis.^{17,50} Si bien esta premisa es cierta

para la DM y en menor medida para la MCI y la MAN no lo es tanto para la PM, que se considera un diagnóstico de exclusión.

En las DM el infiltrado inflamatorio, en el que predominan las células B y los linfocitos CD_4^+ , se localiza fundamentalmente en zonas perivasculares y en la periferia del fascículo muscular (infiltrado perimisial). El hallazgo más característico y específico de las DM es la atrofia perifascicular por fenómenos de microisquemia y necrosis secundaria a la disminución de los capilares, presente en el 90% de los niños y en el 50% de los adultos con DM.¹⁹ Los fenómenos de destrucción capilar que subyacen a los anteriores hallazgos están mediados por el complejo de ataque de membrana del complemento C5b9, que se localiza en la pared de los capilares en fases precoces de la enfermedad e incluso se observa en áreas donde todavía no se ha producido lesión muscular. Además es frecuente que las células afectadas y el tejido perifascicular expresen en su superficie antígenos del complejo mayor de histocompatibilidad (MHC) de clase I, así como otras moléculas de adhesión celular y transductores o activadores de señal de la transcripción. La combinación de los hallazgos anteriores es tan específica de las DM que puede llegarse al diagnóstico únicamente por el estudio histológico aún en ausencia del exantema cutáneo propio de esta enfermedad.

En la PM los infiltrados inflamatorios suelen tener una localización endomisial, siendo los linfocitos CD_8^+ el tipo de célula inflamatoria predominante. Una de las principales características en las PM es la invasión parcial y multifocal de fibras musculares no necróticas por células inflamatorias.⁵¹ Las fibras invadidas muestran una alta expresión de moléculas MHC-I tanto en sus membranas como en su interior.⁵² Al contrario de lo que ocurre en las DM, en las cuales la expresión de MHC-I se limita fundamentalmente a las zonas de tejido dañado, en las PM la práctica totalidad de las

fibras musculares, independientemente de su proximidad a las zonas de lesión, expresan MHC-I en su superficie.⁵² Esta característica es un marcador útil que apoya el diagnóstico de PM idiopática, siendo destacable el hecho de que la expresión de MHC-I no se ve alterada por el tratamiento inmunodepresor previo.⁵³ De cualquier forma, estos hallazgos histológicos pueden observarse también en otras miopatías, principalmente en algunas distrofias musculares como las disferlinopatías y en la MCI.^{51,54} Dada la ausencia de signos histopatológicos específicos de PM, esta entidad se considera un diagnóstico de exclusión, siendo necesario un estudio histológico e inmunohistoquímico meticuloso para descartar estas otras entidades especialmente en los casos de PM refractarias al tratamiento.^{51,55}

En el caso de las MCI es muy característica la presencia de vacuolas (únicas o múltiples) ricas en amiloide en el interior de algunas fibras musculares, que debido al aspecto característico que les confieren unos granos basófilos depositados en su interior se conocen con el nombre de *vacuolas ribeteadas subsarcolémicas*. Estas vacuolas se ponen de manifiesto mediante la tinción de rojo Congo o la detección de filamentos de amiloide en la microscopía electrónica. Su presencia en un contexto clínico sugestivo permite llegar al diagnóstico de MCI. La presencia de un número excesivo de fibras musculares negativas para la tinción de citocromo oxidasa en relación a la edad del paciente y de fibras musculares hipertróficas con una configuración redondeada o poligonal, frecuentes en la MCI y muy raras en la PM, son también marcadores útiles para diferenciar este proceso de la PM cuando las vacuolas no son muy evidentes.⁵¹

Las MAN se caracterizan por la presencia de una necrosis muscular muy intensa mediada por macrófagos, los cuales se observan invadiendo las fibras necróticas. Es característica la ausencia de células T. Tampoco se observa una sobreexpresión de

MHC-I fuera de las células necróticas, aspecto que lo diferencia de la PM y la MCI. En algunos pacientes se observa el depósito de complemento en los vasos sanguíneos.¹

1.4.4. Pruebas de imagen: Resonancia magnética

El papel de la resonancia magnética (RM) en el diagnóstico de las MII queda relegado a dos situaciones: la confirmación de la presencia de inflamación muscular cuando se sospeche una miositis en ausencia de elevación de CPK y la selección de la mejor localización para la realización de una biopsia muscular.^{56,57} Un único estudio⁵⁸ ha sugerido la posible utilidad de la RM en el diagnóstico diferencial entre las PM y las MCI aunque esta observación, además de haber sido criticada por aspectos relacionados con la metodología del trabajo,⁵⁹ no ha sido evaluada hasta la fecha por otros autores.

1.4.5. Autoanticuerpos en las miopatías inflamatorias idiopáticas

La alta prevalencia de autoanticuerpos frente a antígenos intracelulares en los pacientes con miositis, presentes hasta en un 60-80% de casos según las series, es una evidencia del importante trasfondo autoinmune que preside estas entidades.⁶⁰ En función de su presencia o no en otras enfermedades autoinmunes se distinguen dos grandes grupos de autoanticuerpos: los llamados anticuerpos específicos de miositis (MSA, del inglés *myositis-specific autoantibodies*), que se encuentran casi exclusivamente en las MII; y los anticuerpos asociados a miositis (MAA, del inglés *myositis-associated autoantibodies*), los cuales se aíslan frecuentemente en pacientes con otras ETC.

Dentro del grupo de los MSA se incluyen los siguientes autoanticuerpos: anticuerpos antisintetasa (anti-Jo-1, anti-PL-7, anti-PL-12, anti-EJ, anti-OJ, anti-Zo, anti-YRS, anti-KS), anti-SRP, anti-Mi-2, anti-MJ, anti-p140, anti-SAE, anti-CADM140,

anti-PMS1 y el anti-p155/140 (Tabla 1). Entre los MAA destacan: anti-PM-Scl, anti-URNP, anti-Ro, anti-La, anti-Ku, anti-Mas, anti-KJ, anti-Fer y los anti-Wa. La mayoría de estos autoanticuerpos se dirigen contra proteínas o complejos ribonucleoproteicos implicados en procesos de síntesis, translocación o elongación proteica. Los antígenos diana se localizan tanto en el núcleo como en el citoplasma celular.

Globalmente, los MSA se detectan tanto en las PM como en las DM, siendo más frecuentes en estas últimas.⁶¹ Aunque clásicamente la ausencia de autoanticuerpos se ha considerado una característica de las MCI,⁴² los MSA y MAA también se han descrito en esta última entidad, si bien, en el caso de los MSA su presencia se ha comunicado únicamente de forma anecdótica.⁶² Varios son los trabajos, sin embargo, en los que se describe la presencia de MAA en la MCI,^{63,64} destacando entre ellos una serie de 99 pacientes con MCI en la que hasta un 40% de los mismos presentaron positividad para alguno de los MAA u otros autoanticuerpos no específicos de miositis.¹⁰

Habitualmente los MSA suelen ser excluyentes entre sí, encontrándose un solo tipo de MSA en cada paciente con miositis.⁴⁸ Por el contrario, varios MAA pueden coexistir combinados o no con los anteriores en un mismo paciente. Cada uno de los MSA parece guardar una estrecha relación con patrones clínicos y evolutivos específicos, independientemente de su aparición en pacientes con PM y DM. Así, por ejemplo, mientras la presencia de anticuerpos antisintetasa (los más frecuentes de los MSA⁶⁵) se asocia a un síndrome clínico caracterizado por la coexistencia de enfermedad pulmonar intersticial, fenómeno de Raynaud, artritis no erosiva y manos de mecánico, los portadores del anticuerpo anti-SRP se caracterizan por una miositis necrosante de mal pronóstico, resistente al tratamiento y con frecuente afectación miocárdica. Estas características de exclusividad y homogeneidad fenotípica han convertido a los MSA en

una herramienta útil para la identificación de subgrupos de pacientes con similares implicaciones clínicas, pronósticas y probablemente terapéuticas,⁷ con un peso cada vez mayor en las nuevas propuestas de clasificación de las MII.

Tabla 1. Anticuerpos específicos de dermatomiositis y polimiositis (MSA)

Autoanticuerpo	Frecuencia (%)	Autoantígeno	Clínica asociada
Antisintetasas	20 – 30	tRNA sintetasas	Fiebre, artritis, manos de mecánico, fenómeno de Raynaud, neumopatía intersticial, miositis.
Anti-Jo-1		Histidil	
Anti-PL-7		Treonil	
Anti-PL-12		Alanil	
Anti-EJ		Glicil	
Anti-OJ		Isoleucil	
Anti-KS		Asparaginil	
Anti-Zo		Fenilalanil	
Anti-YRS		Tirosil	
Anti-SRP	4 – 5	SRP (signal recognition particle)	Miositis necrosante, mal pronóstico, resistente al tratamiento, afección cardíaca
Anti-Mi2	5 – 14	Helicasa	Dermatomiositis
Anti-CADM-140		MDA5	DM amiopática. Enfermedad intersticial pulmonar rápidamente progresiva.
Anti-MJ		NXP-2	
Anti-p155/140		TIF1- γ	Miositis asociada a cáncer en adultos
Anti-SAE		SAE (small-ubiquitin-like modifier enzyme)	Adultos con DM
Anti-PMS1		PMS1	No descrito un fenotipo especial
Anti-p-140			Miositis juvenil

1.4.6. Criterios diagnósticos y de clasificación*

Desde su publicación en 1975 los criterios diagnósticos propuestos por Bohan y Peter^{46,47} han servido de referencia para el estudio de las DM y las PM. Estos criterios, seleccionados empíricamente, se definieron específicamente para identificar las llamadas *formas clásicas* de DM y PM, que fueron consideradas definitivamente como dos entidades diferenciadas. Los mismos autores apuntaron las limitaciones de estos criterios al subrayar que su incumplimiento no excluía necesariamente el diagnóstico de DM o PM, aunque sí hacía necesario contemplar la posibilidad de otros diagnósticos alternativos. Se explicitaba además la necesidad de excluir otras causas de miopatía (tabla 2) con las que debía establecerse el diagnóstico diferencial, aunque sin especificar cómo debía realizarse esta evaluación.

Los cinco criterios propuestos por Bohan y Peter^{46, 47} para la identificación de DM y PM son: debilidad muscular de predominio proximal (cinturas escapular y/o pelviana) habitualmente simétrica y de instauración subaguda (de semanas a meses); biopsia muscular con cambios compatibles con inflamación crónica, necrosis, signos de degeneración y regeneración de fibras musculares; elevación sérica de enzimas musculares, fundamentalmente de la CPK; electromiografía con presencia de potenciales de acción de unidad motora polifásicos con amplitud y duración disminuida, fibrilaciones, ondas positivas, actividad de inserción aumentada y complejos de descarga repetitivos; y la presencia de lesiones dermatológicas características en el caso

* Si bien tanto los criterios inicialmente propuestos por Bohan y Peter como los definidos posteriormente son en realidad *criterios de clasificación* de la enfermedad y se desarrollaron para permitir comparaciones entre pacientes de distintas poblaciones y series, su mención extendida como *criterios diagnósticos* tanto por parte de la comunidad científica como por la mayoría de sus propios autores en diversos textos y artículos, ha motivado que en el presente texto, y teniendo presente esta matización, se haya utilizado esta terminología para su alusión.

de las DM, incluyendo las pápulas y el signo de Gottron y/o el eritema palpebral en heliotropo.⁴⁶

Tabla 2. Diagnóstico diferencial de las miopatías inflamatorias

Enfermedades del sistema nervioso central o periférico
Distrofias musculares
Miositis infecciosas
Triquinosis, esquistosomiasis, tripanosomiasis, toxoplasmosis
Postinfecciosa (vímica)
Miositis/miopatía por fármacos
Fibratos, alcohol, estatinas, corticoides
Rabdomiolisis
Trastornos metabólicos (enfermedad de McArdle)
Endocrinopatías
Tirotoxicosis, mixedema, hiperparatiroidismo, hipoparatiroidismo
diabetes mellitus, síndrome de Cushing.
Miastenia gravis

Los autores establecieron además una serie de categorías de *seguridad diagnóstica* en base al número de criterios presentes. Así, se considera el diagnóstico de PM *definitiva* cuando se cumplen 4 de los criterios (en ausencia de lesiones dermatológicas) y de DM definitiva cuando se cumplen al menos 4 de los criterios incluyendo la presencia de lesiones dermatológicas. La PM *probable* y la DM *probable* requieren del cumplimiento de tres de los criterios, uno de los cuales debe ser la presencia de lesiones dermatológicas en el caso de las DM. La PM o la DM se consideran *posibles* si únicamente se cumplen dos criterios, siendo necesario nuevamente la presencia de lesiones dermatológicas en las DM.⁴⁶

Además, Bohan y Peter clasificaron a los pacientes con DM y PM en cinco categorías o grupos clínicos en base a demostradas o hipotéticas diferencias clínico-

patológicas, pronósticas y terapéuticas. Los cinco grupos definidos fueron los siguientes: PM idiopática primaria; DM idiopática primaria; DM/PM asociada a cáncer; DM/PM juvenil o asociada a vasculitis; PM/DM asociada a otras ETC.

Desde su publicación estos criterios han sido ampliamente utilizados, presentando una sensibilidad entre el 74-100% para el diagnóstico de PM y DM en las distintas series. Aún así, el avance en el conocimiento de las MII, con una mejor descripción de aspectos clínicos e histopatológicos de los diferentes subtipos de miositis, la caracterización de la MCI como una entidad distinta de la PM o la descripción de autoanticuerpos específicos de miositis, han motivado la revisión crítica de estos criterios *clásicos* y la emergencia de nuevos criterios diagnósticos y nuevas propuestas de clasificación. Las principales deficiencias atribuidas a la propuesta de Bohan y Peter están relacionadas con la definición poco precisa de los criterios establecidos;⁵⁶ el sobrediagnóstico de casos de PM⁵⁵ al no ser útiles para discriminar entre las PM y las MCI o ciertas distrofias;¹⁹ la exclusión de las variantes amiopáticas de las DM¹⁸ o la definición de grupos muy heterogéneos desde el punto de vista clínico, genético e inmunológico.⁴²

Dalakas^{16,19} ha propuesto una versión modificada de los criterios en la que la biopsia muscular se considera la prueba principal para el diagnóstico de las MII. Otros autores como Tanimoto et al.⁶⁶ han añadido a los criterios clásicos otros criterios clínicos como la presencia o ausencia de artralgias, mialgias, artritis o reactantes inflamatorios. Finalmente otras clasificaciones han buscado la definición de subgrupos de pacientes más homogéneos en relación a la presencia de ciertos autoanticuerpos y marcadores inmunogenéticos.^{7,42,56} Sontheimer,¹⁸ por su parte, ha definido unos criterios de clasificación para las DM amiopáticas, entidades no contempladas en las

clasificaciones iniciales de las MII. En su propuesta, de interés en el desarrollo de esta tesis doctoral por ser utilizada como referencia para identificar este grupo de pacientes en los estudios realizados, diferencia entre las DM amiopticas *provisionales* (o probables), en las que el tiempo “libre de miopatía” transcurrido desde el inicio de la clínica cutánea oscila entre 6 meses y 2 años y las DM amiopticas *definitivas*, cuando el tiempo de seguimiento sin miopatía es mayor a los 2 años.

1.5. Etiopatogenia

La etiopatogenia de las MII no es bien conocida. Las MII representan un grupo heterogéneo de entidades que, a pesar de compartir algunas características clínicas y una afectación inflamatoria del músculo, presentan diferencias importantes en relación a la variedad de fenotipos clínicos, alteraciones histopatológicas y patrón de autoanticuerpos detectados. Todos estos aspectos sugieren la existencia tanto de mecanismos patogénicos comunes como de otros particulares para cada una de las diferentes variedades de miopatía.⁶⁷

1.5.1. Etiología

Existe una clara evidencia para considerar que las MII son trastornos causados por autoinmunidad. Al igual que en otras enfermedades autoinmunes se cree que los mecanismos patogénicos de las MII se precipitan por la interacción entre distintos agentes externos físicos, químicos o infecciosos y factores genéticos predisponentes.

La exposición a los rayos ultravioletas de la luz, mayor en localizaciones cercanas a la latitud cero, parece jugar un importante papel modulador de la expresión clínica e inmunológica de las MII. Estudios multicéntricos⁶⁸⁻⁷⁰ que han comparado la

frecuencia relativa de DM en centros de diferentes áreas geográficas han descrito un incremento relativo significativo de la prevalencia de DM y anticuerpos anti-Mi-2 en zonas con una mayor exposición lumínica. Esta observación epidemiológica se ha visto reforzada por el resultado de un estudio *in vitro*⁷¹ que ha demostrado un incremento de la expresión del antígeno Mi-2 en cultivos celulares expuestos a radiación ultravioleta.

Múltiples virus y bacterias se han asociado indirectamente con el desarrollo de las MII.⁷² La implicación de estos agentes se ha basado fundamentalmente en aspectos epidemiológicos y en la utilización de pruebas serológicas para demostrar la presencia de infección coexistente. Sin embargo, hasta la fecha, la presencia de partículas virales no ha podido ser demostrada en el músculo de estos pacientes.^{73,74} La mayor evidencia de una posible conexión entre miopatía e infección viral se ha encontrado en pacientes con infecciones por retrovirus,⁷⁵⁻⁷⁸ en los que se ha descrito una miositis con características anatomopatológicas idénticas a las polimiositis.^{76,78,79} Estos retrovirus se han encontrado en macrófagos localizados en el endomisio, sin objetivarse su replicación en las células musculares ni ser causa de infección persistente de las mismas.^{76,78,79} Se postula que el daño muscular podría estar relacionado con la liberación de citocinas por parte de las células inflamatorias infectadas, aunque también se han implicado otros posibles mecanismos como el mimetismo molecular entre proteínas virales y musculares, la alteración de la actividad *normal* del sistema inmune por el virus que conduciría a una pérdida de la tolerancia periférica de los linfocitos T frente a antígenos musculares del huésped, o la expresión patológica de antígenos por parte de células musculares infectadas.

El desarrollo de las MII se ha relacionado también con posibles exposiciones a agentes no infecciosos como determinados fármacos, productos de cosmética, vacunas o

suplementos dietéticos. La mayor parte de la bibliografía que sustenta estas asociaciones la forman notas clínicas o series pequeñas de casos, resultando difícil valorar su relevancia. La utilización de prótesis de silicona,⁸⁰ la exposición a sílice⁸¹ o la inyección de colágeno bovino⁸² son algunos ejemplos.

Otra teoría que intenta explicar el desarrollo de las miopatías inflamatorias se basa en el fenómeno del microquimerismo fetal, relacionado con el intercambio bidireccional de células entre el feto y la madre que se produce durante el embarazo y el parto. Implica la coexistencia en un solo individuo de 2 poblaciones celulares diferentes originadas en individuos genéticamente distintos, la madre y el feto respectivamente. De acuerdo con esta hipótesis estas células podrían quedar anidadas en los tejidos y posteriormente ser activadas provocando una auténtica reacción injerto-contra huésped responsable del desarrollo de la enfermedad.⁸³⁻⁸⁵

La implicación de factores genéticos en el desarrollo de las MII se ampara en evidencias epidemiológicas, como la concentración de casos de miopatía en algunas familias^{86,87} o la mayor incidencia de enfermedad en ciertos grupos raciales (en los Estados Unidos de América se observa una incidencia 2-3 veces mayor de MII en la raza negra en relación a la raza blanca⁸⁸), así como en la descripción de intensas asociaciones entre determinados tipos de antígenos leucocitarios humanos (HLA) y distintas clases de miositis.⁸⁹ El alelo HLA-DRB1*0301 y el alelo vinculado HLA-DQA1*0501 muestran una mayor asociación con cualquiera de las formas clínicas de MII en pacientes caucásicos,⁹⁰ si bien en el caso de la DM la asociación con el HLA-DRB1*0301 parece ser más débil que en la PM.⁹¹ El alelo HLA-DRB1*07 parece influenciar la diferenciación fenotípica de la miopatía, asociándose a un mayor riesgo de DM, mientras que es considerado un factor protector en la PM.⁹¹

1.5.2. Mecanismos etiopatogénicos

La PM y la DM presentan patrones específicos de afectación inflamatoria que sugieren mecanismos patogénicos diferenciados. En el caso de las DM el endotelio capilar es la diana inicial de la lesión inmunológica en el tejido muscular, y la fracción C5b9 del complemento (complejo de ataque de membrana) el principal efector de la lesión vascular. La destrucción de capilares precede al daño muscular y es responsable de los cambios estructurales del mismo. La presencia de un infiltrado celular donde predominan los linfocitos B y T CD₄⁺ sugiere la implicación de mecanismos humorales en el desarrollo de las DM. En las PM, sin embargo, la lesión muscular se produce por mecanismos de citotoxicidad celular mediados por linfocitos T CD₈⁺, probablemente a través de las perforinas.

A diferencia de otros procesos autoinmunes, como la enfermedad de Graves o algunos síndromes neurológicos paraneoplásicos, en los cuales los autoanticuerpos dominantes son órgano-específicos, la mayoría de los anticuerpos descritos en las miositis están dirigidos contra dianas moleculares intracelulares localizadas de forma ubicua en el organismo.⁹² La expresión de estos autoantígenos se encuentra significativamente incrementada en células regenerativas musculoesqueléticas, mientras que en el tejido muscular sano y en otros órganos y sistemas su expresión es mucho menor.⁹³ Estas observaciones sugieren que el músculo afecto de miositis, en el que se encuentran las células regenerativas, es el auténtico responsable de la perpetuación y propagación de la respuesta mediada por el antígeno en detrimento del músculo sano. Esta expresión preferencial de autoantígenos de miositis en las células musculares regenerativas explica también el que los cambios histológicos en las miositis presenten un patrón parcheado, donde áreas de lesión muscular, con inflamación y fenómenos

regenerativos se encuentren adyacentes a otras aparentemente normales. De igual forma se ha demostrado una expresión incrementada del autoantígeno histidil-RNAt sintetasa en tejido pulmonar respecto a otros tejidos, lo cual resulta congruente con la afectación pulmonar relacionada con la presencia de anticuerpos frente a estas enzimas.⁹³

1.6. Tratamiento de las dermatomiositis y las polimiositis

Los fármacos inmunodepresores constituyen la base del tratamiento de las DM y las PM. Ante la escasez de estudios aleatorizados⁹⁴⁻⁹⁷ la elección de un fármaco o secuencia terapéutica concreta se basa fundamentalmente en criterios empíricos, y está influenciada en gran medida por la experiencia, los prejuicios y la percepción personal riesgo-beneficio que el clínico tiene de cada una de las opciones disponibles.¹⁷ Los glucocorticoides, y especialmente la prednisona^{17,98} oral y la metilprednisolona intravenosa en casos graves, se consideran globalmente los fármacos de primera línea para el tratamiento de estas enfermedades. El principal objetivo terapéutico es el incremento de la fuerza muscular del paciente, que se traduce en una mejoría de su capacidad funcional. Los parámetros analíticos, como el valor de las CPK, no se consideran útiles para la monitorización de la efectividad del tratamiento ya que no siempre se corresponden con una evolución clínica favorable.

Existe controversia acerca de la indicación y el momento de introducir un segundo fármaco inmunodepresor al tratamiento. Los fármacos de segunda línea suelen utilizarse en caso de corticorrestistencia (ausencia de una mejoría clínica significativa a los 3 meses del inicio del tratamiento glucocorticoideo¹⁷), cuando se evidencia un empeoramiento clínico durante el descenso de dosis de glucocorticoides, en pacientes con enfermedad muscular grave, cuando se asocia una afectación de órganos internos

(p.ej. enfermedad pulmonar intersticial o miocarditis) o por el efecto ahorrador de corticoides que presentan en un intento de reducir los efectos secundarios de los mismos.⁹⁸ No existe consenso acerca de la mejor opción disponible, individualizándose la elección de uno u otro en función de características clínicas y factores subjetivos previamente mencionados. La azatioprina^{94,97,99} y el metotrexate⁹⁷ han sido ampliamente utilizados reportándose una buena respuesta en series de casos, si bien en el caso de la azatioprina su efecto beneficioso no suele verse hasta pasados unos 6-8 meses del inicio. El micofenolato de mofetilo¹⁰⁰ es una alternativa bien tolerada con un inicio de acción intermedio (2-3 meses) en relación a los dos fármacos anteriores. En los casos que asocian la presencia de enfermedad pulmonar intersticial los inhibidores de la calcineurina,^{101,102} especialmente el tacrolimus, han demostrado su utilidad en series de pacientes. La ciclofosfamida ha sido también utilizada en casos de enfermedad pulmonar intersticial agresiva¹⁰³ y en miositis refractarias a otros fármacos de segunda línea¹⁰⁴ con resultados variados.^{105,106} Estudios recientes han descrito una buena respuesta a la terapia biológica con anticuerpos quiméricos monoclonales anti-CD20 (rituximab) en casos de DM y PM refractarias a otros tratamientos o con enfermedad intersticial pulmonar,¹⁰⁷⁻¹¹⁰ erigiéndose en una prometedora alternativa en estos pacientes dada su buena tolerancia y los escasos efectos secundarios comunicados. Los inhibidores del factor de necrosis tumoral (TNF) alfa (p.ej. infliximab y etanercept) han sido utilizados en pacientes con miopatía inflamatoria con resultados controvertidos.¹¹¹⁻

113

Las gammaglobulinas intravenosas (IGIV) son un tratamiento con efecto inmunomodulador cuyos beneficios a corto plazo se han evidenciado en múltiples estudios no aleatorizados y en un estudio prospectivo aleatorizado doble ciego que

demonstró su eficacia frente a placebo en pacientes con DM.⁹⁵ Las IGIV son útiles en pacientes con una respuesta inadecuada a glucocorticoides u otros agentes inmunodepresores; en aquellos casos con debilidad importante o disfagia,¹¹⁴ para acelerar su recuperación, y como terapia adicional en pacientes con complicaciones secundarias a los fármacos anteriores.

Junto al tratamiento farmacológico varios grupos han descrito el beneficio que en estos pacientes tiene la realización de un tratamiento rehabilitador precoz.¹¹⁵

1.7. Evolución y pronóstico de las dermatomiositis y las polimiositis

Los pacientes adultos con DM y PM raramente presentan un curso monocíclico de la enfermedad, siendo frecuentes las exacerbaciones y remisiones.¹¹⁶ La mayor parte de los pacientes requieren tratamiento inmunodepresor crónico, siendo posible la suspensión completa del mismo en menos del 25% de los casos. La enfermedad es responsable del deterioro funcional y el empeoramiento de la calidad de vida de estos pacientes respecto a la población general, presentando hasta en un 48% de los casos discapacidades funcionales permanentes. Aunque el tratamiento inmunodepresor ha contribuido a mejorar la supervivencia y el curso de la enfermedad, los pacientes con DM y PM presentan una mortalidad elevada respecto a la población general. Un estudio reciente¹¹⁷ realizado en población finlandesa y que incluyó 166 PM y 72 DM diagnosticados entre 1969 y 1985 describió una mortalidad [intervalo de confianza del 95% (IC 95%)] a los 5 años del 75% (68-81%) para las PM y del 63% (50-73%) para las DM, mientras que a los 10 años fue del 55% (47-62%) y del 53% (41-64%) respectivamente. Los principales factores de mal pronóstico que se relacionan con un aumento de la mortalidad son: la edad avanzada, la presencia de neoplasia, el retraso en

el inicio del tratamiento con glucocorticoides, la presencia de disfagia y neumonía por aspiración, la enfermedad intersticial pulmonar y la afectación cardíaca.¹¹⁸⁻¹²¹ Respecto a los factores inmunológicos, la presencia de anticuerpos anti-SRP es también un marcador de mal pronóstico, mientras que los anticuerpos antisintetasa se asocian a mayor recurrencia de la enfermedad y a una menor supervivencia. Las principales causas de muerte en las series publicadas son las neoplasias, la enfermedad pulmonar, las infecciones y la enfermedad cardiovascular.^{118,122}

2. ASPECTOS GENERALES DE LAS NEOPLASIAS

2.1. Definición de neoplasia y terminología.

Una neoplasia (del griego “*nuevo crecimiento*”), siguiendo la definición que a mediados del siglo veinte realizó el oncólogo británico R.A. Willis,¹²³ es una “*masa anormal de células de un tejido cuyo crecimiento es excesivo y descoordinado respecto al de los tejidos normales y continúa aún después de interrumpir el estímulo que indujo el cambio*”. Las neoplasias se clasifican en benignas y malignas. El concepto de malignidad de una neoplasia viene definido por su capacidad para infiltrar, invadir y metastatizar a distancia. Los términos tumor, cáncer y neoplasia se han utilizado en la presente tesis doctoral indistintamente para hacer referencia a neoplasias malignas.

2.2. Epidemiología¹²⁴

El cáncer es considerado la segunda causa de muerte en los países industrializados, sólo superado por la enfermedad cardiovascular. En España, desde el año 2005, esta tendencia se ha invertido, de forma que el cáncer constituye actualmente la principal causa de muerte en nuestra población, representando el 26,6% de las defunciones totales. Este cambio se debe fundamentalmente al incremento de la mortalidad por cáncer observada en la población masculina, mientras que en la femenina la enfermedad cardiovascular continúa siendo la primera causa de muerte.

Se estima que el cáncer gástrico es la neoplasia de mayor incidencia mundial considerando ambos sexos, con más del 10% de los casos, seguido del cáncer de pulmón, el de mama y el colorrectal. Esta distribución presenta una gran variabilidad

según el nivel de desarrollo económico y la localización geográfica de las poblaciones. La incidencia de cáncer en los registros españoles en el periodo 1998-2002 fue de entre 324 y 511 casos/100.000 varones y entre 204 y 286 casos/100.000 mujeres. En la actualidad el cáncer de próstata y el cáncer de pulmón son los tumores más incidentes entre la población masculina de nuestro país, predominando uno u otro dependiendo del área geográfica. Les sigue en frecuencia el cáncer de vejiga, que junto a los anteriores representa entre un 55,6% y un 62% del total de los tumores diagnosticados en varones. En el caso de las mujeres, por orden de frecuencia, el cáncer de mama (que supone el 25% de los casos de cáncer en este colectivo), el cáncer de colon y el del cuerpo uterino se reparten los tres primeros puestos. Los datos nacionales de mortalidad correspondientes a 2006 señalan que en España el cáncer produjo más de 98.000 defunciones, 61.000 en hombres y 37.000 en mujeres, lo que implica que tres de cada mil hombres y dos de cada mil mujeres fallecieron por cáncer. En términos de mortalidad absoluta (número de defunciones entre paréntesis) los tumores más importantes, excluyendo los tumores de piel, fueron para los hombres el cáncer de pulmón (16.859), el colorrectal (7.703), el de próstata (5.409), el de vejiga (3.732) y el de estómago (3.533); y para las mujeres el cáncer de mama (5.939), el colorrectal (5.490), el de pulmón (2.624), páncreas (2.315) y estómago (2.170).

2.3. Factores de riesgo de las neoplasias

Se han implicado muchos factores de riesgo en el desarrollo de las neoplasias. La edad se considera el factor de riesgo más importante, estimándose que aproximadamente dos tercios de las neoplasias se diagnostican en mayores de 65 años. Los factores genéticos son fundamentales en el desarrollo de algunos tipos de tumores. Se han identificado

algunos genes implicados directamente en el desarrollo de neoplasias, como por ejemplo los genes BRCA-1 y BRCA-2 en el cáncer de mama. En otros casos se detecta una predisposición familiar, describiéndose incluso un fenómeno de anticipación de forma que en las sucesivas generaciones la neoplasia puede aparecer en edades más tempranas. Tóxicos como el tabaco y el alcohol están directamente relacionados con la adquisición de cáncer de pulmón, de cabeza y cuello, vejiga o esófago. La dieta, exposiciones ocupacionales, exposiciones ambientales a agentes físicos o químicos e infecciones también se relacionan con el desarrollo de neoplasias.

2.4. Etiopatogenia del cáncer

En su origen, el cáncer puede considerarse una enfermedad propia del genoma celular. Para su desarrollo es necesario que se acumulen una serie de alteraciones del ADN que afectan a las células somáticas y les confieren la capacidad de proliferar de forma excesiva e incontrolada, ajenas a los mecanismos de control fisiológico. La mayor parte de estas modificaciones implican mutaciones (cambios en la secuencia del ADN celular) en genes específicos. En la adquisición de estas mutaciones influyen factores tanto intracelulares (p.ej. errores en la replicación del ADN o en los procesos de reparación del material genético) como extracelulares (p.ej. exposición a agentes químicos e ionizantes o interacción de agentes víricos con el genoma). Está por determinar el posible papel de las llamadas alteraciones *epigenéticas*, relacionadas con modificaciones en la estructura o los componentes proteicos que acompañan a los genes. Estas alteraciones, a pesar de no provocar modificaciones directas en la secuencia de ADN, tienen la capacidad de perpetuarse en la proliferación de células aberrantes y alterar la pauta de expresión génica.¹²⁵

Se han identificado diferentes clases de genes implicados en el desarrollo del cáncer: los genes inductores (oncogenes), los genes supresores, los genes reparadores y los genes reguladores de la apoptosis. Los dos primeros regulan directamente aspectos relacionados con la proliferación celular, bien positivamente (genes inductores) o negativamente (genes supresores). Los genes reparadores regulan la habilidad de la célula para mantener la integridad de su genoma. El papel de los genes reguladores de la apoptosis se relaciona con la eliminación de células con alteraciones incompatibles con el desarrollo de su actividad normal. Mutaciones en estos genes o expresiones inapropiadas de las proteínas que codifican son la base de la génesis tumoral. Una vez que una célula o grupo celular adquiere un fenotipo canceroso y comienza a proliferar de forma incontrolada, el desarrollo de la neoplasia se ve además condicionado y modulado por su interacción con elementos estromales, humorales y celulares del huésped.

2.5. Relación entre el sistema inmunológico y el cáncer

La implicación del sistema inmunológico en la defensa antitumoral ha sido objeto de un intenso debate en las últimas décadas. Son múltiples las evidencias clínicas que han sustentado esta hipótesis, destacando entre ellas la presencia de infiltrados linfoides en muchos tumores, representando este hecho un factor de buen pronóstico;¹²⁶⁻¹²⁸ la mayor incidencia de neoplasias en pacientes inmunodeprimidos,¹²⁹ en edades avanzadas (donde se produce el fenómeno de la *inmunosenescencia*)¹³⁰ y en pacientes con linfocitos periféricos que presentan baja capacidad citotóxica;¹³¹ la ocurrencia de regresiones espontáneas en pacientes portadores de un tumor maligno comprobado histológicamente;¹³²⁻¹³⁵ o el descubrimiento fortuito en modelos experimentales de

ratones con capacidad para evitar el desarrollo de tumores tras la inoculación de una línea celular de un tipo de sarcoma agresivo.¹³⁶ Los grandes avances conceptuales y técnicos que ha experimentado la inmunología en los últimos 15 años han permitido un mejor conocimiento de las interacciones entre el sistema inmunitario y el cáncer. En este período se ha logrado confirmar experimentalmente algunas de las teorías precedentes y se han desarrollado nuevos paradigmas que caracterizan de una manera más fehaciente los complejos mecanismos que las rigen.¹³⁷

2.5.A. Teoría de la inmunoedición

La teoría de la inmunoedición, que resume los conocimientos actuales sobre la inmunología tumoral, explica la relación del sistema inmune con las neoplasias como un proceso dinámico, compuesto por tres fases: eliminación, equilibrio y escape.

a) *Fase de eliminación:* La fase de eliminación engloba el concepto clásico de *inmunovigilancia tumoral* desarrollado por Burnet en la segunda mitad del siglo pasado.¹³⁸⁻¹⁴⁰ En términos globales, consiste en la capacidad del sistema inmune para reconocer como ajenas a las células cancerígenas y desarrollar una respuesta inmunitaria que las destruye. En la función de inmunovigilancia están implicados tanto componentes del sistema inmune innato como del adquirido. Se trata de un proceso complejo en el que las respuestas inmunológicas están influenciadas por factores como el origen celular de los tumores, su modo de transformación, su localización anatómica, la respuesta estromal, el perfil de citocinas producidas o la inmunogenicidad inherente.¹³⁷ El reconocimiento de las células tumorales por parte del sistema inmune innato implica procesos inespecíficos de interacción con ligandos o proteínas inducidas por el estrés expresadas por las células cancerígenas. Por su parte, el sistema adaptativo

utiliza mecanismos específicos de respuesta inmune frente a antígenos tumorales. Es precisamente esta respuesta adaptativa y específica antígeno-mediada la que ha centrado las principales investigaciones en el campo de la inmunología tumoral, especialmente en lo que se refiere a la identificación de los antígenos tumorales. La mayor parte de estos neo-antígenos son proteínas aberrantes generadas durante el proceso de malignización celular como consecuencia de las alteraciones de genes implicados en la proliferación y diferenciación celular; por este motivo no se expresan en absoluto en las células normales. En un menor número de casos se trata de proteínas localizadas en algunas células de nuestro organismo en una cantidad suficientemente baja como para no inducir tolerancia. La expresión de estos antígenos junto a las moléculas de histocompatibilidad celular permite su reconocimiento por el sistema inmune adaptativo y el consiguiente inicio de una respuesta inmunitaria específica frente a la célula cancerígena. El primer antígeno tumoral humano fue identificado en 1991.¹⁴¹ Desde entonces se han logrado clonar una gran cantidad de antígenos tumorales, los cuales pueden clasificarse en los siguientes grupos:^{137,142,143} antígenos resultantes de las mutaciones de oncogenes o genes supresores, como las proteínas de fusión Bcr/abl o la proteína p53 mutada; antígenos procedentes de la sobreexpresión o amplificación de proteínas normales como la tirosinasa, la proteína gp-100 o el MART-1; antígenos del cáncer testicular (conocidos en inglés como *cancer-testis antigens*) como el MAGE o el BAGE, codificados por genes silentes en todos los tejidos adultos a excepción del testículo y expresados de modo aberrante por células tumorales; antígenos de origen viral procedentes de la interacción celular con virus oncogénicos de ADN latente, como el virus de Epstein-Barr o el del papiloma humano; antígenos oncofetales o embrionarios como el antígeno carcinoembrionario (CEA) y la α -fetoproteína, expresados durante la

embriogénesis pero no en los tejidos adultos normales; y glucoproteínas y glucolípidos de membrana expresadas anormalmente en superficie, como el CA-125, CA-19-9 o el MUC-1.

Entre los mecanismos efectores responsables de la acción citostásica y citotóxica del sistema inmune en su labor de inmunovigilancia tumoral destacan: la capacidad citolítica directa de células implicadas en la respuesta antitumoral (p.ej.: células NK); sistema del complemento; la acción de linfocitos T CD8⁺ citotóxicos; la formación de estroma, angiogénesis e inhibición de proliferación de células tumorales por macrófagos; y el aumento de producción de citocinas con acción antitumoral como el interferón γ , la interleucina (IL) 2 o el TNF por linfocitos y macrófagos.

b) *Fase de equilibrio*: El sistema inmune es capaz de destruir, gracias a los mecanismos previamente expuestos, un porcentaje significativo de células aberrantes, potencialmente cancerígenas. Sin embargo, algunas células tumorales pueden escapar a la acción del sistema de inmunovigilancia gracias a la aparición de nuevas mutaciones que les confieren una mayor resistencia al ataque inmunológico. Estas células entran entonces en una *fase de equilibrio*, caracterizada por una interacción dinámica entre el tumor incipiente y el sistema inmune, que va moldeando la inmunogenicidad de las células tumorales. La gran inestabilidad del genoma de las células cancerígenas provoca en las mismas la aparición de una gran cantidad de mutaciones, dando como resultado múltiples fenotipos celulares diferentes. La interacción con el sistema inmune va provocando, en un proceso similar al concepto Darwiniano de la evolución, una selección de aquellas mutaciones que generan una menor inmunogenicidad. Como consecuencia, el tumor resultante de esta fase de equilibrio, modulado localmente por el sistema inmune, adquiere la capacidad de progresar a la *fase de escape*.

c) *Fase de escape*: Las células tumorales que sobreviven a la fase de equilibrio, durante la cual han adquirido la capacidad de evadir la acción del sistema inmune local, entran en la fase de escape, caracterizada por su crecimiento incontrolado y su diseminación. Entre los mecanismos que contribuyen a que un tumor alcance la fase de escape destacan: las alteraciones en las dianas tumorales del sistema inmunológico debidas a modificaciones en el procesado de los antígenos o en su presentación en la superficie celular;^{144,145} producción de citocinas tumorales como la IL-10 que inhiben el sistema inmune;¹⁴⁶ o la activación de poblaciones de células T inmunodepresoras por parte del tumor.¹⁴⁷

2.5.B. Autoanticuerpos y neoplasias

Aunque la presencia de autoanticuerpos en pacientes con cáncer está bien documentada en la bibliografía,^{148,149} no existen pruebas sobre su posible función protectora en condiciones fisiológicas, siendo la inmunidad celular el mecanismo antitumoral dominante *in vivo*. Las neoplasias se han asociado a la producción de autoanticuerpos frente a una gran variedad de antígenos. En la tabla 3 se describen los principales tipos de autoantígenos descritos que pueden inducir autoinmunidad en el contexto de pacientes con cáncer.

2.6. Marcadores tumorales

En el suero podemos encontrar diferentes enzimas, hormonas o marcadores asociados a las neoplasias y que se denominan genéricamente con el nombre de *marcadores tumorales*. Estos marcadores no son secretados de forma constante por los distintos tumores, y pueden ser producidos a su vez en otras situaciones no neoplásicas. Esta

característica les confiere una baja sensibilidad y especificidad para el diagnóstico del cáncer, aunque, utilizados en un contexto clínico adecuado, algunos de ellos son útiles en cribados poblacionales, en el control de la eficacia del tratamiento o en la monitorización de la aparición de recidivas. Ejemplos de marcadores tumorales son el antígeno de superficie prostático (PSA) en el cáncer de próstata o el CEA en los carcinomas de colon, páncreas, estómago y mama.

Tabla 3. Autoantígenos que pueden inducir la producción de autoanticuerpos en pacientes con neoplasia.

Autoantígeno	Características del autoantígeno	Autoanticuerpo
Oncoproteínas	Proteínas codificadas por oncogenes relacionados con el control del crecimiento celular	Anti-HER-2/neu
Proteínas supresoras tumorales	Proteínas codificadas por genes supresores tumorales, expresados en tejidos normales	Anti-P53
Antígenos asociados a proliferación	Antígenos nucleares citoplasmáticos relacionados con la regulación del ciclo celular y la mitosis	Anti-cyclin B1, anti-cyclin A, anti-CENP-F
Antígenos onconeuronales	Antígenos normalmente localizados en el sistema nervioso que pueden ser expresados por células tumorales	Anti-Hu, Anti-Yo
Antígenos <i>cancer-testis</i>	Localizados habitualmente en los testículos y expresados en diversos tumores	Anti-NY-ESO-1, anti-MAGE-1
Antígenos relacionados con Enfermedades Autoinmunes	Antígenos nucleares y citoplasmáticos	ANA, anti-DNA, anti-Sm

2.7. Presentación clínica de las neoplasias¹⁵⁰

La importancia de las neoplasias radica en sus efectos deletéreos sobre los pacientes. La sintomatología que provocan las neoplasias puede deberse a una afectación local o a manifestaciones generales y a distancia relacionadas con el tumor.

Las manifestaciones locales dependen fundamentalmente del órgano o estructura en la que asienta el tumor. Pueden producirse como consecuencia de los siguientes mecanismos: generación de conflictos de espacio (p.ej. síndrome de hipertensión intracraneal en tumores intracraneales); invasión y destrucción de tejidos normales

(pudiendo provocar insuficiencia funcional del órgano afectado); estenosis y obstrucción de órganos huecos (p.ej. atelectasias obstructivas si el tumor asienta en el bronquio, colestasis en tumores de vías biliares, nefropatía obstructiva en vía urinaria o síndrome de estenosis y obstrucción del tubo digestivo); o ulceración del tumor, fundamentalmente por isquemia cuando la neoformación de vasos es inadecuada en relación con el crecimiento del mismo, provocando hemorragias o sobreinfecciones.

Dentro de las manifestaciones generales pueden diferenciarse dos grandes grupos. Por un lado están aquellas manifestaciones relacionadas con la liberación de mediadores químicos inespecíficos (como el TNF u otros péptidos tumorales) entre las que encontramos la caquexia tumoral, la astenia, la anorexia, la fiebre e incluso manifestaciones hematológicas como la anemia de proceso crónico, leucocitosis, neutrofilia y la elevación de reactantes de fase aguda. Finalmente, otro grupo de manifestaciones lo constituyen los llamados síndromes paraneoplásicos, término que engloba un grupo heterogéneo de signos y síntomas resultantes de la afectación de órganos o tejidos sin una relación anatómica directa con una neoplasia o sus metástasis pero que aparecen asociados a las mismas.¹⁵¹ Muchos de estos síndromes paraneoplásicos ocurren como consecuencia de la secreción ectópica, por parte del tumor, de sustancias que mimetizan la acción de algunas hormonas u otros productos con actividad biológica, mientras que en otros casos se implican mecanismos inmunomediados en su etiopatogenia. Ejemplos de síndromes paraneoplásicos clásicos son el síndrome de Cushing, algunas dermatosis (como la *acantosis nigricans*, la acroqueratosis paraneoplásica de Bazex o el *eritema gyratum repens*), el síndrome de Trousseau o los síndromes neurológicos paraneoplásicos.

3. RELACIÓN ENTRE NEOPLASIA Y MIOPATÍA INFLAMATORIA

3.1. Aspectos generales sobre la relación entre las dermatomiositis, las polimiositis y las neoplasias.

La existencia de una relación entre las MII, fundamentalmente la DM y la PM, y el cáncer es en la actualidad un hecho incontestable. A pesar de ello, esta asociación ha sido durante muchos años objeto de controversia, motivada en gran parte por la dificultad para el diseño de estudios amplios al tratarse de enfermedades de baja prevalencia. Aunque los trabajos de base poblacional realizados en los años noventa acabaron con parte de esta polémica al demostrar la existencia real de un incremento de riesgo de neoplasia en estos pacientes, siguen persistiendo todavía muchos interrogantes acerca de la naturaleza íntima de esta relación. A continuación se ofrece un recorrido histórico donde se resumen los principales hitos en la evolución del conocimiento sobre este tema.

3.1.1. Visión histórica de la relación entre miositis inflamatoria y cáncer

El primer caso de neoplasia asociada a una miopatía inflamatoria fue publicado en 1916 por Stertz,¹⁵² quien describió un paciente de 55 años con *polimiositis*[†] y una neoplasia gástrica. Aunque entre la segunda y tercera década del siglo XX siguieron publicándose de forma esporádica otros casos similares, no fue hasta 1935 cuando Bezecky¹⁵³ sugirió

[†] En la bibliografía anterior a la publicación de unos criterios diagnósticos definidos y universalmente aceptados para las dermatomiositis y las polimiositis, como los propuestos por Bohan y Peter en 1975, el término *polimiositis* era utilizado en muchos trabajos indistintamente para hacer referencia a cualquiera de las dos entidades. De acuerdo con la descripción realizada por Stertz en su artículo el paciente aludido estaba afecto en realidad de una dermatomiositis.

una posible relación causal entre las miopatías inflamatorias y el cáncer. Hasta 1976, un año después de la publicación de los criterios de clasificación de Bohan y Peter,^{46,47} se habían comunicado en la bibliografía médica aproximadamente unos 258 casos de neoplasia asociada a DM.¹⁵⁴ Varias evidencias empíricas justificaban la hipótesis de una asociación entre neoplasia y miopatía inflamatoria, alentando al clínico a investigar la presencia de una posible neoplasia en estos pacientes. Se observaba, con una frecuencia baja pero no despreciable, una coincidencia temporal entre ambas entidades, que en ocasiones se presentaban simultáneamente o bien separadas por un estrecho margen de tiempo (meses, o pocos años), pudiendo actuar cada uno de los procesos como heraldo del otro.¹⁵⁴ Por otro lado, en ocasiones, la miopatía y la neoplasia seguían cursos clínicos paralelos, describiéndose casos de curación de la miopatía tras el tratamiento de la neoplasia o de empeoramiento clínico de la sintomatología muscular y/o cutánea en relación a recidivas tumorales.^{155,156} Aún así, se trataba de un fenómeno inconstante (no todas las miopatías se comportaban de esta manera) y se contaba con varias dificultades metodológicas que condicionaban el estudio profundo de esta posible asociación. Al escaso número de pacientes acumulados por cada autor se añadía la ausencia de unos criterios de clasificación homogéneos de miositis, con la posible inclusión de pacientes con otros trastornos neuromusculares diferentes de las MII en los grupos estudiados. Además, era frecuente que en muchos trabajos se evaluaran conjuntamente pacientes con DM y PM (entidades con un grado diferente de asociación con las neoplasias como posteriormente se demostraría), con resultados dispares en cada uno de los estudios. Todas estas limitaciones impedían la realización de análisis de conjunto y cuestionaban para muchos autores las conclusiones extraídas en las series publicadas antes de 1975. A partir de esta fecha los criterios de Bohan y Peter^{46,47} se incorporaron de forma casi

sistemática al diseño de los diferentes trabajos, siendo Callen¹⁵⁷ el primero que analizó específicamente la asociación entre DM, PM y neoplasia bajo esta perspectiva. La mayoría de los estudios publicados en las décadas de los 70 y los 80 siguieron refiriendo una alta frecuencia de neoplasia en los pacientes con DM y PM.^{158,159} Algunos autores sugirieron que este riesgo incrementado de cáncer era exclusivo de las DM,¹⁵⁷ rechazando la existencia de una relación real entre la enfermedad neoplásica y las PM.^{19,155} Nuevamente muchos de estos resultados fueron criticados por la metodología utilizada en el estudio de esta posible asociación. Las principales críticas hacían referencia a que los análisis estaban basados en series de casos en lugar de grupos de pacientes bien definidos y evaluados en un punto común de su curso clínico, carecían de grupos control, y en algunos de ellos se comparaban diferentes medidas de frecuencias de neoplasia (p.ej. prevalencia de cáncer en las series frente a incidencia de cáncer en la población general).¹⁶⁰ A mitad de los años 80, dos trabajos, realizados por Manchul et al.¹⁶⁰ y Lakhanpal et al.,¹⁶¹ que incluyeron grupos control en su metodología, aportaron conclusiones controvertidas sobre el tema. En el estudio de Manchul et al.¹⁶⁰ el riesgo incrementado de neoplasia en los pacientes con DM/PM (similar en ambos grupos) se acotó al momento del diagnóstico de la miositis y a los años precedentes, sin que se evidenciara un riesgo incrementado de neoplasia en los años posteriores al mismo. De acuerdo con esta observación carecía de sentido realizar una búsqueda sistemática de neoplasia más allá del momento del diagnóstico. Lakhanpal et al.¹⁶¹ encontraron una incidencia de neoplasia discretamente mayor en pacientes con DM/PM en relación con un grupo control, aunque sin que esta diferencia alcanzase significación estadística. Finalmente, fue en la década de los noventa cuando la asociación entre DM/PM y neoplasia quedó definitivamente confirmada a partir de los estudios poblacionales

realizados fundamentalmente en países del norte de Europa. Los sistemas hospitalarios de registro y codificación de enfermedades de los que se dotaron estos países desde la mitad del siglo pasado, la mayoría de cumplimiento obligatorio, permitieron analizar de forma muy aproximada la incidencia de neoplasia en pacientes con DM y PM en comparación con la de la población general. El trabajo pionero de Sigurgeirsson et al.,¹¹ realizado en la población sueca, describió claramente un aumento significativo del riesgo de neoplasia en pacientes con MII. Resultados similares fueron reportados posteriormente en otros estudios poblacionales realizados en 1995 por Airio et al.¹³ en Finlandia y por Chow et al.¹² en Dinamarca; en 2001 por Stockton et al.¹⁶² en la población escocesa; en dos metanálisis realizados por Zantos et al.¹⁶³ y Hill et al.,¹⁶⁴ donde se incluyeron pacientes de algunas de las series anteriores; y en el estudio de Buchbinder et al.¹⁴ en la población del estado de Victoria en Australia (Tabla 4). A partir de estos trabajos la relación entre las MII y las neoplasias quedó mejor caracterizada.

Tabla 4. Riesgo de neoplasia en los estudios epidemiológicos poblacionales

Referencia	Pacientes (n)			Neoplasias (n)		SIR (IC 95%)	
	Total	PM	DM	PM	DM	PM	DM
Sigurgeirsson et al. ¹¹	788	396	392	58	94	Varones: 1,8 (1,1-2,7) Mujeres: 1,7 (1-2,5)	Varones: 2,4 (1,6-3,6) Mujeres: 3,4 (2,4-4,7)
Airio et al. ¹³	311	175	71	26	63	1,0 (0,5-1,8)	6,5 (3,9-10)
Chow et al. ¹²	539	336	203	26	26	3,8 (2,6-5,4)	1,7 (1,1-2,4)
Stockton et al. ¹⁶²	705	419	286	71	77	2,1 (1,5-2,9)	7,7 (5,7-10,1)
Buchbinder et al. ¹⁴	537	321	85	58	36	2 (1,4-2,7)	6,2 (3,9-10)

*PM=polimiositis; DM=dermatomiositis; n=número de pacientes; IC=Intervalo de confianza; SIR=ratio de incidencia estandarizado, del inglés *Standardized Incidence Ratio* (número de neoplasias registradas en pacientes con dermatomiositis o polimiositis dividido por el número de neoplasias esperadas de acuerdo con las *ratios* nacionales ajustados por edad, sexo y periodo específico).

3.1.2. Riesgo de neoplasia en pacientes con dermatomiositis y polimiositis

Salvo para los pacientes con PM en el estudio de Airio et al.¹³ los principales estudios poblacionales confirmaron la existencia de un mayor riesgo de neoplasia en los pacientes con DM y PM respecto a la población general. Este incremento de riesgo fue mayor para las DM que para las PM (Tabla 4), se acotó a un periodo temporal alrededor del momento del inicio de la miopatía, y fue especialmente elevado en el primer año tras su diagnóstico, disminuyendo progresivamente en relación al tiempo transcurrido desde el mismo.^{11-13,162} Aunque la mayor parte de las neoplasias se diagnosticaron de forma concurrente o posterior a la miositis^{11-14,162} el riesgo de neoplasia también estuvo incrementado en los años previos, fundamentalmente en el caso de las DM.^{14,163,164} Los distintos trabajos difirieron respecto a la duración del exceso de riesgo tras el diagnóstico de la miopatía. Así, mientras algunos autores encontraron todavía un riesgo de neoplasia ligeramente elevado a los cinco años,^{11,14} en otros estudios este riesgo se igualó al de la población general pasados los dos^{12,162} o tres años.¹⁴ En aquellos estudios donde se describieron datos diferenciados para hombres y mujeres se observaron resultados dispares en relación al riesgo respectivo de cáncer. Así, mientras Sigurgeirsson et al.¹¹ y Stockton et al.¹⁶² observaron en los pacientes con DM unas ratios de incidencia de malignidad superiores en las mujeres, Airio et al.¹³ describieron un riesgo ligeramente más alto en el grupo de los varones con DM. En el caso de las PM, salvo en el estudio realizado por Stockton et al.¹⁶² donde se describió un riesgo significativo de neoplasia únicamente en mujeres con PM, se observaron ratios de incidencia similares para ambos sexos.^{11,13}

3.1.3. Riesgo de neoplasia en pacientes con dermatomiositis amiopática, dermatomiositis/polimiositis juvenil, miopatía con cuerpos de inclusión y miopatías asociadas a otras enfermedades del tejido conectivo.

No existen datos poblacionales que permitan determinar específicamente el riesgo de neoplasia en pacientes con DM amiopática respecto al de la población general. La bibliografía sobre el tema, basada en notas clínicas o series de casos con un número pequeño de pacientes, muestra en ocasiones resultados controvertidos.^{18,165-167} En una revisión sistemática¹⁶⁸ realizada en 2006, en la que se incluyeron 291 pacientes adultos con DM amiopática, se describió una frecuencia de cáncer del 14%, cercana a la observada en series de pacientes con DM clásica. A pesar de la ausencia de trabajos que confirmen la significación estadística de esta asociación, en la práctica clínica la mayoría de autores aceptan en la DM amiopática un riesgo de cáncer similar al de la DM clásica.^{168,169} En cuanto a la MCI, la DM juvenil y la miositis asociada a ETC, la mayor parte de la evidencia disponible parece indicar una ausencia de asociación entre estas entidades y las neoplasias. Los pocos estudios que sugieren un riesgo incrementado de cáncer en estos procesos¹⁴ deben ser evaluados con cautela dado el escaso número de pacientes y de neoplasias incluidos en cada grupo, lo que hace muy vulnerable el análisis estadístico a pequeñas variaciones provocadas por el azar.

3.1.4. Frecuencia de neoplasia en series de pacientes con dermatomiositis y polimiositis

La proporción de neoplasias en pacientes con PM y DM varía ampliamente según las distintas series, con resultados tan dispares que van del 6%¹⁵⁹ al 50%.¹⁷⁰ La diferencia de criterios en la evaluación de los datos (p.ej. recogida de todas las neoplasias y no

únicamente las más próximas al diagnóstico de la miopatía o la evaluación conjunta de las DM y las PM) explica en parte esta variabilidad. Probablemente una estimación más ajustada y que incluya las cifras comunicadas por la mayoría de autores situaría la proporción de neoplasias en estos pacientes entre un 15% y un 30%.^{11,157,160,162}

3.1.5. Tipos de neoplasia asociadas a las dermatomiositis y polimiositis

Se han descrito una amplia variedad de tumores asociados a las DM y PM. Aunque no se ha evidenciado la existencia de un tipo de cáncer predominante en estos pacientes, los estudios^{11-13,162,164} que han evaluado específicamente esta cuestión han descrito una frecuencia relativa especialmente incrementada de algunas neoplasias. En las DM, los tumores más frecuentes, en orden descendente, son: el cáncer de ovario, pulmón, páncreas, linfoma no-Hodgkin, gástrico y colorrectal;¹⁶⁴ en las PM los cánceres con un riesgo relativo más alto son los linfomas no-Hodgkin, el cáncer de pulmón y el de vejiga urinaria.¹⁶⁴ Esta falta de concordancia en el patrón de distribución tumoral entre la DM y la PM es coherente con las diferencias histopatológicas y clínicas (incluyendo el distinto riesgo de desarrollo de neoplasia) observadas entre ambas entidades, y subraya la importancia de su análisis independiente. Es probable, de todas formas, que estos resultados, referentes a la población europea nórdica, no sean generalizables al global de la población mundial afectada de MII. De hecho, la distribución de neoplasias que se observa en las miositis parece reflejar de forma muy aproximada la distribución de neoplasias en la población de procedencia, tal y como se desprende de la información recogida en series de pacientes del sudeste asiático donde el carcinoma nasofaríngeo (de alta prevalencia en países como China o Singapur, al contrario de lo que ocurre en la población europea) es el principal cáncer asociado a las DM.^{171,172}

Se ha estudiado también la posible asociación de las MII con subtipos histológicos concretos de neoplasia (adenocarcinomas, carcinomas escamosos o neoplasias hematopoyéticas o linfoides). En las DM, si bien los adenocarcinomas son las neoplasias más frecuentes, se evidencia un riesgo incrementado para todos los tipos histológicos. En las PM únicamente parece existir un riesgo relativo elevado (dos veces respecto a la población general) para las neoplasias hematopoyéticas y linfoides.¹⁶⁴

3.1.6. Evolución del concepto de miositis asociada a cáncer en las distintas clasificaciones de miopatía inflamatoria idiopática

El término miositis asociada a cáncer (MAC) (traducción del término inglés “*cancer associated myositis*”) fue acuñado para agrupar a aquellos pacientes que presentaban a la vez ambos diagnósticos bajo la perspectiva de la posible existencia de una relación entre los mismos. Siguiendo la propuesta realizada previamente por Pearson,¹⁷³ Bohan y Peter,^{46,47} en su clasificación clínica de 1975, aglutinaron ya a estos pacientes en un subgrupo con entidad propia asumiendo unos posibles mecanismos etiopatogénicos, respuesta al tratamiento y pronóstico diferenciado respecto al resto de MII. De acuerdo con los criterios establecidos en esta clasificación cualquier paciente con una MII en el que se diagnosticara una neoplasia era tributario de pertenecer a este grupo. Hacia finales de los 80 y principios de los 90, algunas de las nuevas propuestas de clasificación introdujeron un criterio temporal para la definición de esta entidad. Así, por ejemplo, Love et al.⁷ consideraron dentro del grupo MAC únicamente aquellos pacientes en los que el tiempo máximo de separación entre los diagnósticos de miositis y cáncer hubiera sido de un año. Los resultados de los estudios poblacionales previamente comentados contribuyeron a que este criterio temporal fuera ampliado en

propuestas posteriores. Merece una mención especial la reciente definición de las MAC realizada por Troyanov et al. en su “clasificación modificada de Bohan y Peter”. Estos autores definen los pacientes de esta categoría en base a tres criterios: un criterio temporal similar al comentado y cuyo límite establecen en 3 años; un criterio evolutivo, de forma que, independientemente del tiempo transcurrido entre la aparición del cáncer y la miositis, se consideran dentro del grupo MAC aquellos en los que al curarse el cáncer se cura la miositis; y un tercer criterio basado en la ausencia de rasgos clínicos de otras ETC (llamados *rasgos* de superposición) como la poliartritis, el fenómeno de Raynaud, la esclerodactilia, la esclerodermia proximal a articulaciones metacarpofalángicas, la calcinosis en dedos, la hipomotilidad esofágica o del intestino delgado, la disminución de la capacidad de difusión pulmonar del dióxido de carbono por debajo del 70% del valor de referencia, la presencia de enfermedad intersticial pulmonar, lupus discoide, anticuerpos anti-DNA, hipocomplementemia, 4 o más de los 11 criterios para LES del *American College of Rheumatology* o el síndrome antifosfolípido. En la “nueva clasificación clínico-serológica” propuesta por el mismo grupo se añade a lo anterior la ausencia de determinados autoanticuerpos que se consideran asociados a estas manifestaciones (anticuerpos antisintetasa, anti-Mi2, PM-Scl, antitopoisomerasa, anticentrómero, anti-URNP y anti-Ku). Los autores asumen que en el caso de estar presente alguna de estas características la relación entre neoplasia y miopatía podría considerarse casual, dada la baja asociación que han mostrado con el cáncer en estudios previos.

3.2. Naturaleza de la relación entre neoplasia y miopatía inflamatoria

La naturaleza de la relación entre las neoplasias y las MII ha sido y continúa siendo un tema de amplio debate. La estrecha asociación temporal observada constituye el principal argumento en el que se basa la hipótesis de la existencia de un nexo etiopatogénico entre ambos procesos. La caracterización de esta asociación se ha visto influenciada por múltiples matices, relacionados tanto con conclusiones extraídas de la observación empírica como con los avances en el conocimiento de aspectos moleculares e inmunológicos de las MII y de las neoplasias. Los mecanismos propuestos para explicar la vinculación entre los dos procesos son variados.¹⁷⁴ Se ha postulado la posible influencia de factores etiológicos comunes, como exposiciones ambientales a virus o productos químicos, que actuarían a la vez como carcinógenos e iniciadores de inflamación. También se ha sugerido una posible influencia del tratamiento inmunodepresor en el desarrollo de procesos malignos en los años posteriores al diagnóstico de la miositis que, aunque no puede descartarse en algún caso, no parece justificar por sí solo la alta frecuencia de neoplasias diagnosticados en este grupo de pacientes.¹³ Contrariamente, para algunos autores, datos indirectos sugieren que la neoplasia podría estar ya presente de forma oculta en el momento del diagnóstico de la miopatía,¹⁷⁵ y consideran que en estos casos las MII podrían representar un fenómeno paraneoplásico autoinmune relacionado con la oncogénesis tumoral. Esta última hipótesis, desarrollada en los últimos años al amparo de los nuevos conocimientos sobre la inmunología tumoral, es una de las teorías más aceptadas en la actualidad.

3.2.1. El paradigma de los síndromes neurológicos paraneoplásicos

Existen varios ejemplos de respuestas inmunológicas antitumorales que se dirigen a su vez frente a tejidos aparentemente no relacionados provocando lesión en los mismos. Uno de los principales paradigmas de este tipo de respuestas lo representan los síndromes neurológicos paraneoplásicos, los cuales se producen como consecuencia de una lesión neuronal inmunomediada en el contexto de tumores sólidos localizados fuera del sistema nervioso central. En estas entidades las manifestaciones neurológicas suelen preceder al diagnóstico de la neoplasia y, aunque fisiopatológicamente es necesaria la presencia de la misma para que se inicie la respuesta inmunológica patogénica, en ocasiones pueden transcurrir años hasta que la neoplasia se hace clínicamente evidente y se diagnostica. Una de las principales características de estos síndromes neurológicos es la asociación de determinados fenotipos clínicos y tipos de tumor con la presencia de anticuerpos específicos (p.ej. anti-Hu y anti-Yo) en el suero de los pacientes.

3.2.2. Teoría paraneoplásica inmunológica de las miopatías inflamatorias idiopáticas

Dadas las similitudes clínicas observadas con las MII, el modelo etiopatogénico propuesto para los síndromes neurológicos paraneoplásicos, basado en una respuesta inmunológica cruzada dirigida frente a antígenos que se expresan de forma similar en el tejido tumoral y nervioso, ha sido utilizado como paradigma para profundizar en el conocimiento de los mecanismos que rigen el desarrollo de las MII asociadas a neoplasia. Bajo esta perspectiva, estudios recientes han demostrado una expresión incrementada de antígenos específicos de miositis (AEM) en el músculo inflamado (especialmente en el mioblasto) y en varios tipos de neoplasias como las de mama o

pulmón, asociadas con frecuencia a las MII. Estos hallazgos contrastan con la baja expresión de estos antígenos en el músculo sano y en esos mismos tejidos sin neoplasia. De acuerdo con estos datos se puede afirmar que ciertos tumores y el tejido muscular indiferenciado comparten un mismo ambiente antigénico, siendo ésta la base de un nuevo modelo de desarrollo de las MAC. De acuerdo con este modelo, la expresión incrementada de AEM en un tumor incipiente activaría los mecanismos de inmunovigilancia, provocando una respuesta inmunitaria de células T y B específicas frente a estos antígenos, en ocasiones suficiente para conseguir una respuesta efectiva frente a dicho tumor. En un subgrupo de pacientes, una posterior lesión muscular, provocada potencialmente por múltiples causas (p.ej. infección viral, traumatismo, exposición a toxinas o la acción de sustancias como el factor de crecimiento tumoral sobre el músculo), provocaría el desarrollo de fenómenos de regeneración muscular. La expresión incrementada de AEM de los mioblastos de las zonas lesionadas reactivaría la respuesta inflamatoria previamente generada en la respuesta antitumoral iniciando una cascada inmunológica responsable del desarrollo de la enfermedad. Al igual que en los síndromes neurológicos paraneoplásicos este modelo podría explicar varias de las observaciones clínicas de las MAC. La mejoría de la sintomatología miopática observada tras el tratamiento con quimioterapia o resección del tumor podría explicarse por la importante disminución de la carga de antígeno (por debajo del umbral de activación del sistema inmune) tras la eliminación de la neoplasia. En otros casos, el desarrollo de una miositis poco antes de la aparición del cáncer podría significar una “victoria” inmunológica transitoria sobre una neoplasia incipiente. En el caso de aquellas MII que no desarrollan nunca un tumor, se especula que la miopatía podría ser

la expresión de una respuesta inmunitaria efectiva frente a la neoplasia, lo que implicaría que estos pacientes serían auténticos supervivientes frente al cáncer.

3.3. Evaluación de neoplasia en las dermatomiositis y polimiositis

3.3.1. Cribado de neoplasia en pacientes con dermatomiositis y polimiositis

Tradicionalmente ha existido un gran debate, en gran parte todavía vigente en nuestros días, acerca de cuál es la mejor estrategia de cribado de neoplasia en pacientes con MII y hasta dónde han de llegar nuestros esfuerzos para descartar razonablemente la etiología paraneoplásica de una miopatía. Las posturas menos agresivas han recelado de la necesidad de realizar muchas exploraciones “a ciegas” en base a su aparente falta de eficacia,^{19,160,161,176} recomendándose una evaluación extensiva únicamente en caso de constatar datos clínicos que la justifiquen. Sin embargo, otros autores¹⁷⁷ han sido partidarios de una evaluación sistemática en todos los pacientes, llegando incluso a justificarse, en una época anterior a la aparición de la tomografía computarizada, la realización de laparotomías exploradoras ante una evaluación inicial negativa.¹⁷⁸ En la revisión cronológica de la bibliografía se observa una evolución en los planteamientos recomendados al amparo de los nuevos conocimientos y de la incorporación de nuevas técnicas poco agresivas y con alto rendimiento diagnóstico.^{157,179} Aunque se considera necesaria una valoración individualizada, se acepta en líneas generales la realización sistemática en todos los pacientes con un reciente diagnóstico de DM o PM de una serie de exploraciones de cribado cuyo punto de partida debe ser una historia clínica exhaustiva, una exploración física reglada, una radiografía de tórax y una analítica general básica. La elevada frecuencia de tumores ginecológicos (mama y ovario

fundamentalmente), descrita de forma independiente en diferentes series, obliga en la actualidad a realizar una evaluación ginecológica completa (incluyendo mamografía, ecografía ginecológica y citología vaginal) a toda mujer con DM o PM. En varones menores de 50 años, algunos autores recomiendan la realización de una ecografía testicular.¹⁸⁰ La TC toracoabdominopélvica es útil para el diagnóstico de tumores de órgano sólido (como páncreas o pulmón, también frecuentes en estos pacientes) o la detección de adenopatías que podrían pasar desapercibidas en otras exploraciones.^{164,179,181} Más controversia existe sobre la realización de estudios endoscópicos en ausencia de signos clínicos o analíticos sugestivos de neoplasia digestiva (como anemia microcítica, cambio del ritmo deposicional, hematoquecia, rectorragia o test de sangre oculta en heces positivo); algunos autores aconsejan la realización sistemática de una colonoscopia en pacientes mayores de 50 años,¹⁸¹ edad a la que la mayor parte de sociedades científicas aconsejan iniciar el cribado de cáncer de colon en individuos sin factores de riesgo adicionales. Otros trabajos sugieren la determinación rutinaria de marcadores tumorales, no recomendados como pruebas de cribado de neoplasia en la población general, amparándose en la idea de que su aplicación en una población con una prevalencia mayor de neoplasia podría aumentar su rendimiento diagnóstico. Además, no hay que olvidar las peculiaridades poblacionales y las diferentes prevalencias de tumores en las distintas áreas geográficas, como ocurre en la población del sureste asiático donde la realización de una endoscopia nasofaríngea se considera esencial dada la elevada frecuencia de carcinomas que asientan en dicha localización.¹⁸² Finalmente, en aquellos pacientes con antecedentes de neoplasia que debutan con una MII, la evaluación inicial debe centrarse fundamentalmente en descartar una posible recidiva tumoral.^{20,181} Tras la primera aproximación, cualquier

síntoma o signo sugestivo de neoplasia ha de ser investigado exhaustivamente ampliándose el estudio según sea necesario.

Una parte de las neoplasias asociadas a las MII se diagnostican al inicio de la miositis y son fácilmente detectables con las exploraciones previamente comentadas. Aún así, un porcentaje significativo de tumores se presentarán durante los primeros años tras el diagnóstico de la miopatía en pacientes con un estudio de neoplasia inicial negativo. Si asumimos, de acuerdo con la teoría inmunológica paraneoplásica de las MAC, que el tumor debe estar ya presente al debut de la miopatía, se hace necesario investigar nuevas exploraciones y estrategias diagnósticas que aumenten la sensibilidad de las actuales.

3.3.1.1. *Posible utilidad de la tomografía computarizada por emisión de positrones en el cribado de neoplasia.*

La tomografía por emisión de positrones (PET) es una exploración cada vez más utilizada en el campo de la oncología. Esta técnica ha demostrado una alta sensibilidad en el diagnóstico y estadiaje de una amplia variedad de neoplasias, fundamentalmente en el cáncer de pulmón, colorrectal y neoplasias de cabeza y cuello.¹⁸³ En contraste con la TC y la RM, que aportan una información puramente anatómica y morfológica, la PET es una técnica de imagen funcional que explora las características metabólicas de los diferentes tejidos. Actualmente casi todas las PETs que se realizan en la práctica clínica utilizan como marcador un análogo radioactivo de la glucosa, la [¹⁸F] fluorodesoxiglucosa (FDG), la cual es captada preferentemente por células metabólicamente activas como son las células tumorales.¹⁸⁴ El desarrollo de sistemas combinados de FDG-PET/TC ha supuesto además un nuevo avance que permite

integrar en una única exploración información anatómica y funcional, siendo esta técnica la de mayor uso en la actualidad.

La utilidad de la FDG-PET en el diagnóstico de neoplasias ocultas ha quedado demostrada en pacientes con síndromes neurológicos paraneoplásicos. En estas entidades, en las que se describe hasta un 50-60% de fracasos en la detección de neoplasias con técnicas de cribado convencional,¹⁸⁵ el FDG-PET ha demostrado una mayor sensibilidad que la TC o la RM para su diagnóstico.¹⁸⁶⁻¹⁸⁸ Amparados por estos resultados varios autores han apuntado la necesidad de valorar la utilidad de esta prueba en el cribado de neoplasia en pacientes con DM y PM. Hasta la fecha, el uso de esta exploración en las MII únicamente se ha reportado de forma anecdótica.

3.3.2. Características clínicas y de laboratorio asociadas a neoplasia

La posibilidad de que algunas neoplasias aparezcan meses o años después del debut de la miositis complica significativamente su diagnóstico precoz, más si tenemos en cuenta que los pacientes con una miositis paraneoplásica representan únicamente entre un 15% y un 30% del total de DM/PM.^{11,157,160,162} Ante esta perspectiva, la búsqueda de posibles características clínicas o de laboratorio que puedan servir para identificar a estos pacientes ha centrado la atención de la mayor parte de la bibliografía publicada sobre el tema. A pesar de los esfuerzos realizados no ha podido demostrarse la existencia de ningún marcador de la enfermedad que se relacione invariablemente con la presencia de malignidad.¹⁸¹ En la tabla 5 se citan las características asociadas a neoplasia que se han descrito en las principales series publicadas de pacientes con MII. Algunas de ellas, como la refractariedad al tratamiento, la presencia de necrosis cutánea, la edad avanzada, la vasculitis cutánea, los valores altos de CPK o la ausencia de enfermedad

intersticial pulmonar han sido descritas por diferentes autores de forma independiente. A pesar de ello, su valor en la evaluación individual del riesgo de neoplasia es muy limitado.¹⁸¹

Tabla 5. Principales características clínicas y de laboratorio asociadas a neoplasia

Año	Autor	MII	Características clínicas y de laboratorio
1965	Shy ²⁰¹		Anemia, VSG elevada, disminución de albúmina sérica. Repentina o progresiva exacerbación de los síntomas. Refractariedad al tratamiento.
1982	Callen ²⁰²	PM/DM	Refractariedad al tratamiento.
1983	Feldman ²⁰³	PM/DM	Vasculitis cutánea
1984	Callen ¹⁵⁵		Eritema maligno (generalizado). Refractariedad al tratamiento. Edad.
1990	Cox ²⁰⁴	DM	Edad. Refractariedad al tratamiento. Recurrencia de DM estable. Diagnóstico previo de neoplasia.
1990	Basset-Seguín ²⁰⁵	DM	VSG elevada. Necrosis cutánea. Afectación cutánea extensa en tronco.
1996	Gallais ²⁰⁶	DM	Necrosis cutánea. Prurito.
1998	Till ²⁰⁷	DM	Refractariedad al tratamiento.
1998	Maoz ¹⁷⁴	PM/DM	Tendencia a mayor edad, ausencia de afectación orgánica (No diferencias estadísticas).
2001	Hunger ²⁰⁸	DM	Vasculitis leucocitoclástica en lesiones cutáneas
2001	Chen ¹⁷²	PM/DM	Edad. Sexo masculino. Menor frecuencia de enfermedad pulmonar intersticial, complicaciones cardíacas, afectación esofágica o calcinosis.
2002	Sparsa ¹⁸¹	PM/DM	Síntomas constitucionales. Ausencia de Raynaud. VSG elevada. Niveles altos de CPK. Adquisición rápida de la enfermedad. Necrosis cutánea (no significación).
2002	Selva-O'Callaghan ¹⁹¹	PM/DM	Edad. Sexo masculino. Disfagia. Ausencia de EPI y de anticuerpos anti-PM-Scl, anti-Ro y antisintetasa.
2008	András ¹⁸⁹	DM	Edad. Sexo femenino. Ulceras. Prurito. Afectación musculatura distal. Afectación musculatura respiratoria. Menor frecuencia de EPI, artralgias/artritis, síndrome de Raynaud y fiebre. Niveles altos de CPK. Menor frecuencia de ANAs y anti-ENA. Ausencia de Jo-1. Necesidad de un segundo inmunosupresor (de segunda línea).
2009	Fardet ²⁰⁹	DM	Edad. Rápida adquisición de síntomas. Necrosis cutánea. Valores altos de CPK. Eritema periungueal. Niveles basales de C4 bajos al diagnóstico. Valores de linfocitos en sangre periférica más elevados.
2009	Antiochos ²¹⁰	DM	Sexo masculino. Edad \geq 45 años. Ausencia de EPI

*MII=Miopatía inflamatoria idiopática; PM=polimiositis; DM=dermatomiositis; EPI=enfermedad pulmonar intersticial; VSG=Velocidad de sedimentación glomerular; ANA=anticuerpos antinucleares; ENA=antígenos extraíbles del núcleo.

3.3.3. Relación de los autoanticuerpos específicos y asociados a miositis con el cáncer

Clásicamente, la presencia de MSA y MAA se ha relacionado con un menor riesgo de neoplasia.⁶⁰ En la bibliografía, no obstante, encontramos resultados contradictorios al respecto. El principal MSA, el anti-Jo-1, que aparece en múltiples estudios como un factor protector de malignidad,¹⁸⁹⁻¹⁹¹ se ha descrito recientemente, de forma puntual y en casos clínicos aislados, en pacientes portadores de supuestas miopatías paraneoplásicas.^{192,193} Lo mismo podemos decir del anti-Mi-2, para el que encontramos también resultados discordantes sobre su presencia en pacientes con DM y cáncer.^{89,194}

3.3.4. Descripción de un nuevo anticuerpo asociado a cáncer: anti-p155(155/140)

Targoff et al.¹⁹⁵ y Kaji et al.¹⁹⁶ han descrito de forma independiente utilizando técnicas de inmunoprecipitación de proteínas dos autoanticuerpos similares que han mostrado una fuerte asociación con el cáncer en pacientes adultos con DM. A pesar de que los anticuerpos descritos por ambos autores no presentan un patrón idéntico de inmunoprecipitación, al reaccionar en el estudio de Targoff frente a una banda proteica de 155 kDa (anti-p155) y en el de Kaji frente a un doblete proteico constante de 155/140 kDa (anti-p155/140), se asume, dada la gran similitud de ambos patrones y de sus asociaciones clínicas, que se trata de un mismo autoanticuerpo, aceptándose la utilización indistinta de ambos términos (anti-p155 y anti-p155/140) para su denominación.^{197,198} Chinoy et al., en la serie más amplia de pacientes con DM y PM comunicada hasta la fecha en relación con el estudio de este anticuerpo, ha confirmado su asociación con el cáncer.¹⁹⁰ Otros autores como Gunawardena et al. y Fujikawa et al. también han reportado hallazgos similares en sendos grupos más pequeños de pacientes

con DM.^{199,200} El principal inconveniente de este promotor autoanticuerpo es que, dada su reciente descripción, todavía no se dispone de una técnica de aplicación rutinaria para su determinación, quedando relegada la misma a un contexto de estudios experimentales utilizando técnicas de inmunoprecipitación proteica.

3.4. Seguimiento de pacientes con dermatomiositis y polimiositis con cribado inicial de neoplasia negativo

En la bibliografía apenas existe información acerca de cómo ha de realizarse el seguimiento de los pacientes con DM/PM con un cribado inicial de neoplasia negativo. Ante la ausencia de factores predictores útiles en la práctica clínica algunos autores sugieren que los pacientes asintomáticos deberían ser evaluados periódicamente al menos para aquellos tumores cuya detección precoz ha demostrado un beneficio en el pronóstico del paciente, como son las neoplasias de cérvix, mama y colorrectal.¹⁴ En un estudio publicado por Amoura et al.²¹¹ se ha sugerido la utilidad de la determinación seriada de los marcadores tumorales CA125 y CA19.9 como indicadores de neoplasia en el seguimiento de pacientes con DM y PM, especialmente en ausencia de enfermedad intersticial pulmonar. La elevación progresiva de estos marcadores se ha relacionado con una mayor frecuencia de cualquier tipo de neoplasia (no únicamente de aquellas relacionadas habitualmente con estos marcadores como el cáncer de ovario en el caso del CA125) durante el año posterior a dicho incremento. En una reciente revisión¹⁸⁰ realizada por un grupo de trabajo de la Federación Europea de Sociedades Neurológicas sobre el cribado de neoplasia en distintos síndromes paraneoplásicos, se recomienda reevaluar a todos los pacientes con DM a los 3-6 meses de una primera evaluación negativa, y posteriormente cada 6 meses hasta completar un período de 4 años. De

acuerdo con este grupo, este cribado debería de incluir una TC toracoabdominal, una ecografía vaginal y una mamografía en mujeres, una ecografía testicular en varones menores de 50 años y una colonoscopia en varones y mujeres que superaran los 50 años de edad. Estas prácticas, recomendadas para todo paciente con PM o DM, podrían ser cuestionadas en relación a su coste-efectividad si tenemos en cuenta la prevalencia de neoplasia en estas entidades. Por otro lado es necesario todavía confirmar su utilidad mediante estudios prospectivos. Finalmente, la forma de presentación “explosiva”, en forma de enfermedad diseminada, de algunas de las neoplasias que aparecen en los primeros años tras el diagnóstico de la miopatía desaconseja estrategias más laxas de evaluación e incluso pone en cuestión para algunos autores la eficacia del seguimiento.

II. JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO Y OBJETIVOS

4. JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO

El diagnóstico de cáncer constituye un indicador de mal pronóstico en pacientes con DM y PM¹⁸¹ y se relaciona, además, con una parte importante de la mortalidad observada en estas entidades.^{117,118,122} Se estima que el porcentaje de MII con un comportamiento paraneoplásico oscila entre un 15% y un 30% según las series.^{11,157,160,162} La afectación inflamatoria del músculo y/o la piel parece originarse a partir de una reacción inmunológica cruzada entre antígenos del tejido tumoral (frente a los que se inicia la respuesta inmunitaria) y del músculo. A pesar de este hecho, un porcentaje significativo de neoplasias no son diagnosticadas en una primera evaluación, haciéndose clínicamente evidentes meses o años después del inicio de la miositis. Esta ineficacia en la detección precoz de estas neoplasias podría atribuirse, al menos en parte, a la falta de sensibilidad de las exploraciones convencionales para detectar tumores en fases incipientes de su desarrollo. En este sentido es necesario explorar la utilidad de nuevas técnicas como el FDG-PET/TC, cuyo uso en las MII se ha reportado hasta la fecha de forma anecdótica y que, sin embargo, ha demostrado una mayor sensibilidad que las exploraciones convencionales para detectar neoplasias ocultas en pacientes con síndromes neurológicos paraneoplásicos.

El clínico necesita, además, herramientas que le ayuden a determinar qué pacientes sin evidencia de malignidad tras un cribado inicial desarrollarán una neoplasia. Este aspecto es fundamental para realizar un seguimiento más exhaustivo de estos sujetos y poder diagnosticar la neoplasia en un estadio lo más precoz posible. De los potenciales predictores de malignidad clínicos y serológicos descritos hasta el momento en pacientes con DM y PM, el autoanticuerpo anti-p155(155/140) se ha

erigido en el más prometedor y el de mayor potencial aplicabilidad práctica. En pacientes adultos con DM, este anticuerpo parece mostrar una asociación significativa con las neoplasias, lo que podría convertirlo en una herramienta de gran utilidad en el estudio y seguimiento de este grupo de pacientes. A pesar de que los resultados son prometedores hay que ser todavía cautos en relación con la aplicabilidad de esta prueba. La mayoría de los estudios en los que se basa esta asociación se han realizado en series pequeñas de pacientes con DM. Además, no es descartable la existencia de potenciales diferencias de homogeneidad entre las series al proceder las mismas de poblaciones distintas, tanto en lo que respecta a aspectos genéticos como en relación a los diferentes patrones de distribución de neoplasia que pueden presentar. Además, antes de plantear la incorporación de este nuevo anticuerpo a la práctica clínica es necesario evaluar su validez y precisión en series más amplias de pacientes. El principal condicionante para este fin es la dificultad que supone para los investigadores reunir en un único estudio un número elevado de sujetos con DM. Para solventar el problema existe la posibilidad de explorar las propiedades de este anticuerpo utilizando herramientas estadísticas como el metanálisis, que permite aglutinar la información disponible en la bibliografía y realizar un análisis ponderado de la misma. Ante el escaso número de estudios publicados al respecto la incorporación de nuevas series a la bibliografía aumentaría el rendimiento de estas evaluaciones.

A la luz de lo expuesto, el objetivo global de la presente tesis doctoral es profundizar en el conocimiento de las miositis paraneoplásicas, prestando especial atención en la evaluación de las nuevas estrategias diagnósticas para el cribado y seguimiento del cáncer en estos pacientes.

5. OBJETIVOS

1. Estudiar la frecuencia de neoplasia en una cohorte histórica de pacientes con DM y PM atendidos en el Hospital Vall d'Hebron de Barcelona, y analizar sus características (tipo de neoplasia, momento de aparición y otros) y su posible relación con la miopatía.
2. Describir posibles factores de riesgo clínicos y/o serológicos asociados a neoplasia en esta cohorte.
3. Determinar la frecuencia del autoanticuerpo anti-p155 (anti-p155/140) en esta cohorte histórica y evaluar su asociación con las neoplasias.
4. Estudiar la utilidad del valor del autoanticuerpo anti-p155 (anti-p155/140) para el diagnóstico de miositis asociada a cáncer en pacientes con dermatomiositis mediante un metanálisis que recoja información de todos los estudios publicados sobre el tema hasta la fecha, incluyendo los resultados obtenidos en la presente investigación.
5. Determinar la utilidad del FDG-PET/TC en la evaluación inicial de neoplasia en pacientes con un diagnóstico reciente de DM o PM en relación con las técnicas de cribado convencionales.
6. Proponer una estrategia de evaluación de neoplasia en pacientes con miopatía inflamatoria tanto al inicio de la enfermedad como en el seguimiento.

III. MATERIAL, MÉTODOS Y RESULTADOS

El cuerpo de la investigación de esta tesis doctoral está formado por tres estudios independientes, diseñados para dar respuesta a los objetivos planteados. Estos estudios son los siguientes:

- Neoplasias y anticuerpo anti-p155 en una cohorte histórica de pacientes con dermatomiositis y polimiositis.
- Utilidad del anticuerpo anti-p155 como marcador diagnóstico de miositis paraneoplásica: revisión sistemática con metanálisis.
- Cribado de cáncer convencional frente a técnica combinada de tomografía por emisión de positrones y tomografía computarizada en las dermatomiositis y polimiositis.

A continuación se ofrece una descripción detallada de cada uno de los estudios. Para facilitar su lectura, en cada caso se exponen secuencialmente la metodología y resultados correspondientes.

Primer estudio

**NEOPLASIAS Y AUTOANTICUERPO ANTI-p155 EN UNA
COHORTE HISTÓRICA DE PACIENTES CON
DERMATOMIOSITIS Y POLIMIOSITIS**

6. NEOPLASIAS Y AUTOANTICUERPO ANTI-p155 EN UNA COHORTE HISTÓRICA DE PACIENTES CON DERMATOMIOSITIS Y POLIMIOSITIS

6.1. MATERIAL Y MÉTODOS

6.1.1. Pacientes

Se incluyeron en el estudio pacientes adultos (mayores de 18 años en el momento del inicio de los síntomas) afectados de DM o PM pertenecientes a una cohorte histórica de pacientes con miopatía inflamatoria atendidos en el Servicio de Medicina Interna–Enfermedades Autoinmunes del Hospital Universitario Vall d’Hebrón de Barcelona entre los años 1983 y 2007.

Los pacientes con DM y PM visitados y controlados regularmente en las consultas y áreas de hospitalización del Servicio de Medicina Interna–Enfermedades Autoinmunes del Hospital Vall d’Hebrón son evaluados sistemáticamente de forma exhaustiva, realizándose en cada caso una historia clínica estandarizada y una exploración física reglada buscando signos y síntomas específicos y/o asociados a la enfermedad, además de una serie de exploraciones complementarias encaminadas a conseguir una completa caracterización, diagnóstico y clasificación del proceso miopático que padecen. Una gran parte de esta información, incluyendo aspectos clínicos, demográficos, analíticos, terapéuticos y evolutivos, es codificada y registrada rutinariamente en una base de datos general de pacientes con DM/PM que se va actualizando en cada visita de seguimiento. Esta base de datos sirvió de referencia para

la búsqueda de pacientes para este estudio y de ella se obtuvo también la mayor parte de la información clínica requerida. Se realizó además una revisión exhaustiva del historial clínico de los pacientes para determinar la presencia o no de neoplasia.

Todos los pacientes incluidos en el estudio dieron su consentimiento para la utilización de muestras de su suero y datos clínicos con fines de investigación.

6.1.2. Diagnóstico de dermatomiositis y polimiositis

El diagnóstico de DM y PM se basó en los criterios de Bohan y Peter^{46,47} modificados en función de los hallazgos histopatológicos según lo propuesto por Dalakas¹⁶ como se expone a continuación. Los criterios de Bohan y Peter,^{46,47} que incluyen debilidad muscular proximal, elevación sérica de enzimas musculares, alteraciones electromiográficas compatibles con un patrón miopático inflamatorio, hallazgos histopatológicos característicos en la biopsia muscular y manifestaciones dermatológicas típicas en el caso de la DM, constituyeron la base del diagnóstico y permitieron la estratificación del mismo en las categorías *definitivo*, *probable* y *posible* según lo expuesto previamente en la introducción de esta tesis doctoral (ver página 41). En los casos en los que se disponía de información sobre el resultado de la biopsia muscular, ésta se utilizó como criterio preferente para la inclusión de cada uno de los pacientes en los grupos DM o PM. Así, para clasificar a un paciente en el grupo de las DM, la descripción de ciertos hallazgos histopatológicos considerados patognomónicos de este proceso prevaleció a la presencia o ausencia de lesiones dermatológicas típicas. Los hallazgos histopatológicos también fueron determinantes para identificar los pacientes con MCI^{51,212} (excluidos de la base de datos donde se realizó la búsqueda de pacientes) y diferenciarlos de aquellos con PM. Para el diagnóstico de las DM

amiopáticas se utilizaron los criterios de Sontheimer.¹⁸ Siguiendo los criterios clásicos de Bohan y Peter^{46,47} se incluyeron en el grupo “miositis asociadas a ETC” aquellos pacientes que cumplían a la vez criterios de DM o PM y de otra ETC (LES, síndrome de Sjögren, o esclerodermia en el caso de los pacientes de nuestra serie) de acuerdo con los criterios de clasificación estándar para cada una de estas enfermedades.²¹³⁻²¹⁵ Los pacientes con DM y PM fueron clasificados en el grupo de las DM/PM juveniles si la sintomatología se había iniciado antes de los 18 años.

Únicamente se incluyeron en el estudio pacientes con el diagnóstico de DM y PM *probable* o *definitiva*, según los citados criterios de Bohan y Peter^{46,47} y Sontheimer.¹⁸ Se excluyeron aquellos pacientes con miopatía inflamatoria que cumplían criterios de miositis asociada a ETC, MCI o DM/PM juvenil, entidades cuya relación con la enfermedad neoplásica no se ha demostrado de forma fehaciente en la literatura.^{11,60,158}

6.1.3. Criterios de clasificación de pacientes con una probable miopatía paraneoplásica.

6.1.3.1. Definición del concepto “miositis asociada a cáncer” en el estudio

Para el estudio de las posibles asociaciones entre cáncer y miopatía inflamatoria se utilizó, de acuerdo con los principales estudios sobre el tema, un criterio predominantemente temporal para seleccionar aquellos casos de neoplasia y miositis con una mayor probabilidad de guardar una relación real entre sí. Los pacientes con una supuesta miositis paraneoplásica se clasificaron dentro del grupo denominado “MAC” según la terminología y definición temporal establecida en la “clasificación modificada

de Bohan y Peter” propuesta por Troyanov et al. en 2005.⁴² De acuerdo con la misma se incluyeron en este grupo pacientes en los que los diagnósticos de neoplasia y de DM/PM se realizaron con una separación menor a los tres años. Se consideraron a ambos procesos “concurrentes” cuando esta separación no superó los 3 meses.

En aquellos pacientes en los que se detectaron dos o más neoplasias tan sólo se consideró en el estudio la neoplasia temporalmente más cercana al debut de la miopatía.

6.1.3.2. Cribado de neoplasia en los pacientes de la serie

Los pacientes de la serie fueron evaluados al inicio de la enfermedad de una forma similar para descartar la presencia de una neoplasia. Todas las evaluaciones incluyeron, como mínimo, una historia clínica y exploración física exhaustivas, una analítica general que incluía un hemograma y bioquímica básica, junto con la determinación de marcadores tumorales en la mayoría de pacientes (marcadores de cáncer de ovario en mujeres, PSA en varones y en ambos sexos marcadores tumorales de cáncer de colon, pulmón y estómago), una radiografía de tórax y otras pruebas de imagen, incluyendo una TC toracoabdominal y/o ecografía abdominal y una mamografía y ecografía vaginal en mujeres.

6.1.4. Variables clínicas y parámetros básicos de laboratorio estudiados

6.1.4.1. Variables clínicas

De cada uno de los pacientes se recogió información acerca de una serie de variables clínicas previamente definidas. En la selección de estas variables se tuvieron en cuenta

dos criterios fundamentales: 1) su posible relevancia, de forma que se primaban variables que se hubieran asociado previamente, tanto positiva como negativamente y preferentemente en más de un trabajo, a la presencia de neoplasia o del autoanticuerpo anti-p155 (155/140); y/o 2) que fueran variables ampliamente recogidas en las historias clínicas de la mayoría de pacientes del estudio garantizándose así su fácil identificación, registro y mejor evaluación estadística de sus asociaciones.

Para el estudio de posibles factores asociados a la MAC se seleccionaron finalmente 7 variables comunes para las DM y las PM, que fueron: el sexo, edad al diagnóstico de la miopatía, presencia de enfermedad intersticial pulmonar, disfagia, fenómeno de Raynaud, artritis y respuesta al tratamiento. Para las DM se añadieron 5 variables más relacionadas con lesiones dermatológicas específicas de la enfermedad: pápulas de Gottron, signo de la V, signo del chal, eritema en heliotropo y necrosis cutánea. Para el estudio de las asociaciones clínicas con el anti-p155 se eligieron las mismas variables a excepción de la disfagia y la respuesta al tratamiento (por no existir información en estudios previos).

La respuesta al tratamiento se codificó en “completa” (cuando se consiguió una recuperación total del paciente sin evidencia de enfermedad activa), “parcial” (cuando se evidenció una mejoría clínica aunque sin llegar a una respuesta completa) o “ausente” (sin evidencia de mejoría clínica).

6.1.4.2. Variables básicas de laboratorio

Dentro de los parámetros básicos de laboratorio el único que se recogió fue el pico máximo de CPK de cada paciente, al haberse relacionado en algunas series los valores elevados de esta enzima con una mayor frecuencia de neoplasia.^{181,189,209} El valor pico

de CPK se codificó de una forma cualitativa, clasificándose en tres grupos: bajo (<200 U/l), medio (200-1500 U/l) y alto (>1500 U/l).

Otros parámetros como la VSG, el recuento leucocitario, factores del complemento o valores de albúmina sérica entre otros, también asociados a neoplasia en otros trabajos, no se incluyeron en el análisis por considerarse parámetros más inespecíficos con una utilidad potencial menor para predecir neoplasia.

6.1.5. Determinación de autoanticuerpos específicos y asociados a miositis

Se recogió la información disponible en las historias clínicas de los pacientes incluidos acerca de la presencia de MSA y MAA. Las técnicas con las que fueron determinados estos anticuerpos se especifican a continuación. Para la detección de anticuerpos frente a los antígenos extraíbles del núcleo Ro, La, RNP y Sm se utilizaron técnicas rutinarias de ensayo de inmunoabsorción ligado a enzimas (ELISA) en el laboratorio de inmunología del Hospital Vall d'Hebron (cribado). La presencia de anticuerpos frente a los antígenos Ro52, Mi-2, SRP, PM-Scl, Jo-1, PL-7, PL-12 y Ku se documentó en una parte importante de los pacientes mediante técnicas de inmunoblotting por técnica comercial de EUROLINE, EUROINMMUN® AG Lübeck Alemania. La confirmación de estos resultados, la determinación de estos autoanticuerpos en el resto de casos y el cribado de la presencia de otras antisintasas diferentes a las citadas se llevó a cabo utilizando técnicas de inmunoprecipitación proteica e inmunoprecipitación de RNA, la mayoría de las cuales habían sido implementadas previamente al diseño de este estudio en el contexto de un trabajo descriptivo que incluyó pacientes de la misma serie publicado en 2006.⁶⁴

6.1.6. Estudio de la presencia del autoanticuerpo anti-p155

6.1.6.1. Obtención de muestras de suero de los pacientes

Las muestras de suero de los pacientes incluidos en el estudio se obtuvieron del “Banco de Suero y ADN” de pacientes con MII del servicio de Medicina Interna–Enfermedades Autoinmunes del Hospital Universitario Vall d’Hebron.

En este servicio, desde hace más de dos décadas, la obtención y almacenamiento de muestras de suero y ADN de todo paciente con un diagnóstico reciente de MII es una práctica habitual dentro de su evaluación inicial. La extracción de las muestras se realiza siempre previo consentimiento informado del paciente, bien en el momento del diagnóstico o, en su defecto, durante el seguimiento, fundamentalmente en las primeras semanas del mismo. Estas muestras son codificadas y almacenadas a -80°C para su posterior utilización con fines de investigación.

6.1.6.2. Descripción de la técnica de inmunoprecipitación de proteínas

Para determinar la posible presencia de un anticuerpo frente a proteínas de 155 kDa o 155/140 kDa se utilizó la técnica de inmunoprecipitación de proteínas descrita por Matter en 1982²¹⁶ con alguna modificación menor, empleando extractos antigénicos marcados radioactivamente en sus constituyentes proteicos. Esta técnica se implementó de forma prospectiva a partir del momento del diseño del estudio en los sueros almacenados de todos los pacientes seleccionados.

A continuación se describen los detalles de la técnica de inmunoprecipitación de proteínas.

Cultivo celular

Se cultivaron células HeLa en frascos de cultivo planos BD Falcon a concentración $2-4 \times 10^5$ cel/ml.

Marcado metabólico con ^{35}S -metionina-cisteína

Las células HeLa en crecimiento continuo fueron resuspendidas en un medio libre de los aminoácidos metionina y cisteína a la concentración $2-4 \times 10^5$ cel/ml. A este cultivo se añadieron posteriormente $4 \mu\text{Ci/ml}$ de estos aminoácidos en forma de complejo marcado ^{35}S -metionina-cisteína (de actividad específica $> 1000\text{Ci/mM}$, Amersham). El tiempo de marcado fue de 16-18 horas a 37°C en las condiciones de cultivo habituales.

Preparación del extracto.

Las células marcadas fueron lavadas con tampón TBS y resuspendidas en tampón NET-2 a la concentración aproximada de $2-4 \times 10^7$ cel/ml.

TBS (pH 7,4):	150 mM NaCl (Merck) 10 mM Tris-HCl (Merck)
NET-2 (pH 7,4):	50 mM Tris-HCl (Merck) 150 mM NaCl 0,05% Nonidet P-40 (Fluka)

Todos los tampones que se emplearon para la realización de esta técnica fueron preparados con reactivos de alta pureza y esterilizados en autoclave antes de su

utilización. También fue esterilizado en autoclave todo el material de vidrio y plástico empleado.

Se obtuvo un extracto proteico sometiendo a la suspensión celular a sonicación (sonicador Brawn) con tres pulsos de 40 segundos a 60W. Después de cada pulso, las células se mantuvieron en hielo durante 20 segundos. La suspensión sonicada se centrifugó a 10.000 revoluciones por minuto durante 20 minutos a 4°C (centrífuga Beckman modelo J-21) para separar el extracto del material insoluble.

El sobrenadante se incubó durante 2 horas en rotación continua a 4°C con un volumen 20 veces inferior al del extracto de Proteína A-Sefarosa CL 4B (Pharmacia) preincubada con suero humano normal y lavada con tampón IPP para eliminar inespecificidad. Transcurrido este tiempo el extracto se centrifugó durante 10 minutos a 2500 rpm, y el sobrenadante se traspasó a un nuevo tubo. Este sobrenadante fue la fuente del antígeno.

Preparación de las muestras para inmunoprecipitación

Inicialmente fue preparada una suspensión de Proteína A-Sepharosa a una concentración de 4mg/ml en tampón IPP.

IPP (pH 8):	500 mM NaCl
	10 mM Tris-HCl
	0,1% Nonidet P-40

Se dispusieron 500 µl de dicha suspensión junto a 10µl de los sueros de los pacientes a estudio en tubos eppendorf esterilizados en autoclave. La mezcla fue incubada durante toda la noche a 4°C agitándose por rotación. En este paso, las

moléculas IgG del suero se unieron a la Proteína A por su región Fc. Después de la incubación se centrifugaron los tubos y tras retirar el sobrenadante cuidadosamente, las partículas que ya contenían la fracción IgG del suero se lavaron 3 veces en tampón IPP. Estos lavados consistieron en la sedimentación de las muestras en microfuga por espacio de 10 segundos.

Cada tubo fue incubado con 100µl del extracto marcado por espacio de 2 horas a 4°C en rotación continua. Pasado este periodo, los precipitados Proteína A-Sepharosa que contenían los complejos antígeno-anticuerpo se lavaron tres veces con tampón IPP.

Después de los lavados las partículas que contenían los inmunocomplejos se resuspendieron en 60µl de tampón de muestra para la separación de los complejos anticuerpo-proteína de la Proteína A-Sepharosa

Tampón de muestra (pH 7):	62,5 mM Tris-HCl (Merck)
	2% SDS (Bio-Rad)
	5% de 2-mercaptoetanol (Merk)
	10% glicerol (98%, Merck)
	0,005% azul de bromofenol (Merck)

Para valorar el peso molecular de los constituyentes proteicos de la molécula antigénica, las proteínas del inmunoprecipitado se separaron en geles de poliacrilamida conteniendo sodio dodecil sulfato y pudieron detectarse mediante fluorografía.

Electroforesis en geles de poliacrilamida-sodio dodecil sulfato

Se basa en la técnica descrita por Laemmli en 1970.²¹⁷ El molde de electroforesis consistió en dos vidrios de la misma anchura (200 x 200 x 1 mm) y uno

de ellos dos centímetros más largo (Bio-Rad). Primero se introdujo el gel de resolución hasta 2,5 cm del borde superior del vidrio más corto. Según la concentración de acrilamida-bisacrilamida, las cantidades fueron las siguientes:

Solución madre acrilamida 30%:				
30 g acrilamida (Bio-Rad)				
0,8 g bisacrilamida (Bio-Rad)				
Agua bidestilada hasta 100 ml				
Gel de resolución acrilamida-bisacrilamida:				
	15%	12,5%	10%	7,5%
Solución madre acrilamida	15,0 ml	12,5 ml	10,0 ml	7,5 ml
Tris 1M pH 8.8	11,2 ml	11,2 ml	11,2 ml	11,2 ml
20% SDS	0,15 ml	0,15 ml	0,15 ml	0,15 ml
Agua bidestilada	3,7 ml	6,2 ml	8,7 ml	11,2 ml
100 µl de persulfato sódico al 10% y 20 µl de TEMED				

Una vez introducida, esta primera solución se depositó encima de la poli-acrilamida, procurando que no quedaran burbujas atrapadas y que no se mezclase con ella una fina capa de una solución de interfase. La composición era la misma que la del gel de resolución pero sin incluir acrilamida. Su finalidad era conseguir que la polimerización fuera adecuada y que la superficie del gel polimerizado quedara perfectamente plana y uniforme. Esta interfase fue retirada una vez que el gel de concentración polimerizó (1 hora).

A continuación se preparó el gel de concentración que rellenaría todo el espacio del molde (2,5 cm) dejando unos pocillos rectangulares para depositar las muestras.

Gel de concentración	1,67 ml solución acrilamida madre 30%
(5% de concentración final):	1,25 ml Tris 1M-HCl pH 6,8
	0,5% SDS 20%
	7,7 ml agua bidestilada

Una vez preparado, el gel polimerizado fue colocado en un soporte de metacrilato con dos cubetas. La cubeta superior, que contactaba con la parte superior del gel donde estaban los pocillos cargados con las muestras sumergidas en tampón de carrera 10X, se conectó al electrodo (-), mientras que la cubeta inferior que contactaba con la parte inferior del gel, también sumergida en el mismo tampón, se conectó con el electrodo (+). De esta forma la corriente eléctrica pasó a través del gel separando mediante electroforesis las proteínas de nuestro extracto.

Tampón de carrera (10X) (pH 8,3):	30,3 g Tris (Merck)
	144,2 g Glicina (Merck)
	10 g SDS (Bio-Rad)
	Agua bidestilada hasta 1000 ml.

Antes de ser aplicadas las muestras fueron calentadas a 95°C durante 5 minutos. El sistema se conectó a una fuente de electroforesis a 50 voltios, manteniéndose dicho voltaje hasta que la muestra, visualizada por el azul de bromofenol, penetró en el gel de resolución y entonces fue aumentado el voltaje a 100 voltios, sin que el amperaje superara en ningún momento los 30 miliamperios.

Fluorografía

Una vez finalizada la carrera electroforética el gel fue sumergido en una solución de fijación de proteínas durante 30 minutos.

Solución de fijación de proteínas:	350 ml de Metanol absoluto
	70ml de ácido acético glacial
	Agua bidestilada hasta 1000 ml

Pasado este tiempo el gel se sumergió de nuevo durante 30 minutos en la solución Amplify de Amersham, a continuación fueron secados sobre papel Whatman 3M en el secador Bio-Rad durante 30-60 minutos. Posteriormente sobre el gel seco se colocó un papel de celofán. Finalmente y trabajando en cámara oscura colocamos sobre el gel un film XRP-5 para autorradiografía (Kodak) y sobre éste una hoja de “intensify screen” (Dupont Cronex Lightning Plus A-I, Parker X Ray). Todo este bloque se introdujo en un chasis de radiografías y se dejó en un congelador a -80°C. El tiempo de exposición osciló entre las 24 horas y los 4 días.

Se consideraron positivos aquellos sueros en los que se detectó al menos una banda de 155 kDa, acompañada o no de una segunda banda de 140 kDa. El suero prototipo para la correcta identificación del anticuerpo anti-p155 fue cedido por el profesor Ira N. Targoff, de la Universidad de Oklahoma, USA.

6.1.7. Determinación HLA

De aquellos pacientes de los que se disponía muestra de ADN almacenada se realizó un estudio haplotípico con la determinación de HLA de segunda clase mediante técnicas de reacción en cadena de polimerasa con secuencia específica de oligonucleótidos usando kits comerciales (Tepnel Lifecodes, Stamford, CT) y la tecnología Luminex xMAP.

6.1.8. Análisis estadístico

Se realizó un análisis descriptivo de los datos demográficos y clínicos. Los datos cualitativos (sexo, respuesta al tratamiento, pico de creatin-kinasa, presencia de MAC, autoanticuerpo anti-p155, disfagia, enfermedad intersticial pulmonar, necrosis cutánea, pápulas de Gottron, signo de la V, signo del chal y eritema en heliotropo) se describieron mediante porcentajes. Los cuantitativos (edad al diagnóstico de la miopatía inflamatoria) con la media y el rango intercuartil. Se investigaron posibles factores asociados a la presencia de MAC y del anticuerpo anti-p155. El test exacto de Fisher o el test de ji cuadrado se usaron para analizar la relación entre la presencia de MAC o anti-p155 y las variables cuantitativas. El test de la U de Mann Whitney se utilizó para estudiar la relación con las variables cuantitativas. Para minimizar el efecto de múltiples comparaciones se utilizó la corrección de Holm. La fuerza de las asociaciones entre las variables se midió usando la odds ratio (OR) con el correspondiente IC 95%. Se calculó el valor predictivo positivo y valor predictivo negativo de la presencia del anticuerpo anti-p155 en los pacientes con MAC. Se consideraron significativos los valores de $p < 0,05$. Todos los análisis se realizaron usando el programa estadístico SPSS, versión 15.0 (SPSS, Chicago, IL).

6.2. RESULTADOS

6.2.1. Pacientes

Entre los años 1983 y 2007, de acuerdo con los datos extraídos de la base de datos de pacientes con DM y PM del servicio de Medicina Interna–Enfermedades Autoinmunes del Hospital Universitario Vall d’Hebrón de Barcelona, se visitaron un total de 106 pacientes que acabaron recibiendo estos diagnósticos. Tras aplicar los criterios de selección anteriormente expuestos, 85 pacientes, 20 con PM y 65 con DM, fueron incluidos en el estudio. De los 21 pacientes que fueron excluidos 6 estaban afectos de una DM/PM juvenil, mientras que 15 de ellos habían sido diagnosticados de un síndrome de superposición (miositis asociada a ETC).

De los 85 pacientes seleccionados, 80 cumplían criterios de DM/PM “definitiva” y 5 de DM/PM “probable” de acuerdo con los criterios de Bohan y Peter^{46,47} y Sontheimer¹⁸ aceptados como referencia en nuestro estudio. Únicamente en tres de los 85 pacientes seleccionados no se había realizado biopsia muscular, mientras que en otros 7 casos el resultado de la misma había sido “no concluyente”. En un paciente con un diagnóstico clínico inicial de PM, el hallazgo en la biopsia de alteraciones histopatológicas patognomónicas de las DM motivó su cambio de categoría diagnóstica.

6.2.2. Descripción de las principales características de la serie.

Frecuencia de miositis asociada a cáncer.

En la tabla 6 se resumen las principales características de la serie. Tanto en las DM como en las PM se observó un claro predominio de mujeres respecto a los hombres. La edad mediana (rango intercuartil) al diagnóstico de la miopatía fue de 55 (42-69) años para las DM y de 50 (38-60) para las PM.

En 24 (21 DM y 3 PM) de los 85 pacientes incluidos se diagnosticaron una o más neoplasias, registrándose únicamente aquellas temporalmente más cercanas al diagnóstico de la miopatía. Dieciséis de los casos (14 DM y 2 PM) se clasificaron dentro del grupo de las MAC de acuerdo con el criterio temporal aplicado en el estudio. Las características de los pacientes con neoplasia se muestran en la tabla 7.

En relación a la presencia de otras formas específicas de DM y PM, dos de los pacientes de la serie cumplían criterios para DM amiofálica, mientras que 12 en el caso de las DM y 8 en el caso de las PM presentaban un síndrome antisintetasa. De este último grupo tan sólo un paciente con DM y síndrome antisintetasa cumplía también criterios de inclusión en el grupo MAC.

El tiempo mediano de seguimiento de los pacientes en el caso de las DM fue de 4 años, con un rango intercuartil que osciló entre 1,9 y 7,2 años. En 27 de los pacientes con DM el tiempo de seguimiento fue menor a 3 años. En doce de ellos se diagnosticaron neoplasias que motivaron su clasificación dentro del grupo MAC. Los 15 restantes se incluyeron, para el análisis estadístico, dentro del grupo no-MAC, asumiéndose la posibilidad de cometer algún error de clasificación al no poderse descartar el desarrollo de una neoplasia antes de completar los 3 años de seguimiento.

En el caso de las PM 5 pacientes presentaron un seguimiento menor a 3 años. De ellos, un paciente cumplía criterios de MAC, incluyéndose el resto de pacientes, de la misma manera que en las DM, en el grupo no-MAC.

La mediana de seguimiento global (rango intercuartil) de los 19 pacientes incluidos en el grupo no-MAC con DM y PM y un tiempo de seguimiento menor de 3 años fue de 1,9 años (0,6-2,3).

Tabla 6. Principales características de la serie.

Características	MII (PM y DM)	DM	PM
Número de pacientes	85	65	20
Mujeres	64 (75,3%)*	51 (78,5%)*	13 (65%)*
Edad al diagnóstico (años)	54 (41,8 - 68)†	55 (42 - 69)†	50 (38 - 60)†
Tiempo de seguimiento (años)	4,3 (2 - 9)†	4 (1,9 - 7,2)†	8,2 (2,5 - 17,8)†
<i>Formas específicas de miopatía</i>			
DM amiopática	2 (2,6%)*	2 (3,1%)*	-
Síndrome antisintetasa	20 (23,5%)*	12 (18,5%)*‡	8 (40%)*
MAC	16 (18,8%)*	14 (21,5%)*‡	2 (10%)*

MII= Miopatía inflamatoria idiopática; PM= Polimiositis; DM= Dermatomiositis; MAC= Miositis asociada a cáncer.

* Número de pacientes (porcentaje)

† Mediana (Rango intercuartil)

‡ Un mismo paciente cumplía criterios de los dos grupos incluyéndose en ambas clasificaciones.

Tabla 7. Características de los pacientes con miositis y neoplasia

ID	Sexo	Tipo de miositis	Edad al diagnóstico miositis	Tipo de neoplasia	Tiempo entre miositis y cáncer (años)†	Otros anticuerpos detectados	Anti-p155	MAC
1	M	DM	68	OVARIO	Mismo tiempo	Ro52	Sí	Sí
2	M	DM	47	MAMA	1,16	-	Sí	Sí
3	H	DM	38	OVARIO	Mismo tiempo	-	Sí	Sí
4	M	DM	73	OVARIO	0,83	-	Sí	Sí
5	M	DM	42	MAMA	0,42	-	Sí	Sí
6	M	DM	73	CERVICAL	0,33	U1RNP	Sí	Sí
7	M	DM	63	GASTRICO	-0,67	U1RNP, Ro52	Sí	Sí
8	H	DM	71	MAMA	Mismo tiempo	-	Sí	Sí
9	M	DM	55	PULMÓN	0,67	-	Sí	Sí
10	H	DM	63	MAMA	-2,83	-	Sí	Sí
11	M	PM	60	PANCREAS	Mismo tiempo	-	No	Sí
12	M	DM	67	COLANGIOMIOMA	Mismo tiempo	-	No	Sí
13	M	DM	68	COLON	0,66	Mi-2	No	Sí
14	M	DM	60	PULMÓN	Mismo tiempo	U1RNP	No	Sí
15	H	DM	58	LINFOMA HODGKIN*	2,75	Jo-1	No	Sí
16	M	PM	79	COLON	1,67	Ro52	No	Sí
17	H	DM	73	VEJIGA URINARIA	3,75	-	Sí	No
18	H	DM	69	PENE	7,67	-	No	No
19	M	DM	48	MAMA	10,67	-	No	No
20	M	DM	26	LINFOMA NO HODGKIN*	7	Mi-2	No	No
21	M	DM	43	MAMA	-3,33	Mi-2, Ro52, La	No	No
22	H	DM	73	COLON	-7,67	Mi-2	No	No
23	M	PM	18	VEJIGA URINARIA	13	-	No	No
24	M	DM	65	COLON	6	Ro60, Sm	No	No

ID, número de identificación; M, Mujer; H, Hombre; DM, Dermatomiositis; PM, Polimiositis; MAC, Miositis asociada a cáncer.

* Linfomas asociados a virus de Epstein-Barr (PTLD-like)

† Tiempo entre miositis y cáncer = fecha diagnóstico miopatía – fecha diagnóstico cáncer (expresada en años). Se consideró que ambos procesos se diagnosticaron al “mismo tiempo” cuando el tiempo de separación entre los diagnósticos de la miopatía y el cáncer fue menor o igual a 3 meses.

6.2.3. Tipos y momento de presentación de las neoplasias en el grupo de las miositis asociadas a cáncer

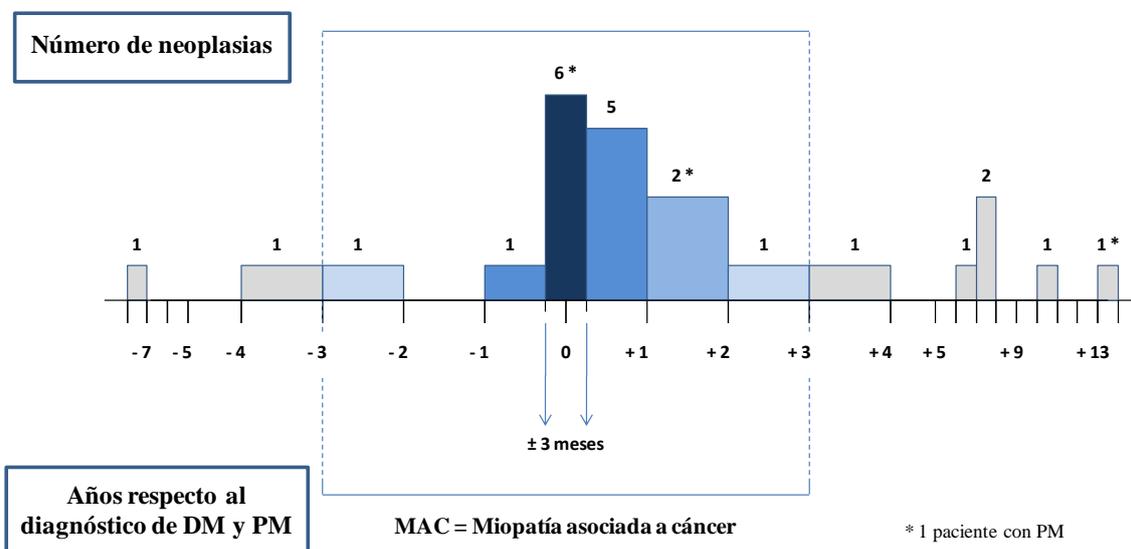
Los diferentes tipos de neoplasia diagnosticadas en los pacientes con MAC fueron los siguientes: mama (4), ovario (3), colon[‡] (2), pulmón (2), colangiocarcinoma (1), cérvix uterino (1), gástrico (1), linfoma (1) y páncreas[‡] (1). El adenocarcinoma (87,5%) fue el tipo histológico más frecuentemente registrado.

Dentro del grupo MAC, en 6 pacientes[‡] (37,5%) las neoplasias se diagnosticaron de forma concurrente a la miositis (durante los 3 meses previos o posteriores al diagnóstico de la DM/PM); en otros 6 (37,5%) durante el año previo o posterior (se excluyen los pacientes con diagnóstico concurrente); en 2[‡] (12,5%) entre el primer y el segundo año; y en los últimos 2 pacientes (12,5%) entre el segundo y el tercer año previo o posterior al diagnóstico de la miopatía. La neoplasia precedió al diagnóstico de miositis únicamente en 2 pacientes, con una diferencia temporal de 8 meses (caso 7) y de 34 meses (caso 10) respectivamente. Once de los 16 casos de MAC (68,75%) se diagnosticaron de forma concurrente o durante el primer año tras el diagnóstico de la miositis (Tabla 7).

En la Figura 1 se ofrece un resumen gráfico de la distribución de neoplasias en la cohorte en relación a su separación respecto al diagnóstico de la miositis.

[‡] Un paciente con PM.

Figura 1. Distribución temporal de neoplasias en la serie.



6.2.4. Neoplasias no incluidas en el grupo de las miositis asociadas a cáncer

Un total de ocho neoplasias se diagnosticaron en otros tantos pacientes (7 DM y 1 PM) sin aparente relación con la miopatía de acuerdo con el criterio de clasificación establecido. La distribución de las neoplasias fue la siguiente: mama (2), colon (2), vejiga urinaria[§] (2), pene (1) y linfoma (1). En dos de los casos la neoplasia se diagnosticó antes que la miopatía (casos 21 y 22 de tabla 7) mientras que en el resto el diagnóstico se realizó con posterioridad. El tiempo de separación mínimo y máximo entre el diagnóstico de miopatía y neoplasia (o viceversa) fue de 3,33 años y 13 años respectivamente.

[§] Un paciente con PM.

6.2.5. Características clínicas de los pacientes del grupo de las miositis asociadas a cáncer respecto al resto de la población de la serie.

Estudio de posibles factores clínicos asociados a neoplasia.

Se estudió la distribución de una serie de características clínicas y de laboratorio en los pacientes con MAC en relación con el resto de pacientes de la serie (grupo no-MAC) para determinar su posible asociación con las neoplasias. En el caso de las PM se recogieron las siguientes características: sexo, edad en el momento del diagnóstico de la miopatía, enfermedad intersticial pulmonar, fenómeno de Raynaud, artritis, disfagia, respuesta al tratamiento y pico de CPK. En el caso de las DM, a las anteriores variables se añadieron las lesiones dermatológicas siguientes: eritema en heliotropo, signo de Gottron, signo de la V y necrosis cutánea.

Polimiositis (n=20)

En la tabla 8 se presenta una descripción de la frecuencia de las distintas características estudiadas en los pacientes con PM. El escaso número de pacientes con MAC y PM impidió la realización de un análisis estadístico de dichos factores en este grupo.

Dermatomiositis (n=65)

En el grupo de las DM no se encontraron diferencias significativas en la distribución por sexos entre el grupo MAC y no-MAC (78,6% mujeres vs 78,4% mujeres respectivamente, $p=1$). De igual modo tampoco se encontraron diferencias cuando se analizó la media de edad en el momento de diagnóstico de la miopatía entre ambos grupos (60,4 vs 53,2 años, $p=1$). El signo del chal fue la única característica

clínica que presentó una asociación significativa con los pacientes con MAC respecto al resto (71,4% vs. 21,6%, p corregida=0,01). Se observó también una mayor frecuencia del signo de la V y el signo de Gottron en los pacientes con MAC y de enfermedad intersticial pulmonar en los del grupo no-MAC, aunque en ningún caso estas diferencias alcanzaron significación estadística. Tampoco se encontraron diferencias en el resto de características analizadas (Tabla 9).

Tabla 8. Características de los pacientes con polimiositis

Parámetros	No-MAC*	MAC*
Número de pacientes	18	2
Edad al diagnóstico de miositis	47,35†	60,5†
Sexo (mujer)	12	1
Enfermedad intersticial pulmonar	7	0
Fenómeno de Raynaud	4	0
Artritis	9	0
Disfagia	6	1
Respuesta al tratamiento		
Completa	11	2
Incompleta	6	0
Nula	1	0
Pico creatin-kinasa		
< 200	1	0
200 - 1500	7	0
> 1500	9	2
p155	1	0

MAC= Miositis asociada a cáncer.

*Número de pacientes.

†Mediana de edad.

Tabla 9. Características de los pacientes con dermatomiositis

Parámetros	MAC	no MAC	P	p corregida*
Número de pacientes	14	51		
Anti-p155	66,7%	8%	<0,0001	<0,001
Signo del chal	71,4%	21,6%	0,0009	0,01
Signo de la V	78,6%	47,1%	0,067	0,80
Enfermedad intersticial pulmonar	14,3%	37,3%	0,12	1
Edad al diagnóstico de miositis	60,4†	53,2†	0,20	1
Signo de Gottron	92,9%	76,5%	0,27	1
Artritis	42,9%	58,3%	0,37	1
Respuesta al tratamiento			0,62	1
Completa	50%	39,6%		
Incompleta	42,9%	43,7%		
Nula	7,1%	16,7%		
Pico creatin-kinasa			0,73	1
< 200	31,3%	25 %		
200 - 1500	31,3%	25 %		
> 1500	37,4%	50 %		
Eritema en heliotropo	78,6%	72,5%	0,75	1
Fenómeno de Raynaud	30,8%	38,3%	0,75	1
Disfagia	31,9%	46,7%	1	1
Sexo (mujer)	78,6%	78,4%	1	1
Necrosis cutánea	0%	6%	1	1

MAC= Miositis asociada a cáncer.

* Valores p corregidos según procedimiento de Holm para comparaciones múltiples.

† Media de edad (años)

6.2.6. Detección de autoanticuerpos anti-p155.

El estudio de inmunoprecipitación de proteínas realizado con los sueros de los 85 pacientes seleccionados evidenció la presencia de una banda proteica diferenciada de 155 kDa en 16 de los pacientes, 1 con PM y 15 con DM, similar a la presente en los sueros prototipo cedidos por el Dr. Ira Targoff (Figura 2). Únicamente en unos pocos casos pudo apreciarse, acompañando a la anterior, una banda muy débil de 140 kDa, hallazgo que en ningún momento se consideró significativo por tener esta banda una similar intensidad a la de otras bandas proteicas inespecíficas presentes en esos mismos sueros.

Estos hallazgos permitieron confirmar la presencia en los sueros de pacientes de nuestra cohorte del anticuerpo anti-p155.

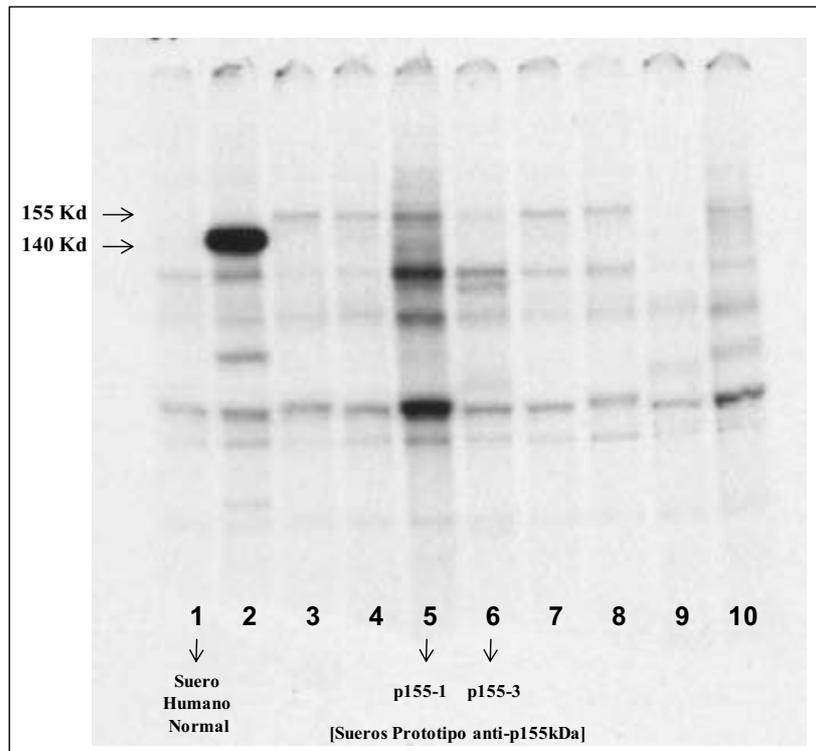


Figura 2. Inmunoprecipitación de proteínas con células HeLa donde se muestran algunos de los sueros de pacientes (líneas 3, 4, 7, 8 y 10) con el autoanticuerpo anti-p155. Los sueros prototipos cedidos por la Universidad de Oklahoma (Dr. Ira N. Targoff) aparecen en las posiciones 5 y 6. El suero p155-1 muestra una banda diferenciada de 155 kDa acompañada por una segunda banda más débil de 140 kDa (posiciones indicadas), mientras que el suero p155-3 muestra únicamente una banda de 155 kDa. En la línea 2 se observa un suero con un patrón de inmunoprecipitación no totalmente identificado que podría corresponderse con un NXP-2 (anti-MJ). La posición 1 está ocupada por una muestra de suero humano normal.

6.2.7. Relación entre anti-p155 y las miositis asociadas a cáncer.

Polimiositis

En el grupo de pacientes con PM el anti-p155 no se detectó en ninguno de los 2 pacientes con MAC ni tampoco en el paciente con neoplasia incluido en el grupo no-MAC. Nuevamente al haberse detectado el anti-p155 únicamente en un caso, añadido al escaso número de individuos y de neoplasias registradas en el grupo de las PM, no pudo realizarse en estos pacientes ningún estudio de asociación estadística.

Dermatomiositis

Entre los 65 pacientes con DM el autoanticuerpo anti-p155 se detectó en 10 de los 14 casos con MAC (71,4%) y únicamente en 5 de los 51 pacientes del grupo no-MAC (9,8%), siendo esta diferencia significativa, con una odds ratio de 23 (95% CI 5,2 - 101,2; $p < 0,001$).

Desde la perspectiva de los pacientes portadores del anticuerpo anti-p155 un 62,5% (10 de 15) de los mismos se clasificaron dentro del grupo de las MAC. De los 5 pacientes restantes (no-MAC) uno también había sido diagnosticado de una neoplasia, aunque 3,75 años después del debut de la miopatía (caso 17 de la tabla 7), no cumpliendo por tanto el criterio temporal de las MAC establecido en este estudio. Aunque ninguno de los otros cuatro pacientes tenía historia alguna de enfermedad tumoral, es destacable que en 2 de los casos el tiempo de seguimiento en el momento de cerrar el estudio era menor a 3 años (1,96 y 1,95 años respectivamente), por lo que no podía descartarse en ese momento un posible error de clasificación de estos pacientes (p.ej. en el caso de que en el año posterior desarrollaran una neoplasia).

Con los datos anteriores se calcularon los valores predictivos positivo y negativo de la presencia del anticuerpo anti-p155 para el diagnóstico de MAC en la serie (IC 95% entre paréntesis), siendo sus valores del 66,7% (42%-85%) y del 92% (81%-97%) respectivamente.

6.2.8. Asociación entre anti-p155 y otras características clínicas.

Al haberse descrito el anti-p155 de forma prácticamente exclusiva en pacientes con DM (un único paciente portador con PM), las posibles asociaciones clínicas de este anticuerpo se estudiaron únicamente en este grupo de pacientes. Las características analizadas fueron las siguientes: sexo, edad al diagnóstico de la miositis, enfermedad intersticial pulmonar, fenómeno de Raynaud, artritis, pico de CPK, signo del chal, signo de la V, signo de Gottron, eritema en heliotropo y necrosis cutánea.

No se encontraron diferencias significativas en relación a la distribución por sexo y edad al diagnóstico de DM entre los pacientes con y sin anti-p155. En contraste con los pacientes sin anti-p155, aquellos con el anticuerpo mostraban una mayor frecuencia de algunas lesiones cutáneas como el signo del chal y el signo de la V que, aunque resultaban significativas al compararlas individualmente, perdían esta significación al aplicar la corrección de Holm para comparaciones múltiples (71% vs. 22% y 80% vs. 46% respectivamente) (Tabla 10). Sí se evidenció una menor prevalencia significativa de enfermedad pulmonar intersticial en los pacientes con anti-p155 (0% vs. 42%, $p=0,01$). El resto de características analizadas no mostraron ninguna asociación con este anticuerpo.

No se detectó el anti-p155 en ningún paciente con DM amioipática ni con síndrome antisintetasa.

Tabla 10. Características clínicas y de laboratorio de pacientes con dermatomiositis y anti-p155

Parámetros	p155	no p155	<i>p</i>	<i>p</i> corregida*
Número de pacientes	15	50		
MAC	66.7%	8%	<0,0001	<0,001
Enfermedad intersticial pulmonar	0%	42%	0,001	0,01
Signo del chal	71,4%	21,6%	0,013	0,13
Signo de la V	80%	46%	0,037	0,33
Fenómeno de Raynaud	15,4%	42,6%	0,106	0,85
Pico creatin-kinasa			0,113	0,79
	< 200	21,4%	24,6%	
	200 – 1500	21,4%	33,8%	
	> 1500	57,2%	41,6%	
Artritis	40%	59,6%	0,238	1
Sexo (mujer)	80%	73,3%	0,721	1
Eritema en heliotropo	86,7%	70%	0,317	1
Signo de Gottron	92,9%	76,5%	0,268	1
Edad al diagnóstico de miositis	57,3†	54†	0,524	1
Necrosis cutánea	0%	6%	1	1

MAC= Miositis asociada a cáncer.

* Valores *p* corregidos según procedimiento de Holm para comparaciones múltiples.

† Media de edad (años).

6.2.9. Distribución de anticuerpos específicos y asociados a las miopatías inflamatorias. Relación con el anticuerpo anti-p155 y las miositis asociadas a cáncer.

Se estudió la frecuencia de MSA y MAA en los pacientes de la serie. En 31 de los 85 pacientes con PM/DM (36,5%; IC 95%: 26,3%-47,6%) se detectaron anticuerpos específicos. La distribución de MSA y MAA en cada uno de los grupos se describe a continuación y queda reflejada en las Tablas 11 y 12.

Polimiositis (n=20)

En 9 de los 20 pacientes con PM se detectaron MSA, siendo su distribución por orden de frecuencia la siguiente: anti-Jo-1 (4 pacientes), anti-PL-12 (1), anti-PL-7 (1), anti-EJ (1), anti-OJ (1) y anti-SRP (1) (Tabla 11). No se detectó ningún MSA en ninguno de los 2 pacientes incluidos en el grupo MAC.

En 7 pacientes se detectaron MAA frente a los antígenos (número de pacientes entre paréntesis) Ro60 (4), Ro52 (4) y UIRNP (1). Uno de los pacientes con MAC presentó el anticuerpo anti-Ro52.

No se detectó ninguno de los MSA ni MAA previamente mencionados en la única paciente con PM que presentó el anticuerpo anti-p155.

Dermatomiositis (n=65)

En el grupo de las DM se encontraron MSA en 22 pacientes (33,8%; IC 95%: 22,6%-46,7%). La distribución de estos anticuerpos fue la siguiente: en 10 pacientes se detectó en anticuerpo anti-Mi-2; en 9 el anticuerpo anti-Jo-1 y en 3 el anti-PL-7 (Tabla

12). Entre los pacientes con MAC se detectaron los MSA anti-Jo-1 y anti-Mi-2 de forma separada en dos pacientes (casos 13 y 15 respectivamente de la tabla 7).

En 24 pacientes se detectaron uno o más MAA, con la siguiente distribución: anti-U1RNP en 5 pacientes, anti-Ro60 en 10, anti-Ro52 en 13, anti-PM-Scl en 5. Cuatro de los pacientes del grupo MAC presentaron algún MAA (2 pacientes con anti-U1RNP, un paciente con anti-Ro52 y un paciente con una combinación de los anteriores).

Tabla 11. Anticuerpos específicos y asociados a miositis en pacientes con polimiositis.

	No MAC*	MAC*
	18	2
Anticuerpos específicos de miositis (MSA)		
Jo-1	4	0
PL-7	1	0
PL-12	1	0
EJ	1	0
OJ	1	0
KS	0	0
SRP	1	0
p155	1	0
Ningún MSA (sin incluir anti-p155)	9	2
Anticuerpos asociados a miositis (MAA)		
U1RNP	1	0
Ku	0	0
Ro 60	4	0
Ro 52	3	1
PM-Scl	0	0
Ningún MSA ni MAA (no incluye anti-p155)	6	1
Ningún MSA ni MAA (incluye anti-p155)	5	1

MAC= Miositis asociada a cáncer.

* Número de pacientes.

Tabla 12. Anticuerpos específicos y asociados a miositis en pacientes con dermatomiositis.

	No MAC*	MAC*
	51	14
Anticuerpos específicos de miositis (MSA)		
Jo-1	8	1
PL-7	3	0
PL-12	0	0
EJ	0	0
OJ	0	0
KS	0	0
Mi-2	9	1
SRP	0	0
p155	5	10
Ningún MSA (sin incluir anti-p155)	31	12
Anticuerpos asociados a miositis (MAA)		
U1RNP	2	3
Ku	0	0
Ro 60	10	0
Ro 52	11	2
PM-Scl	5	0
Ningún MSA ni MAA (no incluye anti-p155)	19	8
Ningún MSA ni MAA (incluye anti-p155)	15	1

MAC= Miositis asociada a cáncer.

* Número de pacientes.

6.2.9.1. *Relación de los MSA y MAA con el anticuerpo anti-p155*

No se detectó ningún MSA entre los 16 pacientes con el anticuerpo anti-p155. Por el contrario sí se identificaron algunos MAA en 3 pacientes portadores de este último anticuerpo: un paciente presentó el anticuerpo anti-U1RNP; otro presentó el anticuerpo anti-Ro52; y un tercer paciente la combinación de ambos.

6.2.9.2. *Capacidad diagnóstica de MAC de los MSA y MAA*

En los pacientes con DM se evaluó la utilidad de diferentes combinaciones de resultados de MSA y MAA para el diagnóstico de MAC mediante el cálculo de sus respectivos valores predictivos positivo y negativo.

Tomando como referencia un estudio previo¹⁹⁰ de similares características al aquí presentado se evaluó la utilidad de las siguientes estrategias para el diagnóstico de MAC:

- 1) No presentar ninguno de los MSA/MAA analizados.
- 2) No presentar ningún MSA/MAA o ser portador del anticuerpo anti-p155 (estrategia combinada).

En un primer momento se realizó esta evaluación incluyendo los mismos MSA y MAA utilizados en el estudio de Chinoy et al.¹⁹⁰ que sirvió de referencia. Estos autores consideraron en su trabajo únicamente los anticuerpos analizados de rutina en el laboratorio de su hospital, que incluían el MSA anti-Jo-1 y los MAA anti-U1RNP, anti-U5-RNP, anti-PM-Scl y anti-Ku. Teniendo en cuenta exclusivamente estos anticuerpos, el tener un resultado negativo para cualquiera de estos MSA/MAA en nuestra serie tuvo un valor predictivo positivo y negativo para el diagnóstico de MAC del 20% y del 78%

respectivamente. Con la estrategia combinada, consistente en no ser portador de los MSA/MAA anteriores o tener el anti-p155 se alcanzó un valor predictivo positivo del 23% y un valor predictivo negativo del 87%.

En un segundo análisis se incluyeron todos los MSA y MAA evaluados en nuestra población. Así, en el grupo de los MSA se incluyeron los anticuerpos antisintetasa anti-Jo-1 y anti-PL-7 (por ser los únicos que presentaron los pacientes con DM en nuestra serie), el anti-SRP y el anti-Mi-2. En el grupo de los MAA, se incluyeron el anti-PM-Scl, anti-Ku, Anti-U1RNP, anti-Ro52 y anti-Ro60. Con estos autoanticuerpos, el tener resultado negativo para cualquiera de los MSA/MAA resultó en un VPP y un VPN para el diagnóstico de MAC del 28% y del 84% respectivamente. La estrategia combinada aumentó estos valores hasta un VPP del 34% y un VPN del 91%.

En ninguno de los casos estas estrategias presentaron en nuestra serie unos valores predictivos superiores a la utilización aislada del anticuerpo anti-p155 (Tabla 13).

Tabla 13. Valor predictivo positivo y negativo de las distintas combinaciones de tests serológicos para el diagnóstico de miositis asociada a cáncer en pacientes con dermatomiositis.

Tests serológicos	VPP	VPN
Presencia de anti-p155	66,7%	92%
<i>Con los MSA/MAA evaluados por Chinoy et al.*</i>		
Ausencia de MSA/MAA	20%	78%
Estrategia combinada (Ausencia de MSA/MAA o presencia de anti-p155)	23%	87%
<i>Con los MSA/MAA evaluados en nuestra serie†</i>		
Ausencia de MSA/MAA	28°%	84%
Estrategia combinada (Ausencia de MSA/MAA o presencia de anti-p155)	34%	91%

VPP= Valor predictivo positivo; VPN= Valor predictivo negativo; MAC= Cáncer asociado a miositis. MSA= Anticuerpos específicos de miositis; MAA= Anticuerpos asociados a miositis

*Anticuerpos incluidos: MSA (anti-Jo-1); MAA (anti-PM-Scl, anti-Ku, anti-U1RNP).

†Anticuerpos incluidos: MSA (anti-Jo-1, anti-PL-7, anti-SRP, anti-Mi2); MAA (anti-PM-Scl, anti-Ku, anti-U1RNP, anti-Ro52, anti-Ro60)

6.2.10. Estudio de asociaciones haplotípicas del complejo mayor de histocompatibilidad de pacientes con el anticuerpo anti-p155

En 59 de los pacientes de la serie de los que se disponía de muestra de ADN almacenada se estudiaron los alelos del complejo mayor de histocompatibilidad de clase II HLA-DRB1 y DQA1. El alelo DQA1*0301 se detectó con una mayor frecuencia en los pacientes portadores del anticuerpo anti-p155 (16,7%) en relación a los no portadores (8,3%), aunque esta diferencia no alcanzó significación estadística. El análisis de los resultados evidenció además que ninguno de los pacientes con anti-p155 presentó el alelo DQA1*0102, en comparación con el 38% de los pacientes sin anti-p155 ($p=0,01$, $OR=15,7$).

Segundo estudio

**UTILIDAD DEL ANTICUERPO ANTI-p155 COMO
MARCADOR DIAGNÓSTICO DE MIOSITIS
PARANEOPLÁSICA: REVISIÓN SISTEMÁTICA CON
METANÁLISIS**

7. UTILIDAD DEL ANTICUERPO ANTI-p155 COMO MARCADOR DIAGNÓSTICO DE MIOSITIS PARANEOPLÁSICA: REVISIÓN SISTEMÁTICA CON METANÁLISIS

El objetivo final de este trabajo fue evaluar la capacidad del autoanticuerpo anti-p155(155/140) como test diagnóstico de MAC (miositis paraneoplásica) en pacientes adultos con DM. Se realizó inicialmente una revisión sistemática para identificar los estudios publicados que evaluaban la asociación del anti-p155(155/140) con las neoplasias en este grupo de pacientes, procediéndose posteriormente a un metanálisis de los datos de los estudios seleccionados.

Como previamente se ha expuesto, de acuerdo con el criterio ampliamente aceptado en la actualidad por la comunidad científica, se asumió la identidad común de los autoanticuerpos anti-p155 y anti-p155/140 en base a sus similares frecuencias y asociaciones clínicas.

7.1.MATERIAL Y MÉTODOS

7.1.1. Métodos de búsqueda para la identificación de los estudios.

Se realizó una búsqueda electrónica, sin restricción de lenguaje original de la publicación, en las bases bibliográficas MEDLINE,²¹⁸ EMBASE,²¹⁹ *Cochrane Plus Library*,²²⁰ *ISI Web of Knowledge*²²¹ y la *Biblioteca Virtual en Salud*²²² para todos los registros hasta abril de 2010. La búsqueda se realizó utilizando combinaciones de los siguientes términos: “dermatomyositis”, “inflammatory myopathy”, “myositis”,

“polymyositis” y variantes de “anti-p155 (anti-p155/140)”. La estrategia de búsqueda se adaptó a las peculiaridades de cada una de las bases bibliográficas (al final de esta sección se ofrece una descripción detallada de las estrategias de búsqueda utilizadas en cada caso en el apartado “Anexo 1”). Se realizó además una búsqueda manual que consistió en la revisión de la bibliografía incluida en los artículos seleccionados y en otros trabajos relevantes sobre el tema en busca de referencias adicionales.

7.1.2. Criterios de selección de los estudios

Se seleccionaron estudios con cualquier tipo de diseño y sin restricción de idioma, que cumplieran las siguientes características:

- Haber sido publicados
- Presentar datos originales (p.ej.: se descartaron revisiones)
- Incluir dentro de la población del estudio pacientes adultos (>18 años en el momento del diagnóstico) con DM o DM amiopática *probable* o *definitiva* según los criterios de clasificación de Bohan y Peter^{46,47} o Sontheimer.¹⁸
- Evaluar la presencia del anticuerpo anti-p155 o anti-p155/140 mediante técnicas de inmunoprecipitación de proteínas marcadas radioactivamente (independientemente del extracto antigénico utilizado).
- Recoger la presencia de neoplasias en los participantes del estudio (diagnosticadas de acuerdo con los criterios particulares de cada autor).

Se excluyeron del estudio aquellos trabajos que no aportaran suficiente información para la realización del metanálisis.

7.1.3. Evaluación y selección de artículos y recogida de datos

7.1.3.1. Selección de artículos

Dos investigadores valoraron de forma independiente los títulos y resúmenes de todas las referencias resultantes de las búsquedas anteriores, aplicando los criterios de selección mencionados para la identificación de los trabajos a revisar. Los resultados de ambos fueron posteriormente comparados. En caso de desacuerdo dos investigadores diferentes revisaron el título y el resumen de la referencia correspondiente, llegándose a un acuerdo de consenso entre todos los investigadores. Tras haberse seleccionado la bibliografía más relevante, los dos primeros investigadores realizaron una lectura completa e independiente de cada artículo, aplicándose nuevamente los criterios de selección establecidos para decidir su inclusión final en el estudio de metanálisis. Nuevamente las decisiones de ambos revisores fueron confrontadas y en los casos donde se evidenciaron discrepancias se procedió de la misma manera previamente descrita para alcanzar el consenso.

7.1.3.2. Extracción de la información más relevante de cada estudio

La información más relevante de cada uno de los estudios seleccionados fue recogida siguiendo un formulario estándar que incluía los siguientes ítems: diseño del estudio, criterios de inclusión de los participantes, número y características de los pacientes, tiempo de seguimiento, características y resultados del test para la detección del anticuerpo anti-p155(155/140) y el número y tipos de neoplasias reportados.

7.1.3.3. *Diagnóstico de neoplasia y definición de “miositis asociada a cáncer”*

Las estrategias de cribado, seguimiento y confirmación diagnóstica rutinarias de cada autor se consideraron el estándar de referencia para el diagnóstico de neoplasia.

En esta revisión, la MAC se definió de acuerdo con el criterio temporal establecido en la propuesta de Troyanov et al.⁴² en su “Clasificación modificada de Bohan y Peter”, según la cual la separación entre el diagnóstico de la miositis y el cáncer no debía ser superior a los 3 años.

7.1.4. Evaluación de la calidad

La calidad metodológica de los estudios se evaluó mediante la escala QUADAS²²³ (del inglés *Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies*), formada por 14 ítems que se exponen en la tabla 14. Estos 14 ítems valoran aspectos relativos al espectro de pacientes incluidos, el patrón de referencia seleccionado, y varios sesgos como el de progresión de la enfermedad y la paradoja del tratamiento, el de verificación parcial y diferencial, el de incorporación, la calidad de la descripción de pruebas diagnósticas realizadas, y el tratamiento dado a las retiradas del estudio y a los resultados indeterminados. Los 14 ítems se presentan en forma de un cuestionario con preguntas de respuesta “sí”, “no” o “no se sabe”, contemplándose la posibilidad de considerar algunas preguntas “no aplicables” en situaciones concretas.²²⁴ En relación con este último aspecto, y de acuerdo con las indicaciones establecidas en la “guía del usuario” de la escala QUADAS, los ítems 7 (“¿Eran la prueba de referencia y la prueba a estudio independientes entre sí?”) y 12 (“¿La información clínica disponible en la interpretación de los resultados de las pruebas es la misma que estará disponible cuando se use la

prueba en la práctica?”) fueron excluidos de la evaluación de la calidad por los motivos que se exponen a continuación: en el caso del ítem 7, se considera aplicable únicamente a aquellos estudios en los que la prueba de referencia es una combinación de exploraciones entre las cuales se incluye la prueba a estudio (en nuestro caso la determinación del anti-p155). Dado que este anticuerpo no ha sido usado previamente fuera del ámbito de la investigación, en ningún trabajo se da esta situación; el ítem 12, por su parte, no es aplicable en el caso de pruebas objetivas, como se considera la detección del anti-p155, en las que sus resultados no se ven influenciados por información clínica o demográfica que se posea del paciente.

La calidad metodológica de los artículos fue evaluada de forma independiente por dos revisores mediante la aplicación de los ítems de esta escala, comparándose posteriormente ambos resultados. En caso de discrepancia, otros dos revisores independientes examinaron la metodología del estudio y se llegó a un consenso entre todos los investigadores.

7.1.4.1. *Información adicional*

Con el objeto de clarificar o mejorar la calidad general de los datos de los estudios y completar la evaluación metodológica, se contactó con los autores de referencia de cada uno de los trabajos seleccionados solicitando información adicional sobre algunos aspectos no reflejados ni deducibles a partir del contenido del artículo. Dos de los autores contestaron a esta petición de información adicional. En relación a la serie propia las aclaraciones se realizaron directamente, procediéndose a una nueva revisión o actualización de los datos cuando fue necesario.

Tabla 14. Items incluidos en el cuestionario QUADAS.

1	¿Fue el espectro de pacientes representativo de los pacientes que recibirán la prueba en la práctica?
2	¿Se describieron con claridad los criterios de selección?
3	¿Es previsible que el patrón de referencia escogido clasifique correctamente el problema a estudio?
4	El período transcurrido entre la aplicación de la prueba a estudio y la prueba de referencia, ¿es lo suficientemente corto como para que sea razonable asumir que el problema a estudio no ha evolucionado en ese periodo?
5	¿Se verificó el diagnóstico usando una prueba de referencia en toda la muestra del estudio o en una submuestra aleatoria de la misma?
6	¿Se aplicó en los pacientes la misma prueba de referencia independientemente del resultado obtenido en la prueba evaluada?
7	¿Eran la prueba de referencia y la prueba a estudio independientes entre sí? (ningún elemento de la prueba a estudio formaba parte de la prueba de referencia)
8	La descripción de la utilización de la prueba evaluada ¿es suficiente para permitir su replicación?
9	La descripción de la utilización de la prueba de referencia ¿es suficiente para permitir su replicación?
10	¿Se interpretó la prueba evaluada sin conocer los resultados de la prueba de referencia?
11	¿Se interpretó la prueba de referencia sin conocer los resultados de la prueba evaluada?
12	La información clínica disponible en la interpretación de los resultados de las pruebas ¿es la misma que estará disponible cuando se use la prueba en la práctica?
13	¿Se informó de los resultados no interpretables o no concluyentes?
14	¿Se explicaron las pérdidas o retiradas del estudio?

7.1.5. Análisis estadístico

La sensibilidad y especificidad global de la prueba a estudio se calculó mediante un modelo bivariante descrito por Reitsma et al.²²⁵. Usando los valores de estos parámetros se calcularon la odds ratio diagnóstica, los cocientes de probabilidad positivo y negativo, los valores predictivos positivo y negativo y la curva ROC (del inglés Receiver Operating Characteristic) resumen. Todos los estadísticos se expresaron con un IC 95%. La heterogeneidad estadística de los estudios se evaluó mediante el cálculo del índice I^2 con su IC 95%.

Los posibles sesgos de publicación o relacionados con la presencia de muestras pequeñas se evaluaron mediante una regresión de la inversa de la raíz cuadrada del tamaño muestral efectivo sobre la transformación logarítmica de la odds ratio diagnóstica, según el método propuesto por Deeks *et al.*²²⁶ La presencia de un coeficiente de regresión con un valor $p < 0,1$ se consideró indicador de posibles sesgos.

Se realizó un análisis de sensibilidad para evaluar posibles cambios en los resultados al repetir el metanálisis tras la exclusión secuencial de los estudios de forma individual y conjunta en función de su país de origen.

Todos los análisis estadísticos se realizaron usando el programa Stata/SE 10.1 para Windows²²⁷ con sus comandos *midas*²²⁸ y *metandi*.²²⁹

7.1.6. Apéndice 1: Términos de búsqueda

- **Términos de búsqueda en Biblioteca Virtual en Salud:**

(mioopat* or miositis) and (155 or 140)

- **Términos de búsqueda en Cochrane Plus:**

#1 (155) OR (P155)

#2 (ANTI) OR (ANTI-)

#3 #1 AND #2

#4 (DERMATOMYOSITIS) OR (MYOSITIS) OR (POLYMYOSITIS)

#5 (INFLAMMATORY) AND (MYOPATHY)

#6 #4 OR #5

#7 #3 AND #6

- **Términos de búsqueda en EMBASE:**

#1 155

#2 p155

#3 anti

#4 anti-

#5 #1 OR #2

#6 #3 OR #4

#7 #5 AND #6

#8 #1 OR #2 OR #7

#9 'dermatomyositis'/exp OR dermatomyositis

#10 inflammatory

#11 'myopathy'/exp OR myopathy

#12 #10 AND #11

#13 'myositis'/exp OR myositis

#14 'polymyositis'/exp OR polymyositis

#15 #9 OR #12 OR #13 OR #14

#16 #8 AND #15

#17 #8 AND #15 [embase]/lim

▪ **Términos de búsqueda en PubMed:**

#1 155

#2 155*

#3 anti-155

#4 anti-155*

#5 anti-p155

#6 anti-p155*

#7 p155

#8 p155*

#9 #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8

#10 dermatomyositis

#11 myositis

#12 polymyositis

#13 inflammatory

#14 myopathy

#15 #13 AND #14

#16 #10 OR #11 OR #12 OR #15

#17 #9 AND #16

▪ **Términos de búsqueda en la ISI Web of Knowledge:**

#1 Topic=(155) OR Topic=(155*) OR Topic=(p155) OR Topic=(p155*)

#2 Topic=(anti) OR Topic=(anti-)

#3 #2 AND #1

#4 #3 OR #1

#5 Topic=(dermatomyositis) OR Topic=(myositis) OR Topic=(polymyositis)

#6 Topic=(inflammatory) AND Topic=(myopathy)

#7 #6 OR #5

#8 #7 AND #4

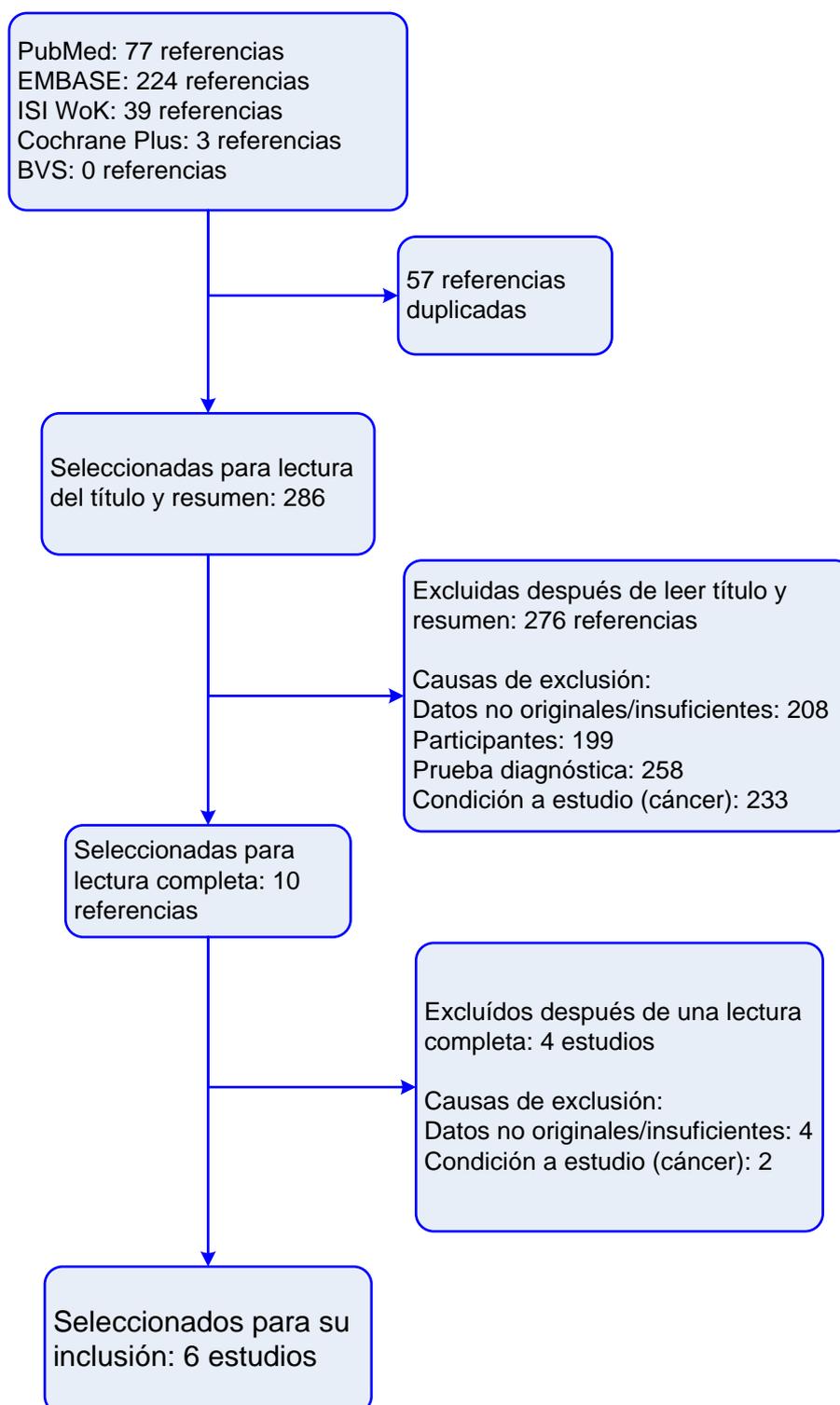
7.2. RESULTADOS

7.2.1. Resultados de la búsqueda

La búsqueda electrónica en las bases bibliográficas permitió identificar un total de 343 referencias, 57 de las cuales se encontraban duplicadas. La búsqueda bibliográfica manual de publicaciones relevantes no añadió ninguna referencia adicional. Tras realizar una lectura del título y el resumen de cada referencia, aplicando los criterios de selección previamente expuestos, se seleccionaron 10 trabajos para proceder a su lectura completa. Finalmente, 6 estudios^{190,195,196,199,200,230} que recogían un total de 312 pacientes adultos con DM fueron incluidos en la revisión sistemática, siendo uno de ellos el publicado por el presente autor recogiendo los resultados de la cohorte expuesta en esta tesis doctoral (Figura 3).

El número de pacientes aportado por cada estudio aparece detallado en la tabla 16. En el trabajo de Kaji et al.¹⁹⁶ la información adicional aportada por los autores permitió delimitar en 49 el número de pacientes adultos con DM, aspecto no aclarado en el artículo original donde se describe una cohorte de 52 pacientes que incluye indistintamente pacientes adultos con DM y otros con DM juvenil.

Figura 3. Diagrama de flujo del proceso de selección de artículos



7.2.2. Características de los estudios incluidos

Los 6 trabajos seleccionados eran estudios de cohortes. Todos ellos incluían pacientes diagnosticados con posterioridad al año 1980, siendo la media global del número de pacientes de los estudios de 45,5 (rango: 20-103). La media de seguimiento (en los 3 estudios en los que se informó) osciló entre los 3 y los 4,5 años. En el global de los 312 pacientes se diagnosticaron un total de 55 neoplasias (en 53 pacientes) que cumplían el criterio de MAC. El número máximo de pacientes con MAC descrito en un único estudio fue de 15.¹⁹⁰

Todas las neoplasias incluidas fueron diagnosticadas en un periodo menor a los 3 años respecto al diagnóstico de DM de acuerdo con el criterio temporal establecido para el grupo MAC en la metodología del metanálisis. Es destacable, no obstante, que únicamente en 3 de los estudios el concepto de MAC había sido claramente definido por los autores: dos de estos trabajos^{190,230} utilizaron el criterio temporal de Troyanov et al.⁴² referido anteriormente; el tercer estudio,¹⁹⁵ de acuerdo con la propuesta de Love *et al.*,⁷ utilizó un criterio más restrictivo, considerando paraneoplásicas únicamente aquellas DM en las que el diagnóstico de neoplasia se había realizado con un intervalo menor a un año respecto al diagnóstico de miositis. En dos de los trabajos en los que no se incluía una definición previa de MAC, el texto aportaba información clara respecto al momento del diagnóstico de las neoplasias. Así, en uno de los estudios,²⁰⁰ en el que se describían únicamente 3 pacientes con cáncer, se refería un diagnóstico concurrente con la DM en todos los casos; mientras que en el segundo de ellos,¹⁹⁹ donde se describían 5 pacientes con cáncer, la media del tiempo de separación entre el diagnóstico de neoplasia y el de DM fue de 2,2 semanas con una desviación estándar de 6,5 semanas. Únicamente un trabajo¹⁹⁶ no aportaba en su contenido información completa a este

respecto, describiendo la coincidencia del diagnóstico de neoplasia y DM sólo en 5 de los 10 casos referidos. Finalmente, la información adicional aportada por los autores, que respondieron a nuestra solicitud, confirmó que las cinco neoplasias restantes también habían sido diagnosticadas en un periodo menor a los 3 años respecto a la DM.

Uno de los principales objetivos en la recogida de los datos fue minimizar las potenciales pérdidas de diagnósticos de MAC en los diferentes estudios. Éstas se relacionaban principalmente con la existencia de tiempos de seguimiento de pacientes sin neoplasia por debajo de los 3 años necesarios para clasificar definitivamente a un paciente dentro del grupo no-MAC y, en uno de los trabajos,¹⁹⁵ con la adopción de un criterio temporal de MAC más restrictivo que el de nuestro estudio (de un año), que habría excluido de este grupo a pacientes con neoplasias diagnosticadas en el segundo o tercer año. Tras solicitar información adicional a los autores tan sólo pudimos aclarar esta cuestión en dos de los trabajos (el publicado por Kaji et al.¹⁹⁶ y el correspondiente a nuestra serie), confirmándose en ambos, tras la revisión de las historias clínicas de los pacientes sin neoplasia descritos, que ninguno de ellos había presentado una neoplasia una vez completado un seguimiento mínimo de 3 años.

En la tabla 15 se realiza una descripción de los tipos de neoplasia reportados en los distintos estudios en función de la presencia del anticuerpo anti-p155 (155/140). Nuevamente parte de la información de esta tabla procede de los datos adicionales aportados por alguno de los autores y no está presente en el artículo original. En dos de los pacientes se detectaron en el momento del diagnóstico de la DM dos neoplasias sincrónicas, sin ser posible determinar cuál de ellas estaba en relación directa con el desarrollo de la miositis.

En el total de la cohorte se describieron 66 pacientes portadores del anticuerpo anti-p155 (o anti-p155/140). En cuatro de los trabajos^{190,196,199,200} se utilizó la línea celular de leucemia mieloide crónica humana K562 como fuente antigénica en la técnica de inmunoprecipitación de proteínas. En todos ellos los pacientes positivos precipitaron un doblete proteico de 155 y 140 kDa (anti-p155/140). En uno de los dos estudios restantes²³⁰ se utilizaron exclusivamente extractos de la línea celular HeLa derivada de un carcinoma de cuello uterino como fuente antigénica, describiéndose en los pacientes portadores la inmunoprecipitación de una única banda de 155 kDa (anti-p155). Finalmente, un estudio¹⁹⁵ utilizó indistintamente ambas líneas celulares (K562 y HeLa) como fuente antigénica para la inmunoprecipitación, describiendo en algunos pacientes la precipitación de una banda claramente diferenciada de 155 kDa acompañada con frecuencia (pero no en todos los casos) de una banda más débil de 140 kDa (anti-p155 y anti-p155/140).

Analizando todos los estudios, en 37 de los de los 53 pacientes con MAC se detectó una banda de 155 kDa o de 155/140 kDa compatible con la presencia de un anticuerpo frente a estas proteínas.

Tabla 15. Tipos de neoplasia en pacientes con dermatomiositis asociada a cáncer respecto a la positividad para el anti-p155

<u>Tipo de neoplasia</u>	CON anti-p155						SIN anti-p155					
	Tar ¹⁹⁵	Kaj ¹⁹⁶	Chi ¹⁹⁰	Gun ¹⁹⁹	Fuj ²⁰⁰	Tra ²³⁰	Tar ¹⁹⁵	Kaj ¹⁹⁶	Chi ¹⁹⁰	Gun ¹⁹⁹	Fuj ²⁰⁰	Tra ²³⁰
<i>Pulmón</i>		1			2	1		2	1			1
<i>Gástrico</i>		2			1*	1						
<i>Mama</i>		1	3			4			1			
<i>Vesícula biliar</i>		1										
<i>Timoma maligno</i>								1				
<i>Faringe</i>								1				
<i>Renal</i>								1				
<i>Linfoma</i>			1						2			1
<i>Ovario</i>			1		1	3			1			
<i>Colon/ciego</i>					2*				2			1
<i>Utero/cérvix</i>			1			1						
<i>Esofago</i>			1									
<i>Vejiga</i>			1						1			
<i>Próstata</i>					1*							
<i>Colangiocarcinoma</i>												1

*En dos de los pacientes se produjo el diagnóstico de dos neoplasias sincrónicas: en un caso se diagnosticó una neoplasia gástrica (adenocarcinoma) y una de colon (adenocarcinoma) y en el otro una neoplasia de colon (adenocarcinoma) y una prostática (adenocarcinoma).

**Los trabajos de Targoff et al.¹⁹⁵ y Gunawardena et al.¹⁹⁹ no aportan datos de los tipos de neoplasias diagnosticadas.

7.2.3. Valoración de la calidad metodológica

Cuatro de los ítems del cuestionario QUADAS fueron positivos en todos los estudios: el ítem 1 (representatividad de la muestra), el 4 (periodo suficientemente corto entre la aplicación de la prueba a estudio y la prueba de referencia), el 8 (descripción detallada de la prueba evaluada), y el 13 (descripción de resultados no interpretables o no concluyentes). Inicialmente todos los estudios obtuvieron una mala puntuación en el ítem 9 dado que en ninguno de los artículos se aportaba información suficiente sobre la monitorización clínica rutinaria de los pacientes; esta puntuación mejoró en tres de los trabajos^{190,196,230} después de la información aportada por los diferentes autores. Finalmente, dos estudios consiguieron una valoración positiva en todos los ítems del cuestionario QUADAS, mientras que otros dos no obtuvieron una valoración positiva en la mayoría de sus ítems dada la falta de información aportada.

La tabla 17 muestra resumidos los resultados de la valoración de la calidad de los estudios incluidos en el metanálisis. En las tablas 18 a 23 se ofrece información detallada individualizada donde se especifican los motivos en los que se ha basado la calificación de cada ítem.

7.2.4. Resultados del metanálisis

Los resultados y medidas diagnósticas del anti-p155 en relación a las MAC se describen en la tabla 24 y en las figuras 4 a 10. La sensibilidad de esta prueba en cada uno de los trabajos varió entre un 50 y un 100%, siendo la sensibilidad global estimada del 78% (IC 95%: 45-94), con una importante heterogeneidad entre los estudios incluidos ($I^2 = 49,32$; IC 95%: 2,51-96,14) (Figura 4). Los valores de especificidad variaron entre el

79% y el 100%, siendo la especificidad global estimada del 89% (IC95%: 82-93), evidenciándose también una sustancial heterogeneidad entre los estudios ($I^2 = 44,21\%$; IC 95%: 0-96,06) (Figura 5).

Los valores del cociente de probabilidad positivo oscilaron entre 4,27 y 47,67, con una cociente de probabilidad positivo global estimado de 6,79 (IC 95%: 4,11-11,23), sin observarse heterogeneidad ($I^2 = 1\%$; IC 95%: 0-100) (Figura 6). Los valores individuales del cociente de probabilidad negativo oscilaron entre 0,08 y 0,53, obteniéndose un valor global de 0,25 (IC 95%: 0,08–0,76) con una $I^2 = 27,15\%$ (IC 95%: 0-91,31) (Figura 7).

Los valores individuales de la odds ratio diagnóstica tuvieron un amplio rango de variabilidad, entre 8 y 561, siendo la odds ratio diagnóstica global de 27,26 (IC 95%: 6,59-112,82) y su heterogeneidad alta ($I^2=81,51\%$; IC 95%: 67,45-95,56) (Figura 8).

El área bajo la curva ROC resumen fue de 0,91 (IC 95%: 0,88-0,93) (Figura 9). De acuerdo con estos resultados y tomando la prevalencia global de MAC de la serie, del 17%, como la probabilidad pre-test de padecer MAC, los valores predictivos positivo y negativo del anti-p155 en el global de la cohorte fueron del 58% y 95% respectivamente (Figura 10).

No se encontraron evidencias de posibles sesgos de publicación ni relacionados con el escaso tamaño de los estudios al no resultar el coeficiente de regresión estadísticamente significativo ($p= 0,15$).

Tabla 16. Características de los estudios incluidos

Estudio	Diseño del estudio	Número de pacientes incluidos	adultos	Criterios definidos de MAC	Test pronóstico (tipo de anticuerpo, extracto antigénico utilizado en la inmunoprecipitación de proteínas y resultados)
Primer autor (año de publicación)	Criterios de inclusión	Tipos de neoplasia			
Targoff (2006)¹⁹⁵	Estudio de cohortes. Pacientes adultos diagnosticados de DM probable o definitiva según criterios de Bohan y Peter entre 1997 y 2000.	45 pacientes. Media o mediana de seguimiento no detallada.		MAC definida de acuerdo con la clasificación de Love et al. ⁹¹ (MAC = cancer diagnosticado con un periodo < 1 año). 6 pacientes diagnosticados (no detallado el tipo de neoplasia)	Anti-p155 y anti-p155/140. Inmunoprecipitación de proteínas con línea celular K562 de LMC humana. 14 pacientes con anti-p155 (6 con cáncer)
Kaji (2007)¹⁹⁶	Estudio de cohortes. Pacientes adultos diagnosticados de DM probable o definitiva según criterios de Bohan y Peter o Sontheimer entre 1995 y 2005.	49 pacientes. Media o mediana de seguimiento no detallada. (un 58% con seguimiento mayor a 2 años)		Neoplasias (no criterios de MAC). 10 pacientes diagnosticados [gástrico (2), pulmón (3), mama (1), vesícula biliar (1), faringe (1), timoma maligno (1), renal (1)]	Anti p-155/140. Inmunoprecipitación de proteínas con línea celular K562 de LMC humana. 7 pacientes con anti-p155/140 (5 con cáncer).
Chinoy (2007)¹⁹⁰	Estudio de cohortes. Pacientes adultos diagnosticados de DM probable o definitiva según criterios de Bohan y Peter, entre 1999 y 2004.	103 pacientes. Media tiempo de seguimiento: 3 años (un 90% con seguimiento mayor a 3 años)		MAC definida de acuerdo con el criterio temporal establecido por Troyanov et al. en su "Clasificación modificada de Bohan y Peter". ⁴² 15 pacientes diagnosticados [mama (4), linfoma (3), ovario (2), vejiga (2), colon (1), ciego (1), útero (1), esófago (1)]	Anti-p155/140. Inmunoprecipitación de proteínas con línea celular K562 de LMC humana. 19 pacientes con anti-p155/140 (8 con cáncer)
Gunawardena (2008)¹⁹⁹	Estudio de cohortes. Pacientes adultos diagnosticados de DM probable o definitiva según criterios de Bohan y Peter. Fecha de inclusión no detallada.	20 pacientes. Media o mediana de seguimiento no detallada.		Neoplasias, diagnosticadas "poco tiempo después" del diagnóstico de DM (criterios de MAC no establecidos). 3 pacientes diagnosticados (tipo de neoplasia no detallada).	Anti-p155/140. Inmunoprecipitación de proteínas con línea celular K562 de LMC humana. 6 pacientes con anti-p155/140 (3 con cáncer)
Fujikawa (2009)²⁰⁰	Estudio de cohortes. Pacientes adultos diagnosticados de DM probable o definitiva según criterios de Bohan y Peter o Sontheimer entre 1999 y 2007.	30 pacientes. Media tiempo de seguimiento: 4,5 años (DS: 2,6)		Neoplasias (sin criterio de MAC). Todas las neoplasias diagnosticadas simultáneamente o en los primeros 3 meses tras el debut de la DM. 5 pacientes diagnosticados [pulmón (2), ovario (1), gástrico y colon (1), próstata y colon (1)]	Anti-p155/140. Inmunoprecipitación de proteínas con línea celular K562 de LMC humana. 5 pacientes con anti-p155/140 (5 con cáncer)
Trallero-Araguás²⁰⁰ (2010)	Estudio de cohortes. Pacientes adultos diagnosticados de DM probable o definitiva según criterios de Bohan y Peter o Sontheimer entre 1983 y 2007.	65 pacientes. Media tiempo de seguimiento: 4 años (Rango intercuartil: 1,9-7,2) (Un 77% con seguimiento mayor de 3 años)		MAC definida de acuerdo con el criterio temporal establecido por Troyanov et al. en su "Clasificación modificada de Bohan y Peter". ⁴² 14 pacientes con MAC (mama (4), ovario (3), pulmón (2), colon (1), colangiocarcinoma (1), cérvix (1), gástrico (1), linfoma (1)).	Anti-p155. Inmunoprecipitación de proteínas con células HeLa de carcinoma cervical uterino. 15 pacientes con anti-p155 (10 con cáncer).

DM=Dermatomiositis; DS=Desviación estándar; LMC=Leucemia mieloide crónica; MAC=Miositis asociada a cáncer.

Tabla 17. Resumen resultados de la valoración de la calidad usando el cuestionario QUADAS (ítems 7 y 12 excluidos)

Targoff¹⁹⁵ 2006 Kaji¹⁹⁶ 2007 Chinoy¹⁹⁰ 2007 Gunawardena¹⁹⁹ 2008 Fujikawa²⁰⁰ 2009 Trallero²³⁰ 2010

1. ¿Fue el espectro de pacientes representativo de los que recibirán la prueba en la práctica?	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ
2. ¿Se describieron con claridad los criterios de selección?	NO	SÍ	NO SE SABE	NO	SÍ	SÍ
3. ¿Es previsible que el patrón de referencia escogido clasifique correctamente el problema a estudio?	NO SE SABE	SÍ	NO SE SABE	NO SE SABE	SÍ	SÍ
4. El período transcurrido entre la aplicación de la prueba a estudio y la prueba de referencia ¿es lo suficientemente corto como para asumir que el problema a estudio no ha evolucionado en ese período?	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ
5. ¿Se verificó el diagnóstico usando una prueba de referencia en toda la muestra del estudio o en una submuestra aleatoria de la misma? (Sesgo de verificación parcial)	NO SE SABE	SÍ	SÍ	NO SE SABE	SÍ	SÍ
6. ¿Se aplicó en los pacientes la misma prueba de referencia independientemente del resultado obtenido en la prueba evaluada? (Sesgo de verificación diferencial)	NO SE SABE	SÍ	SÍ	NO SE SABE	SÍ	SÍ
8. La descripción de la prueba evaluada ¿es suficiente para permitir su replicación?	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ
9. La descripción de la prueba de referencia ¿es suficiente para permitir su replicación?	NO	SÍ	SÍ	NO	NO SE SABE	SÍ
10. ¿Se interpretó la prueba evaluada sin conocer los resultados de la prueba de referencia?	NO SE SABE	SÍ	SÍ	NO SE SABE	SÍ	SÍ
11. ¿Se interpretó la prueba de referencia sin conocer los resultados de la prueba evaluada?	NO SE SABE	SÍ	SÍ	NO SE SABE	NO SE SABE	SÍ
13. ¿Se informó de los resultados no interpretables o no concluyentes?	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ
14. ¿Se explicaron las pérdidas y retiradas del estudio?	NO	SÍ	SÍ	NO	SÍ	SÍ

Tabla 18. Evaluación calidad con el cuestionario QUADAS: Estudio realizado por Targoff et al.¹⁹⁵ (2006).

ITEMS CUESTIONARIO QUADAS		CITAS	Comentarios
1.	¿Fue el espectro de pacientes representativo de los que recibirán la prueba en la práctica?	SÍ	"Two hundred twenty-eight patients with IIM who met Bohan and Peter criteria for probable or definite DM or PM"
2.	¿Se describieron con claridad los criterios de selección?	NO	"Two hundred twenty-eight patients with IIM who met Bohan and Peter criteria for probable or definite DM or PM (11,12) were research subjects at the National Institutes of Health (NIH) or at the Center for Biologics Evaluation and Research at the Food and Drug Administration, as part of institutional review board-approved protocols."
3.	¿Es previsible que el patrón de referencia escogido clasifique correctamente el problema a estudio?	NO SE SABE	Aunque asumimos que el seguimiento clínico es adecuado para la detección de neoplasias, los autores no especifican cómo se realizó este seguimiento.
4.	El período transcurrido entre la aplicación de la prueba a estudio y la de referencia ¿es lo suficientemente corto como para asumir que el problema a estudio no ha evolucionado en ese período?	SÍ	"The earliest available serum sample was screened."
5.	¿Se verificó el diagnóstico usando una prueba de referencia en toda la muestra del estudio o en una submuestra aleatoria de la misma?	NO SE SABE	Los autores no describen como se realizó la evaluación de neoplasia y seguimiento clínico de los pacientes.
6.	¿Se aplicó en los pacientes la misma prueba de referencia independientemente del resultado obtenido en la prueba evaluada?	NO SE SABE	Idem
8.	La descripción de la prueba evaluada ¿es suficiente para permitir su replicación?	SÍ	Ver apartado "Pacientes y métodos" del artículo
9.	La descripción de la prueba de referencia ¿es suficiente para permitir su replicación?	NO	Los autores no describen como se realizó la evaluación de neoplasia y el seguimiento clínico de los pacientes.
10.	¿Se interpretó la prueba evaluada sin conocer los resultados de la prueba de referencia?	NO SE SABE	Los autores no aportan información acerca de si los investigadores que realizaron la determinación del anticuerpo conocían el resultado del seguimiento.
11.	¿Se interpretó la prueba de referencia sin conocer los resultados de la prueba evaluada?	NO SE SABE	Los autores no aportan información acerca de si el seguimiento clínico se completó tras conocer el resultado del anticuerpo.
13.	¿Se informó de los resultados no interpretables o no concluyentes?	SÍ	
14.	¿Se explicaron las pérdidas y retiradas del estudio?	NO	

Tabla 19. Evaluación calidad con el cuestionario QUADAS: Estudio realizado por Kaji et al.¹⁹⁶ (2007).

ITEMS CUESTIONARIO QUADAS CITAS Comentarios

ITEMS CUESTIONARIO QUADAS	CITAS	Comentarios
1. ¿Fue el espectro de pacientes representativo de los que recibirán la prueba en la práctica?	SÍ	"Among the 52 DM patients, 46 fulfilled Bohan and Peter's criteria [9, 10], while the remaining six did not fulfil Bohan and Peter's criteria but fulfilled Sontheimer's criteria [11] because of the absence of clinical muscle symptoms and presence of subsistent clinical DM skin eruptions." MAIL: "3 of the patients were children, none of them had malignancies and they were negative for anti-p155/140 Ab"
2. ¿Se describieron con claridad los criterios de selección?	SÍ	"Fifty-two Japanese patients (12 females and 40 males) with DM, 9 with PM, 48 with systemic lupus erythematosus (SLE), 126 with systemic sclerosis and 18 with idiopathic interstitial pneumonia, and 50 healthy Japanese individuals were assessed." Mail: "3 patients (in the DM group) were children " "(We selected) All patients, i.e. consecutively"
3. ¿Es previsible que el patrón de referencia escogido clasifique correctamente el problema a estudio?	SÍ	Creemos que el seguimiento clínico es adecuado para detectar neoplasias
4. El periodo transcurrido entre la aplicación de la prueba a estudio y la de referencia ¿es lo suficientemente corto como para asumir que el problema a estudio no ha evolucionado en ese periodo?	SÍ	"Complete medical histories, physical examinations and laboratory tests were conducted for all patients at the first visit, with limited evaluations during follow-up visits." MAIL: "Blood samples to analyze the anti-p155/140 Ab were drawn at CAM diagnosis (but in most cases it is made in the first visit)"
5. ¿Se verificó el diagnóstico usando una prueba de referencia en toda la muestra del estudio o en una submuestra aleatoria de la misma?	SÍ	"With these examinations, 30 patients with DM were followed up for more than 2 yrs. The follow-up period for 22 patients were within 2 yrs, during which no new malignant tumours had been found."
6. ¿Se aplicó en los pacientes la misma prueba de referencia independientemente del resultado obtenido en la prueba evaluada?	SÍ	"Complete medical histories, physical examinations and laboratory tests were conducted for all patients at the first visit, with limited evaluations during follow-up visits. All patients with DM undertook X-ray examination, CT and gallium scintigraphy."
8. La descripción de la prueba evaluada ¿es suficiente para permitir su replicación?	SÍ	See "METHODS"
9. La descripción de la prueba de referencia ¿es suficiente para permitir su replicación?	SÍ	Mail: "(We performed cancer screening) At least once every year for the first three years" MAIL: "We do not apply any particular protocol, but in most cases we do CT, GI fibroscope"
10. ¿Se interpretó la prueba evaluada sin conocer los resultados de la prueba de referencia?	SÍ	MAIL: The result of the determination of autoantibodies was performed without knowing the outcome of the clinical follow-up
11. ¿Se interpretó la prueba de referencia sin conocer los resultados de la prueba evaluada?	SÍ	"While the follow-up periods varied among patients, the presence or absence of malignancy was determined prior to this study, and thus the positivity of anti-155/140 Ab did not
13. ¿Se informó de los resultados no interpretables o no concluyentes?	SÍ	
14. ¿Se explicaron las pérdidas y retiradas del estudio?	SÍ	

Tabla 20. Evaluación calidad con el cuestionario QUADAS: Estudio realizado por Chinoy et al.¹⁹⁰ (2007).

ITEMS CUESTIONARIO QUADAS		CITAS	Comentarios
1.	¿Fue el espectro de pacientes representativo de los que recibirán la prueba en la práctica?	SÍ	"The inclusion criteria for all PM and DM patients was probable or definite disease, according to the Bohan and Peter criteria."
2.	¿Se describieron con claridad los criterios de selección?	NO SE SABE	"Between 1999 and 2004, the Adult Onset Myositis Immunogenetic Collaboration (AOMIC, comprising a UK-wide collaboration of 56 rheumatologists and four neurologists; for details see appendix in9) recruited Caucasian patients with myositis, aged 18 years or older at disease onset, 9 from clinical units in 40 teaching and district general hospitals."
3.	¿Es previsible que el patrón de referencia escogido clasifique correctamente el problema a estudio?	SÍ	Creemos que el seguimiento clínico es adecuado para detectar neplasias
4.	El período transcurrido entre la aplicación de la prueba a estudio y la de referencia ¿es lo suficientemente corto como para asumir que el problema a estudio no ha evolucionado en ese período?	SÍ	"At the time of recruitment, plasma was obtained from all patients for the determination of MSAs and MAAs, and stored at -80°C."
5.	¿Se verificó el diagnóstico usando una prueba de referencia en toda la muestra del estudio o en una submuestra aleatoria de la misma?	SÍ	"The average duration of myositis at the time of patient recruitment was 3 years, and over 90% of recruited patients to date have been followed for longer than 3 years, including clinical reassessments for cancer development."
6.	¿Se aplicó en los pacientes la misma prueba de referencia independientemente del resultado obtenido en la prueba evaluada?	SÍ	"Using relevant investigations, each collaborating physician confirmed or excluded (in their opinion) the presence of CAM."
8.	La descripción de la prueba evaluada ¿es suficiente para permitir su replicación?	SÍ	Ver apartado de "Material y métodos" del artículo
9.	La descripción de la prueba de referencia ¿es suficiente para permitir su replicación?	SÍ	MAIL: "Variable, and adapted."
10.	¿Se interpretó la prueba evaluada sin conocer los resultados de la prueba de referencia?	SÍ	"Determination of MSAs (anti-synthetases: anti-Jo-1, anti-PL-7, anti-PL-12, anti-EI, anti-OJ, anti-KS; anti-Mi-2, anti-SRP, anti-155/140) and MAAs (anti-PM-Scl, anti-Ku, anti-U1RNP, anti-U3-NP) was performed in a dedicated research laboratory blinded to all clinical data , including diagnoses, previous MSA/MAA results and CAM status, as previously described"
11.	¿Se interpretó la prueba de referencia sin conocer los resultados de la prueba evaluada?	SÍ	MAIL: "Without, as above"
13.	¿Se informó de los resultados no interpretables o no concluyentes?	SÍ	
14.	¿Se explicaron las pérdidas y retiradas del estudio?	SÍ	

Tabla 21. Evaluación calidad con el cuestionario QUADAS: Estudio realizado por Gunawardena et al.¹⁹⁹ (2008).

ITEMS CUESTIONARIO QUADAS		CITAS	Comentarios
1.	¿Fue el espectro de pacientes representativo de los que recibirán la prueba en la práctica?	SÍ	"For adults, a diagnosis of probable or definite DM or PM was based on the Bohan and Peter criteria"
2.	¿Se describieron con claridad los criterios de selección?	NO	"Clinical information on patients with IM attending the Royal National Hospital for Rheumatic Diseases, Bath, UK has been recorded prospectively and for the purpose of this study; patient notes were reviewed to confirm clinical details"
3.	¿Es previsible que el patrón de referencia escogido clasifique correctamente el problema a estudio?	NO SE SABE	Creemos que el seguimiento clínico es adecuado para detectar neoplasias, pero los autores no hacen ninguna referencia a este respecto en el artículo.
4.	El período transcurrido entre la aplicación de la prueba a estudio y la de referencia ¿es lo suficientemente corto como para asumir que el problema a estudio no ha evolucionado en ese período?	SÍ	"Sera was taken at the time of diagnosis and stored at -80C until required"
5.	¿Se verificó el diagnóstico usando una prueba de referencia en toda la muestra del estudio o en una submuestra aleatoria de la misma?	NO SE SABE	Los autores no describen como se realizó el seguimiento clínico de los pacientes.
6.	¿Se aplicó en los pacientes la misma prueba de referencia independientemente del resultado obtenido en la prueba evaluada?	NO SE SABE	Idem
8.	La descripción de la prueba evaluada ¿es suficiente para permitir su replicación?	SÍ	Ver "Pacientes y métodos"
9.	La descripción de la prueba de referencia ¿es suficiente para permitir su replicación?	NO	Los autores no describen como se realizó el seguimiento clínico de los pacientes.
10.	¿Se interpretó la prueba evaluada sin conocer los resultados de la prueba de referencia?	NO SE SABE	Los autores no aportan información acerca de si los investigadores que realizaron la determinación del anticuerpo conocían el resultado del seguimiento.
11.	¿Se interpretó la prueba de referencia sin conocer los resultados de la prueba evaluada?	NO SE SABE	Los autores no aportan información acerca de si el seguimiento clínico se completó tras conocer el resultado del anticuerpo.
13.	¿Se informó de los resultados no interpretables o no concluyentes?	SÍ	
14.	¿Se explicaron las pérdidas y retiradas del estudio?	NO	

Tabla 22. Evaluación calidad con el cuestionario QUADAS: Estudio realizado por Fujikawa et al.²⁰⁰ (2009).

ITEMS CUESTIONARIO QUADAS		CITAS	Comentarios
1.	¿Fue el espectro de pacientes representativo de los que recibirán la prueba en la práctica?	SÍ	"Thirteen patients did not fulfil Bohan and Peter's criteria (6, 7) but fulfilled Sontheimer's criteria (CADM)"
2.	¿Se describieron con claridad los criterios de selección?	SÍ	"We collected data from all of the DM patients examined in our department." "The 30 consecutive patients with DM consisted of eight men and 22 women with a mean (+/-SD) age of 56.3+/-15.1 years at the time of diagnosis"
3.	¿Es previsible que el patrón de referencia escogido clasifique correctamente el problema a estudio?	SÍ	"All of the subjects were undergoing routine examination of internal malignancies and chest radiography"
4.	El periodo transcurrido entre la aplicación de la prueba a estudio y la de referencia ¿es lo suficientemente corto como para asumir que el problema a estudio no ha evolucionado en ese periodo?	SÍ	"Most of the sera samples were obtained at the first visit so the interval from initiation of therapy was minimal"
5.	¿Se verificó el diagnóstico usando una prueba de referencia en toda la muestra del estudio o en una submuestra aleatoria de la misma?	SÍ	"The mean duration of follow-up at entry was 4.5+/-2.6 years."
6.	¿Se aplicó en los pacientes la misma prueba de referencia independientemente del resultado obtenido en la prueba evaluada?	SÍ	"All of the subjects were undergoing routine examination of internal malignancies and chest radiography"
8.	La descripción de la prueba evaluada ¿es suficiente para permitir su replicación?	SÍ	Ver "Materiales y método"
9.	La descripción de la prueba de referencia ¿es suficiente para permitir su replicación?	NO SE SABE	Los autores citan a Kaji et al. 2007 Los autores aportaron información sobre cómo se realizó la evaluación clínica de los pacientes pero no de forma suficiente como para permitir su replicación.
10.	¿Se interpretó la prueba evaluada sin conocer los resultados de la prueba de referencia?	SÍ	"Interpretation of the results of immunoprecipitation was undertaken by KK and MF without knowledge of patients' clinical status."
11.	¿Se interpretó la prueba de referencia sin conocer los resultados de la prueba evaluada?	NO SE SABE	Los autores no aportan información acerca de si el seguimiento clínico se completó tras conocer el resultado del anticuerpo.
13.	¿Se informó de los resultados no interpretables o no concluyentes?	SÍ	
14.	¿Se explicaron las pérdidas y retiradas del estudio?	SÍ	

Tabla 23. Evaluación calidad con el cuestionario QUADAS: Estudio realizado por Trallero-Araguás et al.²³⁰ (2010).

ITEMS CUESTIONARIO QUADAS		CITAS	Comentarios
1.	¿Fue el espectro de pacientes representativo de los que recibirán la prueba en la práctica?	SÍ	"The diagnosis of DM and PM was based on the criteria of Bohan and Peter and Sontheimer criteria"
2.	¿Se describieron con claridad los criterios de selección?	SÍ	Los autores informaron que estudiaron de forma consecutiva a pacientes atendidos en su centro (esta información no aparece recogida en el artículo publicado)
3.	¿Es previsible que el patrón de referencia escogido clasifique correctamente el problema a estudio?	SÍ	Creemos que el seguimiento clínico es adecuado para detectar neplasias
4.	El período transcurrido entre la aplicación de la prueba a estudio y la de referencia ¿es lo suficientemente corto como para asumir que el problema a estudio no ha evolucionado en ese período?	SÍ	"Serum samples are routinely collected from these patients mainly at the diagnosis and also during follow-up in our outpatient clinic, and stored at -80C."
5.	¿Se verificó el diagnóstico usando una prueba de referencia en toda la muestra del estudio o en una submuestra aleatoria de la misma?	SÍ	"Four patients with PM and 15 with DM had a follow-up of less than 3 years, including 2 patients with DM and anti-p155 autoantibody who had a followup of 1.96 and 1.95 yr, respectively."
6.	¿Se aplicó en los pacientes la misma prueba de referencia independientemente del resultado obtenido en la prueba evaluada?	SÍ	Comunicación personal de los autores (información no recogida en el artículo publicado)
8.	La descripción de la prueba evaluada ¿es suficiente para permitir su replicación?	SÍ	Ver apartado de "Material y métodos" del artículo
9.	La descripción de la prueba de referencia ¿es suficiente para permitir su replicación?	SÍ	Los autores aportaron información sobre cómo se realizó la evaluación clínica de los pacientes pero no de forma suficiente como para permitir su replicación.
10.	¿Se interpretó la prueba evaluada sin conocer los resultados de la prueba de referencia?	SÍ	Los autores no aportan información acerca de si los investigadores que realizaron la determinación del anticuerpo conocían el resultado del seguimiento.
11.	¿Se interpretó la prueba de referencia sin conocer los resultados de la prueba evaluada?	SÍ	Los autores no aportan información acerca de si el seguimiento clínico se completó tras conocer el resultado del anticuerpo.
13.	¿Se informó de los resultados no interpretables o no concluyentes?	SÍ	
14.	¿Se explicaron las pérdidas y retiradas del estudio?	SÍ	

Tabla 24. Resultados y medidas diagnósticas de cada uno de los estudios incluidos

Estudio	Verdaderos positivos	Falsos positivos	Verdaderos negativos	Falsos negativos	Sensibilidad (IC 95%)	Especificidad (IC 95%)	Cociente de probabilidad positivo (IC 95%)	Cociente de probabilidad negativo (IC 95%)	Odds ratio diagnóstica (IC 95%)
Targoff 2006 ¹⁹⁵	6	8	31	0	1 (0,54-1)	0,79 (0,64-0,91)	4,37 (2,33-8,21)	0,09 (0,01-1,32)	48,18 (2,46-943,31)
Kaji 2007 ¹⁹⁶	5	2	37	5	0,5 (0,19-0,81)	0,95 (0,83-0,99)	9,75 (2,21-43,06)	0,53 (0,28-0,98)	18,5 (2,80-122,10)
Chinoy 2007 ¹⁹⁰	8	11	77	7	0,53 (0,27-0,79)	0,88 (0,79-0,94)	4,27 (2,06-8,83)	0,53 (0,31-0,92)	8 (2,42-26,43)
Gunawardena 2008 ¹⁹⁹	3	3	14	0	1 (0,29-1)	0,82 (0,57-0,96)	4,50 (1,64-12,36)	0,16 (0,01-2,09)	29 (1,2-700,71)
Fujikawa 2009 ²⁰⁰	5	0	25	0	1 (0,48-1)	1 (0,86-1)	47,67 (3,03-749,83)	0,08 (0,01-1,21)	561 (10-31460,8)
Trallero-Araguás 2010 ²³⁰	10	5	46	4	0,71 (0,42-0,92)	0,9 (0,79-0,97)	7,29 (2,97-17,85)	0,32 (0,14-0,73)	23 (5,23-101,24)
TOTAL (metanálisis)	37	29	230	16	0,78 (0,45-0,94)	0,89 (0,82-0,93)	6,79 (4,11-11,23)	0,25 (0,08-0,76)	27,26 (6,59-112,82)

Figura 4: Forest plot de la sensibilidad estimada del anti-p155 para el diagnóstico de miositis asociada a cáncer. Los cuadrados representan el valor estimado para cada uno de los estudios, mientras que la línea continua horizontal representa el intervalo de confianza del 95% (IC 95%). La línea discontinua vertical indica el valor de la sensibilidad global estimada y la figura romboidal situada al final del gráfico su IC 95%.

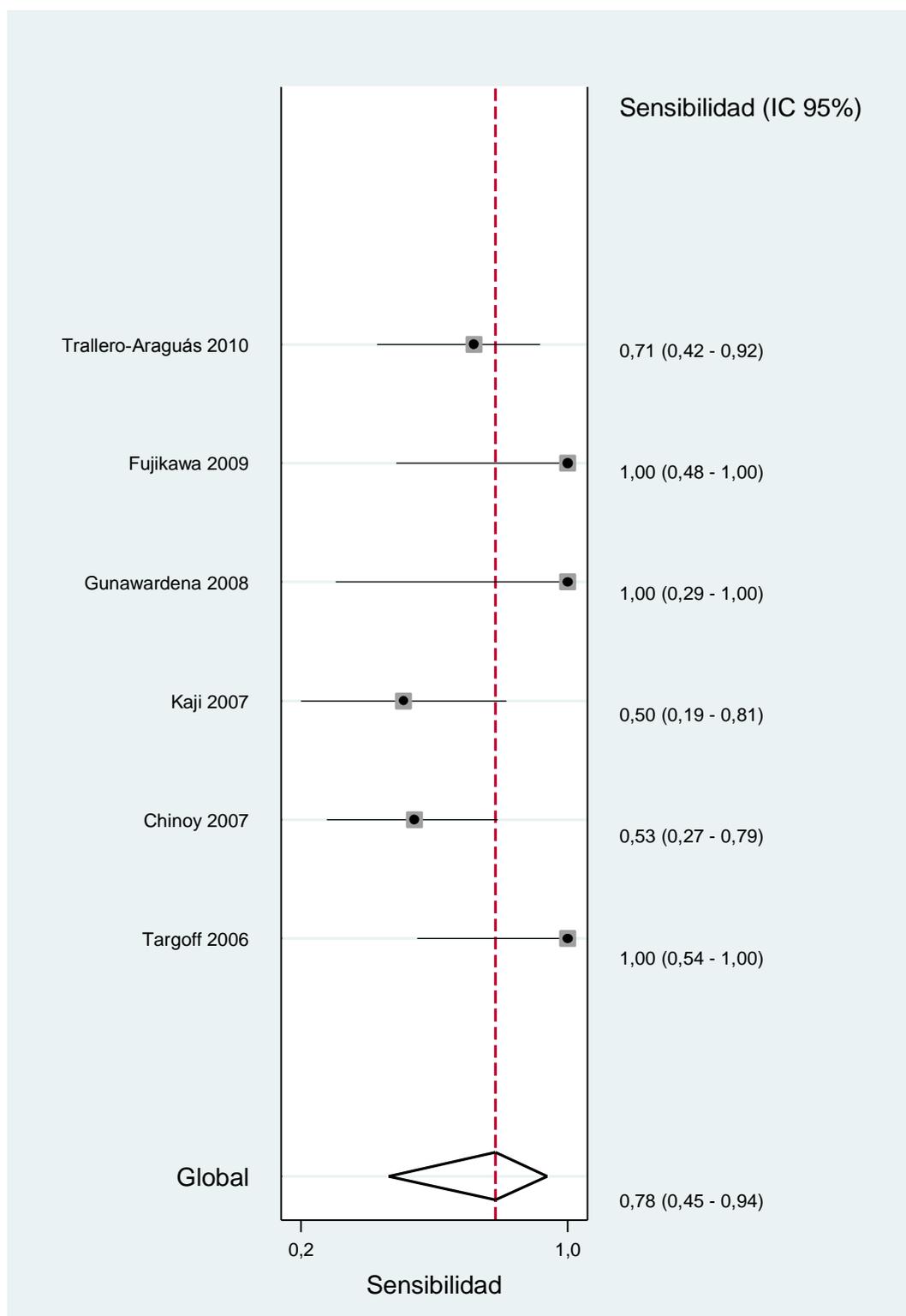


Figura 5. Forest plot de la especificidad estimada del anti-p155 para el diagnóstico de miositis asociada a cáncer. Los cuadrados representan el valor estimado para cada uno de los estudios, mientras que las líneas continuas horizontales representan los respectivos intervalos de confianza del 95% (IC 95%). La línea discontinua vertical indica el valor de la especificidad global estimada y la figura romboidal situada al final del gráfico su IC 95%.

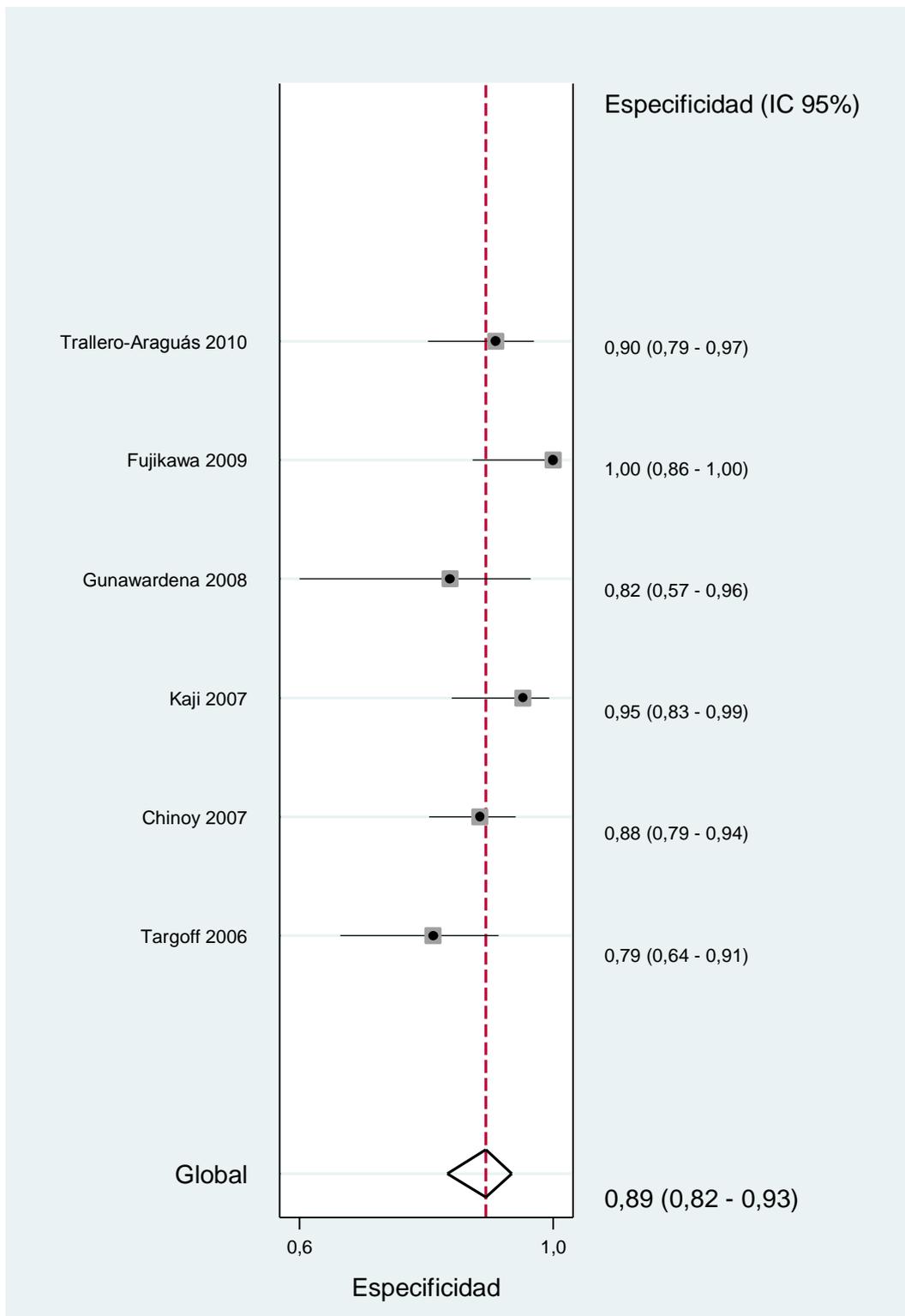


Figura 6. Forest plot del cociente de probabilidad estimado de un resultado positivo del anti-p155 para el diagnóstico de miositis asociada a cáncer. Los cuadrados y las líneas horizontales sólidas representan el valor estimado de cada estudio y su correspondiente intervalo de confianza del 95% (IC 95%). La línea discontinua vertical indica el valor global estimado del cociente de probabilidad positivo y la figura romboidal situada al final del gráfico su IC 95%. (CPP=Cociente de probabilidad positivo.)

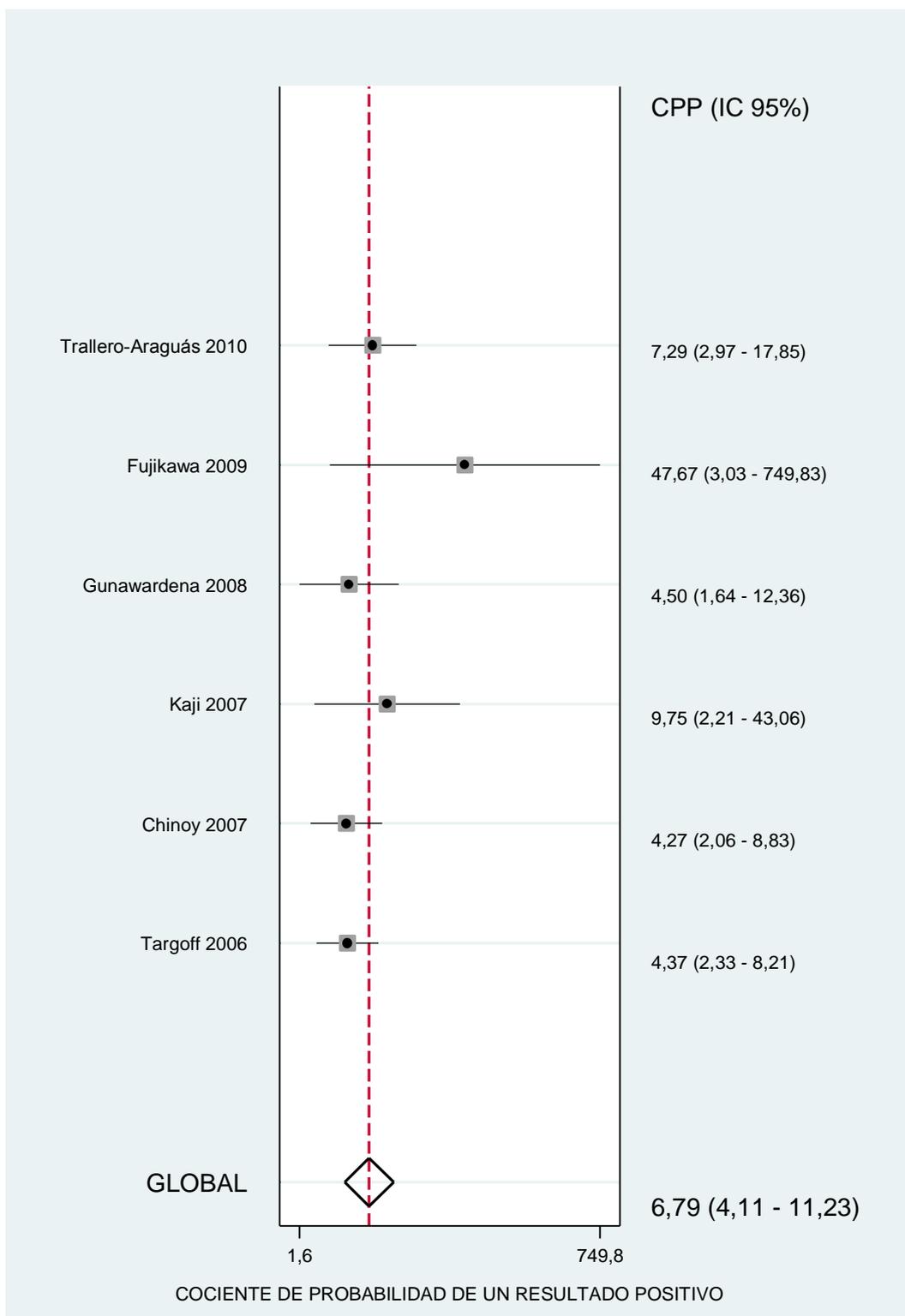


Figura 7. Forest plot del cociente de probabilidad estimado de un resultado negativo del anti-p155 para el diagnóstico de miositis asociada a cáncer. Los cuadrados y las líneas horizontales sólidas representan el valor estimado y el correspondiente intervalo de confianza del 95% (IC 95%) de cada estudio. La línea discontinua vertical indica el valor global estimado del coeficiente de probabilidad negativo y la figura romboidal situada al final del gráfico su IC 95%. (CPN = cociente de probabilidad negativo.)

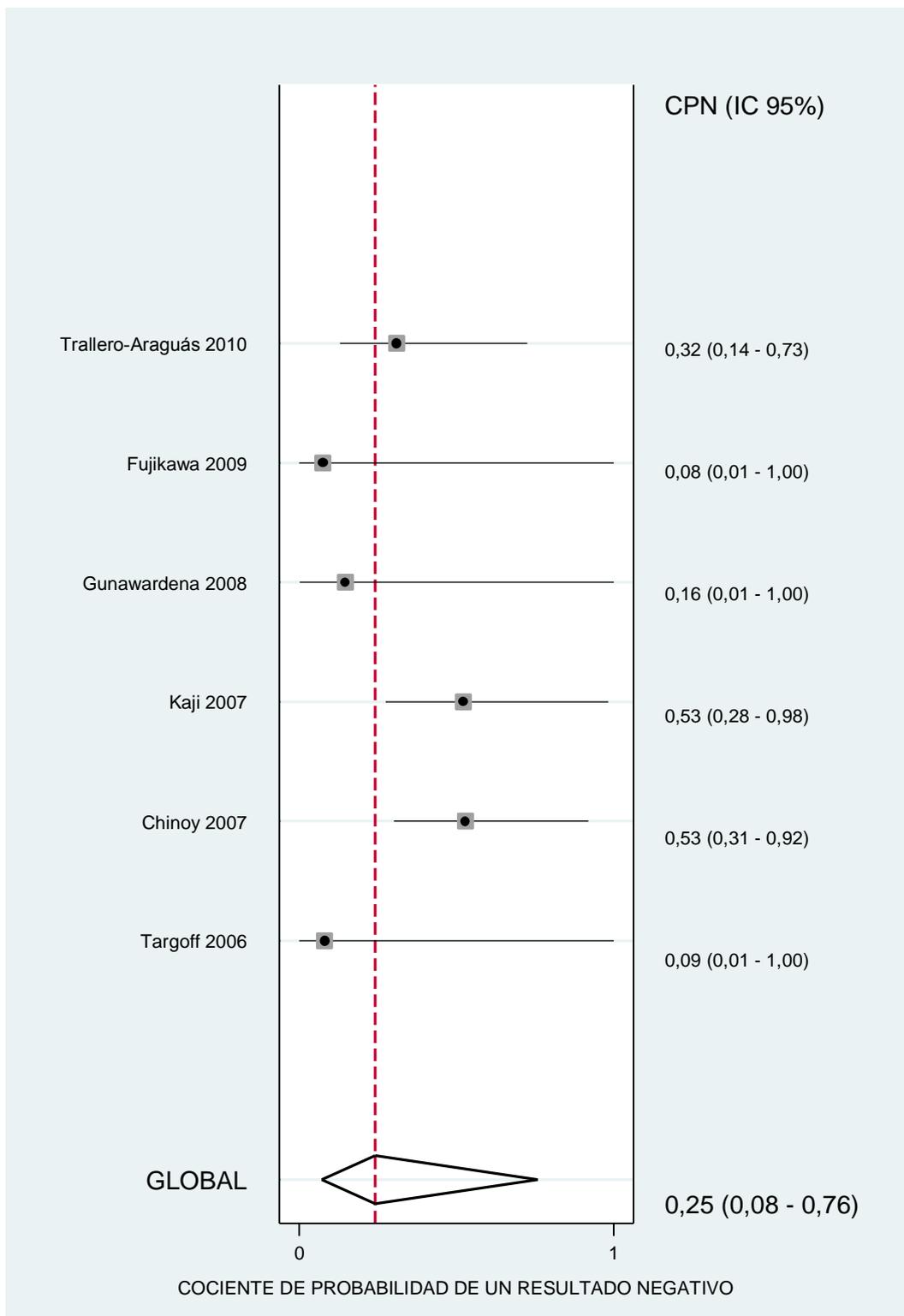


Figura 8. Forest plot de la odds ratio diagnóstica del anti-p155 para miositis asociada a cáncer. Los cuadrados y las líneas horizontales sólidas representan el valor estimado y el correspondiente intervalo de confianza del 95% (IC 95%) de cada estudio. La línea discontinua vertical indica el valor global estimado de la odds ratio diagnóstica y la figura romboidal situada al final del gráfico su IC 95%.

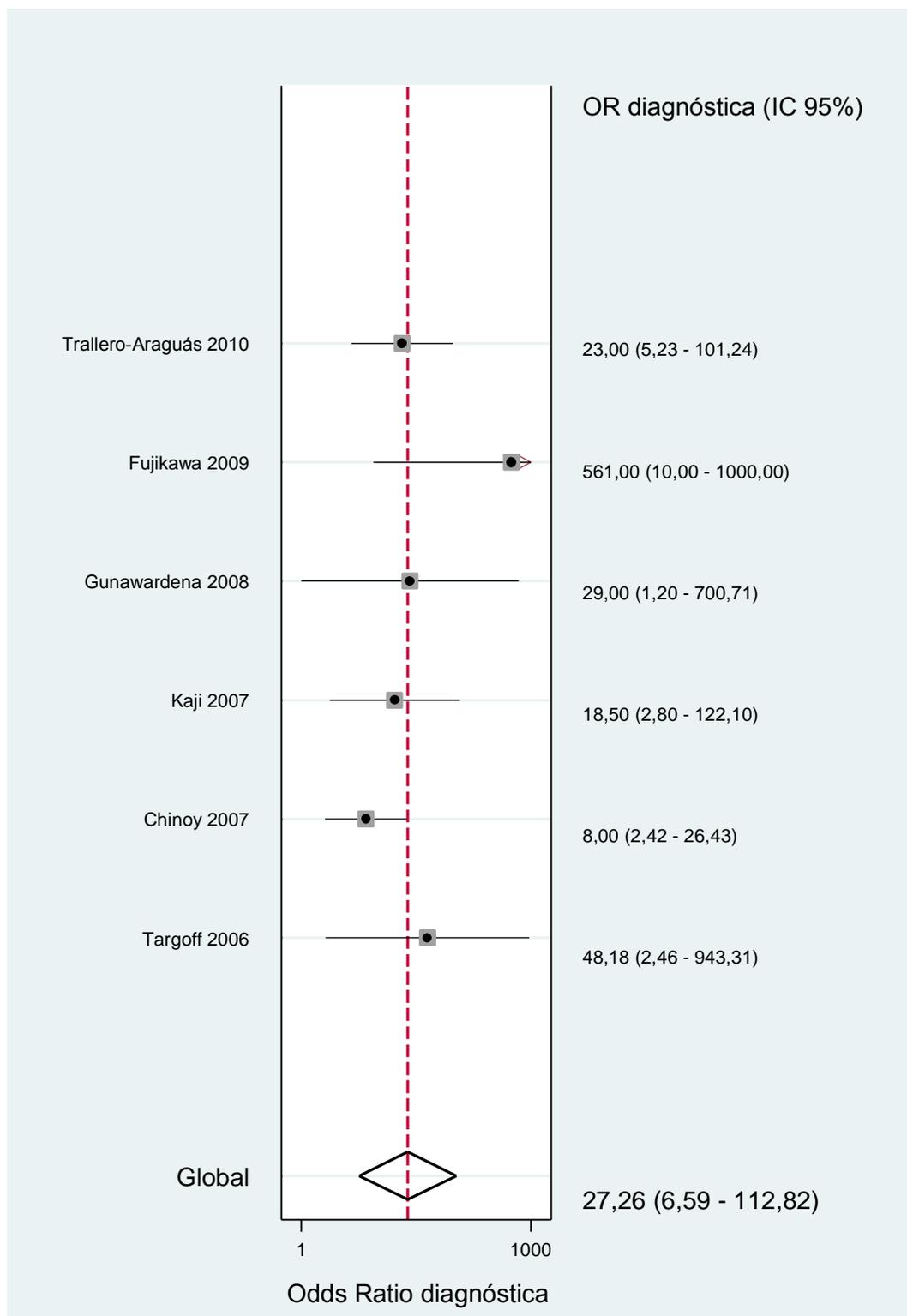


Figura 9. Curva ROC resumen (del inglés *summary receiver operating curve*) del anticuerpo anti-p155. Los círculos muestran la sensibilidad y especificidad estimada para cada uno de los estudios incluidos en el metanálisis: 1) Targoff¹⁹⁵, 2) Chinoy¹⁹⁰, 3) Kaji¹⁹⁶, 4) Gunawardena¹⁹⁹, 5) Fujikawa²⁰⁰, 6) Trallero-Araguás²³⁰. El diamante representa el valor de sensibilidad y especificidad global estimado y el contorno delimitado por una línea discontinua marca el intervalo de confianza del 95% (IC 95%) para este valor (AUC: área bajo la curva, del inglés *area under the curve*. Los números entre paréntesis en el cuadro situado abajo y a la derecha marcan el IC 95%).

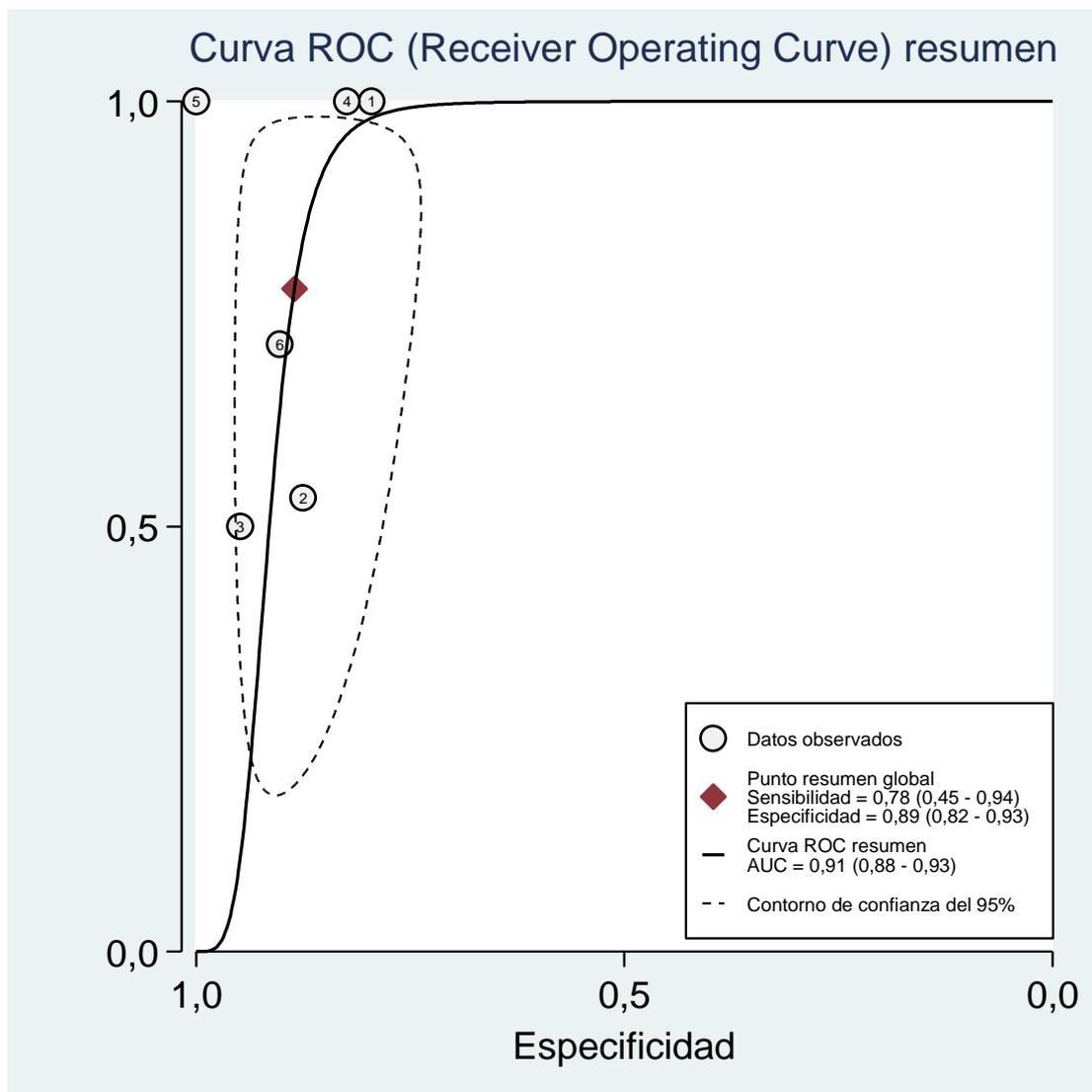
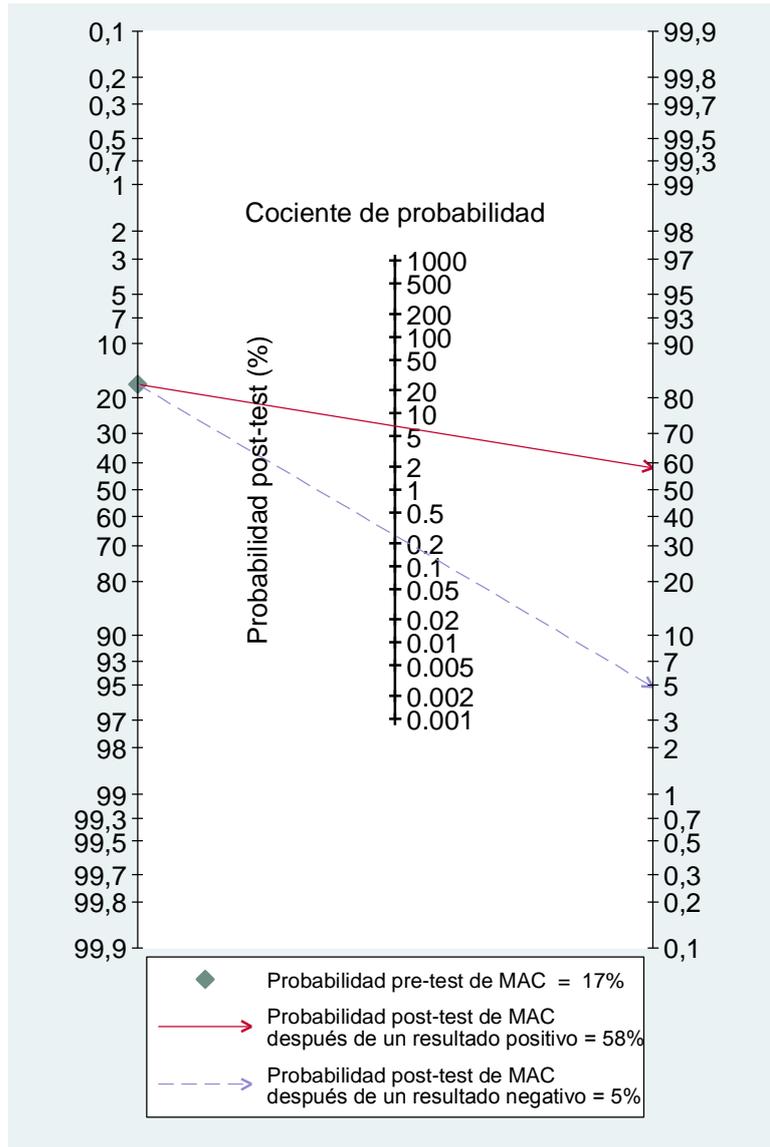


Figura 10. Nomograma de Fagan para el test del anticuerpo anti-p155: en la gráfica se muestran las probabilidades pos-test de MAC cuando el anticuerpo está presente (línea roja) o ausente (línea azul discontinua). Ambas probabilidades se estiman utilizando la prevalencia global de MAC encontrada en este metanálisis como la probabilidad pre-test y dibujando la línea que pasa por los correspondientes valores de los cocientes de probabilidad. El cálculo de las probabilidades post-test se realiza utilizando el teorema de Bayes de la siguiente forma: Probabilidad post-test = (Cociente de probabilidad x Probabilidad pre-test) / [(1-Probabilidad pre-test) x (1-Cociente de probabilidad)].



Tercer estudio

**CRIBADO DE CÁNCER CONVENCIONAL FRENTE A
TÉCNICA COMBINADA DE TOMOGRAFÍA POR
EMISIÓN DE POSITRONES Y TOMOGRAFÍA
COMPUTARIZADA EN LAS DERMATOMIOSITIS Y
POLIMIOSITIS**

8. CRIBADO DE CÁNCER CONVENCIONAL FRENTE A TÉCNICA COMBINADA DE TOMOGRAFÍA POR EMISIÓN DE POSITRONES Y TOMOGRAFÍA COMPUTARIZADA EN LAS DERMATOMIOSITIS Y POLIMIOSITIS

El objetivo fundamental de este estudio fue evaluar la utilidad del FDG-PET/TC para el cribado de neoplasia en pacientes con un diagnóstico reciente de DM o PM en comparación con las técnicas de cribado utilizadas convencionalmente para este fin.

8.1. MATERIAL Y MÉTODOS

8.1.1. Pacientes

Se diseñó un estudio prospectivo en el que se incluyeron de forma secuencial pacientes diagnosticados *de novo* de DM o PM entre febrero de 2006 y enero de 2009. Participaron en el estudio tres hospitales universitarios de tercer nivel de Barcelona (Hospital Vall d'Hebrón, Hospital de Bellvitge y Hospital Clinic), cuya población aproximada de referencia es de unos 2,5 millones de habitantes. Todos los participantes dieron su consentimiento para la utilización de sus datos y para la realización de un FDG-PET/TC. El estudio fue aprobado por los comités éticos de los tres centros.

Tras realizarse el diagnóstico de DM/PM, y una vez iniciado el tratamiento inmunodepresor, se propuso a cada paciente la participación en el estudio. A todos los pacientes incluidos se les realizó un cribado de neoplasia estandarizado, igual en cada uno de los centros de referencia, y un FDG-PET/TC para investigar la posible presencia de una neoplasia oculta. Prácticamente la totalidad de las exploraciones se realizaron en

los primeros 6 meses tras el diagnóstico de la miopatía. A los pacientes que no se incluyeron en el estudio se les realizó un cribado de neoplasia oculta siguiendo la práctica habitual de cada centro.

8.1.2. Criterios diagnósticos de dermatomiositis y polimiositis

El diagnóstico de DM/PM se realizó según los criterios de Bohan y Peter.^{46,47} Sólo se incluyeron en el estudio pacientes con un diagnóstico *definitivo* o *probable* de la enfermedad.

8.1.3. Criterios de exclusión

Se excluyeron del estudio aquellos pacientes con algún tipo de infección activa (p.ej. tuberculosis) que pudiera provocar zonas de hipercaptación en el FDG-PET/TC, pacientes con antecedentes de neoplasia o aquellos pacientes en situación clínica crítica en la que la realización del FDG-PET/TC pudiera resultar peligrosa (p.ej. insuficiencia respiratoria grave).

8.1.4. Miositis asociada a cáncer

Se consideraron paraneoplásicas aquellas miopatías que cumplieran el criterio temporal de MAC definido por Troyanov et al.⁴² en su “clasificación modificada de Bohan y Peter”, según el cual se requiere que la neoplasia se diagnostique en un lapso de tiempo menor de tres años respecto al diagnóstico de la miositis. De acuerdo con esta definición, con la duración del estudio (3 años) y con los criterios de exclusión del mismo (ausencia de neoplasia previa al diagnóstico de la miositis), todos los pacientes a los que se les

diagnosticó alguna neoplasia durante este trabajo pudieron considerarse dentro del grupo de las MAC.

8.1.5. Cribado convencional de neoplasia

Se estableció un consenso entre los tres centros en relación al cribado convencional de neoplasia realizado en el estudio, que finalmente incluyó:

- Historia clínica y examen físico completo
- Analítica general (hemograma y bioquímica básica)
- Marcadores tumorales (CA 125, CA 19.9, CEA, PSA **)
- TC toraco-abdominal
- Examen ginecológico en mujeres, incluyendo ecografía ginecológica y mamografía.

Se establecieron dos categorías, positiva y negativa, en función de los resultados del cribado convencional. Los resultados anómalos en cualquiera de las pruebas anteriores se confirmaron por procedimientos apropiados.

8.1.6. Técnica combinada de tomografía por emisión de positrones con

[¹⁸F] Fluorodesoxiglucosa y tomografía computarizada

A cada paciente se le realizó un FDG-PET/TC de cuerpo entero utilizando 3,7 a 7,4 MBq/kg de peso corporal de FDG combinado con PET/TC (Discovery ST. General Electric Healthcare. Milwaukee, USA). El escaneo se inició entre 60 y 90 minutos

** En varones

después de la inyección del trazador, obteniéndose imágenes en proyecciones transversal, coronal y sagital que fueron posteriormente reconstruidas. La lectura de las imágenes del FDG-PET/TC fue realizada de forma independiente por un especialista experimentado en medicina nuclear y un radiólogo con experiencia en la interpretación de FDG-PET/TC. Esta lectura se realizó mediante una estrategia de ciego simple (ninguno de ellos conocía el resultado del cribado convencional previamente realizado al paciente). El resultado definitivo del FDG-PET/TC se consensuó entre ambos especialistas.

Los hallazgos del FDG-PET/TC se codificaron en una escala numérica del 1 al 5 de acuerdo con su interpretación visual: 1=neoplasia definitiva; 2=neoplasia probable; 3=dudoso; 4=benignidad probable; 5=benignidad definitiva. Se establecieron 3 categorías: positiva (resultados 1 ó 2), cuando se evidenció una captación anormal o se evidenciaron hallazgos patológicos; negativa (resultados 4 ó 5), con captación fisiológica y sin hallazgos patológicos; indeterminada o no-concluyente (resultado 3). Para simplificar el análisis los resultados indeterminados fueron considerados como negativos.

En aquellas situaciones en las que se objetivó una lesión con captación importante de trazador se realizó un análisis semicuantitativo calculando el valor de captación estandarizado máximo (SUVmax, del inglés *maximum standardized uptake value*). En los pacientes con un FDG-PET/TC informado como positivo se realizó una biopsia o resección del tejido patológico si se consideró clínicamente adecuada. Los resultados no-concluyentes requirieron exámenes complementarios cada 3 meses. Todos los pacientes fueron seguidos estrechamente con independencia del resultado del FDG-PET/TC.

Todas las exploraciones con FDG-PET/TC se realizaron en el mismo centro de referencia (Hospital de Bellvitge) y fueron evaluadas por los mismos profesionales.

8.1.7. Análisis estadístico

Se realizó un análisis descriptivo de los datos demográficos y algunas características clínicas de los pacientes. Los datos cualitativos se expresaron en forma de porcentajes y los cuantitativos con la media y su rango intercuartil. Para establecer la relación entre las variables cualitativas se utilizaron, según el caso, el test exacto de Fisher o el test de ji cuadrado. El grado de concordancia en los resultados del FDG-PET/TC entre los dos especialistas que realizaron la lectura de la prueba (especialista en medicina nuclear y radiólogo) se midió utilizando el coeficiente kappa. Se calcularon los valores predictivos negativo y positivo, la sensibilidad, especificidad y el valor predictivo global (con sus correspondientes IC 95%) para el diagnóstico de neoplasia tanto para el FDG-PET/TC como para el cribado convencional. La significación estadística se estableció para valores de $p < 0,05$. Todos los análisis estadísticos se realizaron utilizando el programa SPSS versión 15.0 (SPSS, Chicago, IL). La significación estadística de la diferencia del valor predictivo global se estableció mediante el cálculo del IC 95%.

8.2. RESULTADOS

8.2.1. Pacientes

Entre febrero de 2006 y enero de 2009, 61 pacientes recibieron los diagnósticos de DM o PM en los tres centros participantes en el estudio. De estos 61 pacientes, 55 fueron finalmente incluidos en la investigación. Los motivos de exclusión de los 6 pacientes restantes fueron: 1) problemas administrativos para la realización del FDG-PET/TC en 4 casos (4 DM) y 2) la gravedad de la enfermedad y su progresión hasta el fallecimiento en 2 casos (1 DM y 1 PM).

Los 55 participantes en el estudio, 37 mujeres y 18 varones, tenían una media (rango intercuartil) de edad de 57,5 años (46,1-68,9). De ellos, 6 habían sido diagnosticados de PM y 49 de DM.

8.2.2. Neoplasias diagnosticadas y descripción de su influencia en el curso evolutivo del paciente

En 9 de los casos (16%) se detectó una neoplasia. La localización de los tumores fue: mama (5), pulmón (1), páncreas (1), vagina (1) y colon (1). Tres de los pacientes (afectos de neoplasia de páncreas, pulmón y colon) desarrollaron una forma agresiva de cáncer que condicionó su pronóstico hasta el fallecimiento. En 4 de los 6 casos restantes (1 paciente con neoplasia vaginal y 3 con neoplasia de mama), la miositis mejoró claramente tras el tratamiento de la neoplasia, aunque siguieron requiriendo pequeñas dosis de corticoides (prednisona a dosis de 5mg/día) para el control de los síntomas de la miopatía. Los 2 pacientes restantes (ambos con cáncer de mama) a pesar de mejorar

tras el tratamiento de la neoplasia, requirieron junto con los corticoides terapia inmunodepresora coadyuvante para el control de la enfermedad miopática. No apareció ninguna otra neoplasia incidental en ninguno de los 9 pacientes con cáncer.

8.2.3. Cribado convencional y cribado con FDG-PET/TC. Descripción de los resultados.

Únicamente en 4 de los pacientes el FDG-PET/TC se realizó más de 6 meses después del diagnóstico de la miositis (ninguno de ellos evidenció neoplasia). El tiempo que transcurrió entre el cribado convencional y la realización del FDG-PET/TC fue menor de 4 semanas en el resto de pacientes. No se registró ningún efecto adverso con la realización del FDG-PET/TC. La media (rango intercuartil) de seguimiento de los pacientes con FDG-PET/TC no-concluyente o negativo fue de 14 meses (8-30).

El grado de concordancia entre los especialistas que interpretaron las imágenes del FDG-PET/TC fue muy alta ($\kappa=0,9$: únicamente se presentaron 2 discrepancias; en ambos casos un resultado negativo de uno de los especialistas había sido considerado como no-concluyente por el otro). El FDG-PET/TC fue positivo en 7 pacientes. En 6 de ellos el diagnóstico de cáncer fue confirmado y en un paciente con captación que hacía sospechar una neoplasia de colon una colonoscopia descartó la presencia de enfermedad neoplásica. En 3 de los 44 pacientes con un FDG-PET/TC negativo se diagnosticó una neoplasia. En 2 de estos pacientes el diagnóstico se realizó en el seguimiento evolutivo, evidenciándose una neoplasia de mama a los 6 meses y a los 2 años respectivamente del diagnóstico de la miopatía. En el tercer caso el examen ginecológico del cribado convencional detectó un carcinoma vaginal que no fue evidenciado por el FDG-

PET/TC. En 6 casos se detectaron nódulos pulmonares infracentrímétricos sin que los controles evolutivos mostraron una evolución a neoplasia.

El estudio FDG-PET/TC se mostró no-concluyente en 4 pacientes. En uno de ellos (paciente 9 de la tabla 26) los hallazgos de una adenopatía axilar derecha y una captación vertebral cervical fueron no concluyentes, con dos exploraciones adicionales realizadas para su evaluación (TC cervical y ecografía axilar) que no mostraron hallazgos relevantes. El cribado de neoplasia convencional fue normal. La paciente desarrolló una neoplasia de mama izquierda dos años después, sin que pudiera relacionarse la misma con los hallazgos previos no concluyentes del FDG-PET/TC (la exploración inicial fue reevaluada por otros profesionales diferentes a los especialistas del estudio que confirmaron la ausencia de imágenes sugestivas de neoplasia en el estudio inicial).

La capacidad diagnóstica del FDG-PET/TC para detectar neoplasia evidenció un valor predictivo positivo del 85,7%, un valor predictivo negativo del 93,8%, una sensibilidad del 66,7% y una especificidad del 97,8%. El valor predictivo global de la exploración fue del 92,7% (tabla 25).

El cribado convencional de neoplasia detectó anormalidades en 9 pacientes (tabla 26). El diagnóstico de neoplasia se estableció en 7 de ellos, y en los 2 casos restantes un valor de CEA elevado requirió la realización de una colonoscopia que resultó normal. Los resultados obtenidos en los 46 casos restantes fueron negativos para neoplasia, aunque 2 de esos pacientes desarrollaron cáncer de mama 6 meses y 2 años después del diagnóstico de la miopatía. No se detectó ninguna otra neoplasia en el seguimiento del resto de pacientes. El valor predictivo positivo y el valor predictivo negativo del cribado convencional para neoplasia fue del 77,8% y del 95,7%

respectivamente, siendo el valor predictivo global del 92,7% (tabla 25). No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en relación a la capacidad diagnóstica de neoplasia entre el FDG-PET/TC y el cribado convencional (Figura 11). El número de exploraciones adicionales que se requirieron para completar el estudio de posible neoplasia en pacientes con resultados positivos fue similar en ambas exploraciones (2 *versus* 2; p=no significativa). En la figura 12 se ofrece como resumen un diagrama de flujo de los pacientes evaluados en el estudio.

Tabla 25. Valores predictivos de las dos estrategias de cribado de neoplasia

	FDG-PET/TC	Cribado convencional
VPP	85,7 (42,1-99,6)	77,8 (40-97,2)
VPN	93,8 (82,8-98,7)	95,7 (85,2-99,5)
VPT	92,7 (82,4-98)	92,7 (82,4-98)
Sensibilidad	66,7 (29,9-92,5)	77,8 (40-97,2)
Especificidad	97,8 (88,5-99,4)	95,7 (85,2-99,5)

FDG-PET/TC, [¹⁸F] fluorodesoxiglucosa-positron emission tomografía/tomografía computarizada; VPP, Valor predictivo positivo; VPN, valor predictivo negativo; VPT, valor predictivo total.

Los resultados se expresan en forma de porcentajes con su IC 95%.

Tabla 26. Pacientes con miositis asociada a cáncer

ID	Edad/sexo	Diagnóstico	Cribado convencional	FDG-PET/TC	Neoplasia	Exámenes adicionales	Seguimiento (meses)
1	73/M	DM	Positivo (examen ginecológico)	Negativo	Sí (vagina)	Resección	-
2	59/H	PM	Positivo	Positivo	Sí (páncreas)	PAAF	-
3	78/H	DM	Positivo (CA 19.9, TC tórax)	Positivo (adenopatía mediastínica, pulmón)	Sí (pulmon)	Necropsia	-
4	68/H	DM	Positivo (CEA)	Positivo (colon)	Sí (colon)	Resección	-
5	71/M	DM	Positivo (adenopatía paratraqueal)	Positivo (adenopatía paratraqueal)	Sí (mama)	PAAF	-
6	56/M	DM	Positivo (metástasis)	Positivo (metástasis)	Sí (mama)	Resección	-
7	42/M	DM	Negativo	Negativo	Sí (mama)	No realizado	6
8	61/M	DM	Positivo (mamografía)	Positivo (mama)	Sí (mama)	Resección	-
9*	63/M	DM	Negativo	No-concluyente	Sí (mama)	PAAF	23

DM=Dermatomiositis; PM=Polimiositis; PAAF=punción aspiración con aguja fina. FDG-PET/TC=Tomografía por emisión de positrones con fluorodesoxiglucosa combinada con tomografía computerizada; ID= Identificación.

*El paciente 9, con un resultado de FDG-PET/TC no-concluyente desarrolló una neoplasia de mama 2 años después, sin relación con la captación anómala.

Figura 11. Valores predictivos globales de los tests comparados

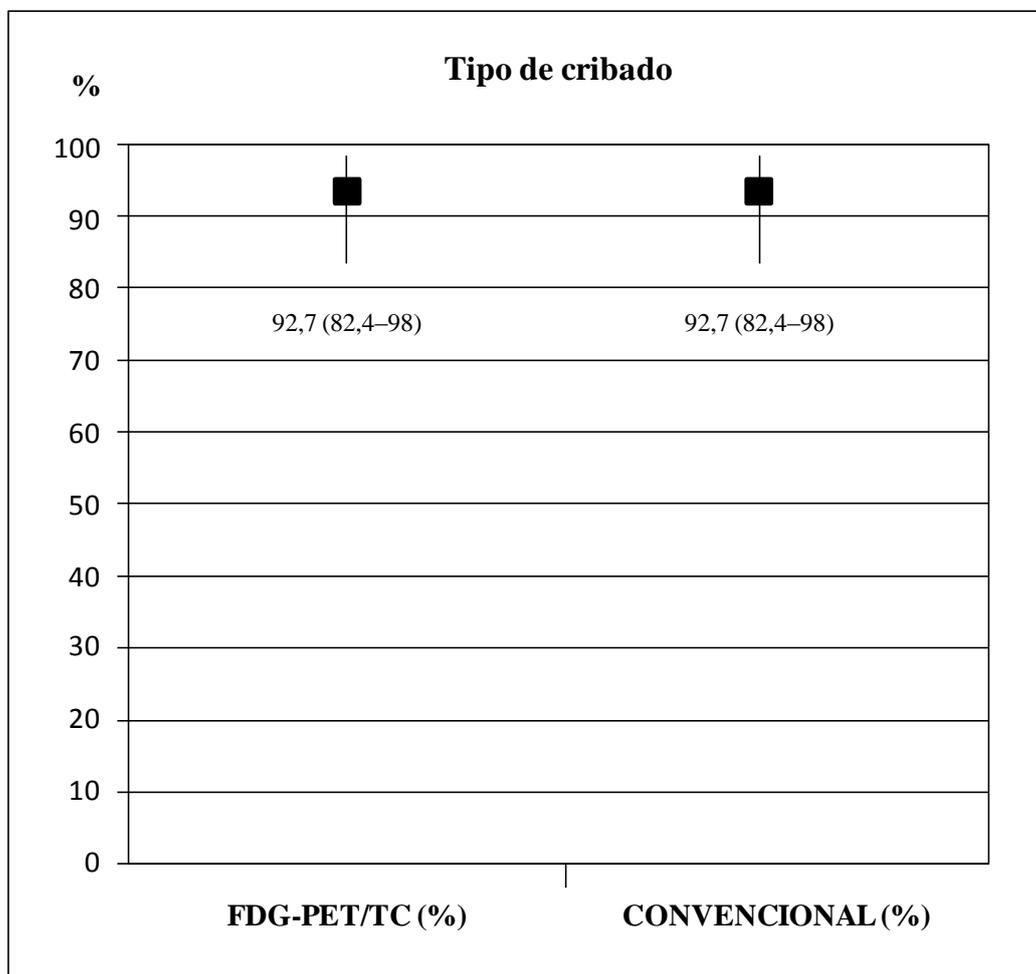
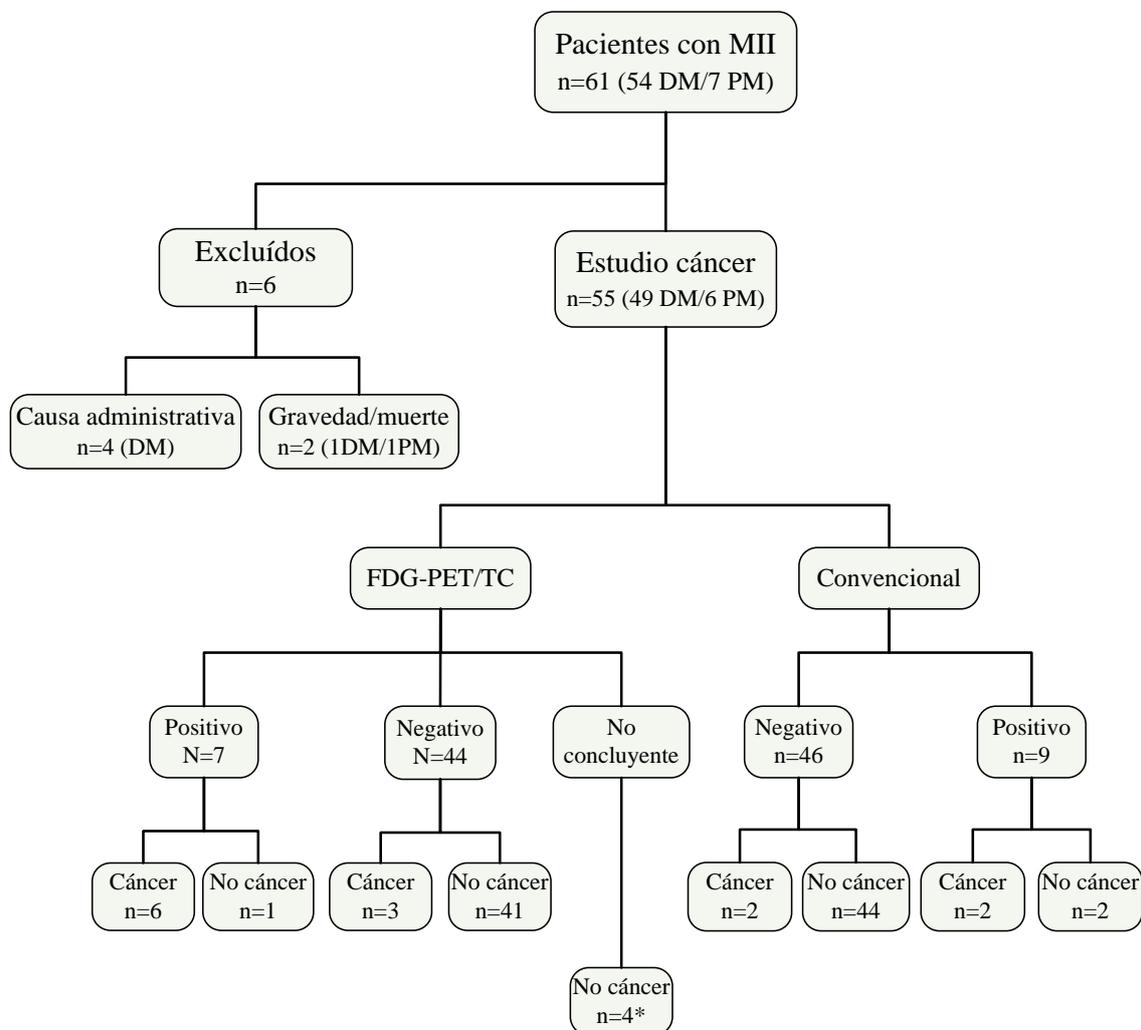


Figura 12. Diagrama de flujo de pacientes evaluados. Período 2006-2009



MII = Miopatía inflamatoria idiopática; DM = dermatomiositis; PM = polimiositis; FDG-PET/TC = Tomografía por emisión de positrones con [¹⁸F] fluorodesoxiglucosa / Tomografía computarizada.

*Una paciente con una captación no concluyente en el FDG-PET/TC fue diagnosticada de un cáncer de mama dos años después, sin relación alguna con la captación.

IV. DISCUSIÓN

El *problema del cáncer* constituye uno de los principales retos diagnósticos en la evaluación de las MII. La dificultad para identificar precozmente, dentro del común denominador de las MII, las miositis de etiología paraneoplásica (menos de un 20-30% del total), además de constituir una dramática incertidumbre para el clínico, limita el planteamiento de estrategias que pretendan incidir en el pronóstico de estos pacientes.

La presente tesis doctoral se ha diseñado para profundizar en esta problemática centrandose su atención en dos aspectos fundamentales: 1) la evaluación de diferentes marcadores clínicos y serológicos que permitan identificar pacientes con una DM o PM paraneoplásica y 2) la evaluación de la utilidad de nuevas técnicas diagnósticas para el cribado inicial de neoplasia en las DM y PM.

Para el desarrollo de estos objetivos se ha partido del estudio de una serie histórica de 85 pacientes con DM y PM atendidos en el servicio de Medicina Interna del Hospital Vall d'Hebron de Barcelona. Tras realizar un análisis descriptivo de la frecuencia de cáncer en la cohorte y valorar las características clínicas asociadas a esta condición, se ha investigado la presencia del nuevo anticuerpo anti-p155, determinándose su grado de relación con las neoplasias. Mediante este estudio se ha conseguido aportar a la bibliografía la segunda serie más larga (hasta la fecha de publicación) de pacientes adultos con DM en los que se ha evaluado esta asociación. Los resultados obtenidos han confirmado en nuestra serie una frecuencia de neoplasia y un comportamiento clínico de las mismas similar al observado en la bibliografía. Se ha identificado también la presencia del anticuerpo anti-p155 en un 23% de pacientes con DM, describiéndose, de forma concordante con lo previamente reportado, una intensa asociación del mismo con aquellas miositis en las que se asume un origen paraneoplásico.

En un segundo lugar, mediante una revisión sistemática y un metanálisis de todos los trabajos publicados sobre el tema se ha investigado la utilidad de la determinación del anticuerpo anti-p155 como test diagnóstico de miositis paraneoplásica. Mediante este estudio se ha podido caracterizar mejor y definir las propiedades de este anticuerpo cuando se utiliza para esta finalidad, quedando patente su potencial relevancia clínica en el cribado de neoplasia y la planificación de estrategias de seguimiento en estas entidades.

Finalmente, se ha evaluado mediante un estudio prospectivo multicéntrico la utilidad del FDG-PET/TC para la detección precoz de neoplasias en pacientes con un diagnóstico reciente de DM y PM, demostrándose que esta exploración tiene una sensibilidad y especificidad similar a la observada con las estrategias de cribado convencionales.

Antes de pasar a discutir los principales resultados obtenidos en estos estudios es ineludible detenerse a analizar un problema metodológico fundamental que afecta al núcleo central de la presente tesis doctoral y que radica en la propia definición del concepto “miositis paraneoplásica”.

El problema de la definición del concepto “miositis paraneoplásica”

Todo trabajo de investigación debe partir de una óptima selección de la muestra a estudio para que las conclusiones derivadas de sus resultados reflejen de forma fidedigna lo que sucede en la población de referencia. En los estudios clínicos uno de los factores esenciales para este fin es la correcta identificación de los pacientes de la población diana (aquellos que realmente queremos estudiar) mediante criterios de

inclusión y exclusión bien definidos que eviten posibles errores sistemáticos de clasificación. Esta premisa, fundamental para el óptimo resultado de toda investigación, merece ser evaluada detalladamente en relación a la identificación de pacientes portadores de una miositis de etiología paraneoplásica. Las distintas clasificaciones de las MII han acuñado el término “miositis asociada a cáncer” o MAC para hacer referencia a este subgrupo de pacientes. El *criterio temporal de coetaneidad*, basado inicialmente en observaciones empíricas y posteriormente en el cálculo de los riesgos de incidencia de neoplasia en amplias series poblacionales, continúa siendo el fundamento principal que soporta las principales definiciones de MAC propuestas en la bibliografía. Estas definiciones establecen un tiempo máximo de separación entre el diagnóstico de ambas entidades (diferente según la clasificación) para considerar a una miositis paraneoplásica. Bajo este supuesto, dos son las cuestiones con las que nos enfrentamos:

- 1) Los distintos estudios epidemiológicos describen lapsos temporales diferentes en relación a la duración del exceso de riesgo de neoplasia en los pacientes con DM y PM respecto a la población general. Así, mientras que en unos este riesgo se iguala a los 2 años,^{12,162} en otros se prolonga hasta los 3¹⁴ e incluso hasta los 5 años^{11, 14, 231} después del diagnóstico de la miositis. Asumiendo que el exceso de riesgo observado traduce globalmente la existencia de una relación paraneoplásica entre ambos procesos, la aplicación de un criterio temporal de 3 años utilizado como patrón de referencia en nuestros estudios puede ser insuficiente, a la luz de los anteriores resultados, para garantizar la inclusión de todas las miopatías de origen paraneoplásico.
- 2) La asociación temporal no garantiza siempre *per se* la existencia de una relación causal. Es, por tanto, posible que algunas miopatías que coincidan casualmente

en el tiempo con neoplasias se clasifiquen como miositis paraneoplásicas sin que exista realmente una relación etiopatogénica entre ambas entidades.

De acuerdo con lo expuesto, al definir las MAC utilizando únicamente un criterio temporal se ha de asumir la posibilidad de introducir sesgos importantes en la investigación relacionados con una incorrecta clasificación de pacientes, más si tenemos en cuenta que el escaso número de MACs recogidas en cada serie hace que el análisis estadístico sea más vulnerable a posibles errores de clasificación.

Dos ejemplos paradigmáticos de los anteriores supuestos los encontramos en el primer estudio de esta tesis doctoral, en el que se analiza la serie de pacientes de nuestro hospital. El primero de estos ejemplos corresponde al paciente registrado con el número 17 en tabla 7, correspondiente a un varón afecto de una DM que debutó a los 75 años de edad y que se diagnosticó de una neoplasia de vejiga 3 años y 9 meses después del comienzo de la miopatía, tiempo ligeramente superior a los 3 años establecidos como patrón de referencia. Este caso, en el que podría ponerse en cuestión el carácter pseudoarbitrario, de consenso, de la limitación temporal en la definición de las miositis paraneoplásicas, se clasificó dentro del grupo no-MAC, siendo la determinación del anticuerpo anti-p155 positiva, considerándose un falso positivo de la prueba.

Otro de los casos “controvertidos” es el de la paciente número 15 de la tabla 7, afecta de una DM y un síndrome antisintetasa asociado al anticuerpo anti-Jo-1, con un resultado negativo para el anticuerpo anti-p155, y que se diagnosticó a los 2 años y 9 meses del debut de la DM de un linfoma Hodgkin, clasificándose por este motivo dentro del grupo de las MAC. Esta paciente había presentado una enfermedad refractaria al tratamiento, lo que había motivado la introducción sucesiva de diferentes inmunodepresores. Como tratamiento de mantenimiento (con el que se consiguió

estabilizar la enfermedad) había requerido la administración conjunta durante más de un año de tacrolimus, micofenolato de mofetilo y prednisona. El estudio del linfoma evidenció por técnicas de hibridación la presencia de ADN del virus de Epstein-Barr (VEB) en las células neoplásicas, sugiriendo un mecanismo etiopatogénico similar al de los síndromes linfoproliferativos observados en pacientes postransplantados (inmunodeprimidos) y conocidos con el nombre inglés de *postransplant lymphoma disease*. Un caso similar se observó también en la paciente número 20 de la misma tabla, que desarrolló un linfoma asociado al VEB también en el contexto de una doble inmunodepresión, aunque en su caso 7 años después del debut de la DM. La relación de este tipo de neoplasias con el uso de tratamientos inmunodepresores ha sido descrita en la bibliografía, reportándose incluso en algunos casos la resolución del linfoma tras la suspensión del tratamiento.^{232,233} A la vista de estos hallazgos es razonable pensar que el desarrollo de ambas neoplasias pudiera estar relacionado con el tratamiento inmunodepresor intensivo que requirieron las pacientes durante un periodo prolongado de tiempo.²³⁴ Esta hipótesis implicaría un origen del linfoma posterior al debut de la DM y descartaría, por tanto, el carácter paraneoplásico de la miopatía. Ante la imposibilidad de discriminar los mecanismos etiopatogénicos exactos que provocaron la aparición de estas neoplasias, y de acuerdo con los criterios del estudio, la primera paciente se clasificó dentro del grupo de las MAC, pudiendo haberse cometido de esta manera un error de clasificación. Al no ser portadora del anticuerpo anti-p155 se consideró como un falso negativo de esta prueba.

Recientemente, Troyanov et al.⁴² en su “Clasificación modificada de Bohan y Peter” y en su “Clasificación clínico-serológica de las MII” han propuesto añadir al *criterio temporal* dos nuevos criterios: 1) un *criterio evolutivo*, según el cual se

consideran miositis paraneoplásicas aquellas miopatías que se curan tras un tratamiento curativo del cáncer; y 2) un *criterio clínico-serológico*, por el que se excluye del grupo de las MAC a pacientes portadores de ciertas características clínicas y serológicas asociadas con frecuencia a síndromes de superposición y que no aparecen habitualmente en relación con las neoplasias. El cumplimiento de los criterios temporal y/o evolutivo, junto con la ausencia de los signos, síntomas y autoanticuerpos incluidos en el criterio clínico-serológico confiere a una miopatía, según los autores, la condición de miositis paraneoplásica.

Ninguno de estos dos últimos criterios se ha aplicado en los trabajos más relevantes que han evaluado previamente la relación entre las MII y el cáncer, bien sea por lo reciente de esta clasificación, para facilitar la comparación con estudios previos, o por la falta de consistencia que podría atribuirse a los mismos. En relación con este último aspecto hay que decir que el *criterio evolutivo*, aunque descrito, se observa de una forma errática, pues es frecuente que la miopatía, una vez instaurada, siga un curso independiente al del proceso neoplásico. En relación al *criterio clínico-serológico* existen observaciones empíricas que contradicen algunos de los supuestos en los que se basa, como la reciente descripción de casos de neoplasia asociada a anticuerpos anti-Jo-1,^{192,193} a algunos tipos concretos de anti-Mi-2¹⁹⁴ o la ausencia de diferencias significativas en algunas series en relación a la distribución de síntomas considerados típicos de los síndromes de superposición en pacientes con o sin neoplasias.¹⁷² En nuestra opinión es necesaria todavía una base epidemiológica más robusta que la actual para considerar como criterio de exclusión alguna de las características clínicas y serológicas propuestas. Por estos motivos y para facilitar la comparación de resultados con otros trabajos realizados hasta la fecha se decidió utilizar en esta tesis doctoral un

criterio estrictamente temporal para definir las miositis paraneoplásicas. La decisión de aplicar un criterio temporal de 3 años se basó en la aceptación que este criterio había tenido en trabajos recientes.^{42,199,210}

Una vez hecha esta consideración metodológica, fundamental para ser conscientes de las dificultades y limitaciones inherentes a la propia investigación y situar en este contexto los resultados obtenidos, pasaremos a discutir los principales hallazgos y conclusiones extraídas de los tres estudios realizados.

Dermatomiositis, polimiositis y cáncer en la serie de 85 pacientes del Hospital Vall d'Hebron.

Consideraciones sobre la conformación de la serie: escaso número de pacientes con polimiositis.

Uno de los aspectos que más llamaron la atención al analizar nuestra serie fue el escaso número de pacientes con PM incluidos (20 de los 85 pacientes), lo que impidió la realización en este grupo de análisis de asociación estadística. Aunque no puede darse una explicación unívoca, son varios los factores que pueden haber influido en este hecho. Por un lado parece demostrada la existencia de un gradiente de latitud, relacionado con la radiación lumínica que recibe cada zona geográfica, que modula la expresión clínica de las MII y provoca que en zonas geográficas más cercanas a la latitud 0° (con una mayor exposición a la luz solar) se observe una mayor frecuencia de DM respecto a las PM, aspecto que podría aplicarse a nuestro medio. Existe también la impresión, cada vez más patente, de que la PM es en realidad una enfermedad menos prevalente de lo que inicialmente se pensaba,⁵⁵ y que durante mucho tiempo se han

agrupado bajo este término otras entidades hoy claramente diferenciadas como la MCI, algunas miopatías metabólicas, las miositis eosinófilas o trastornos de proteínas musculares como las disferlinopatías o las calpainopatías, que han contribuido a magnificar el número de PM. El mejor conocimiento de estas enfermedades en los últimos 20 años, el avance de las técnicas diagnósticas y una mayor formación de los profesionales ha incrementado considerablemente el número de estos diagnósticos, evitando la inclusión errónea de estos procesos dentro de las PM. A este respecto es destacable que, en la serie propia, varios pacientes inicialmente considerados como PM fueron reclasificados posteriormente en alguno de estos trastornos tras estudios más exhaustivos y por tanto excluidos de la base de datos de referencia. Por otro lado, la falta de reconocimiento por parte de facultativos de casos de PM en el contexto de entidades clínicas hasta ahora poco conocidas como el síndrome antisintetasa, en el que la afectación miopática puede quedar en un segundo plano y minimizarse en relación con la afectación intersticial pulmonar, también puede haber contribuido a que algunos de estos pacientes no hayan sido remitidos a médicos especialistas de nuestro servicio para su evaluación y seguimiento posterior. También se tiene constancia de la no derivación de algunos pacientes con formas leves de PM, aspecto que no parece haber ocurrido con otras entidades con mayor expresividad clínica como las DM. En otros casos, la ausencia de biopsia muscular u otros datos clínicos (incluyendo casos con afectación subclínica) que impidieron la caracterización correcta del proceso miopático de algunos pacientes (sobre todo visitados en la década de los 80) motivó su no inclusión en la base de datos que sirvió de referencia para nuestra investigación.

Finalmente, la baja prevalencia de PM en este estudio no puede ser atribuida tampoco a infradiagnósticos o peculiaridades relacionadas con la evaluación de estas

entidades en nuestro centro hospitalario, como queda patente en el bajo número de PM que se recogieron en el trabajo multicéntrico del tercer estudio de esta tesis doctoral y que viene a confirmar la baja prevalencia global de esta enfermedad en nuestro medio.

Aspectos sobre la frecuencia de neoplasia y sus asociaciones en la serie

El análisis de nuestra serie refleja de forma ejemplar gran parte del conocimiento actual sobre la relación clínica existente entre las DM/PM y las neoplasias. Los cánceres registrados presentaron un comportamiento similar al observado en otros trabajos,^{11-14, 162} con una acumulación de diagnósticos en torno al momento de presentación de las miositis y un descenso significativo al alejarse del mismo (Figura 1, página 112). Aunque un número escaso de neoplasias se presentaron precediendo a la miopatía, la mayor parte se diagnosticaron de forma concurrente o en los años posteriores, fundamentalmente dentro del primer año. En concordancia a lo descrito en la bibliografía el porcentaje de pacientes con miositis paraneoplásica (de acuerdo con el criterio establecido) fue mayor en el grupo de las DM (24,5%) que en el de las PM (15%). La localización de los tumores fue variada, siguiendo una distribución similar a la de otros estudios. Las neoplasias ginecológicas, fundamentalmente las de mama y ovario, ocuparon los dos primeros lugares en frecuencia (sumando entre las dos 7 de los 16 casos), mientras que el adenocarcinoma fue el tipo histológico de tumor más habitual.

El cribado inicial de cáncer realizado de forma sistemática en todos los pacientes de la cohorte fue suficiente para diagnosticar una parte importante de las neoplasias de la serie. No obstante, algunos pacientes con un cribado inicial negativo presentaron una neoplasia en los primeros años tras el debut de la miopatía. Es destacable que algunas de

estas neoplasias se presentaron de una manera “explosiva” en forma de enfermedad metastásica. Este comportamiento característico representa una constante en todas las series y estudios poblacionales publicados, y constituye uno de los principales retos a los que ha de enfrentarse el clínico en la evaluación de las MII.

Con la intención de identificar a aquellos pacientes sin evidencia inicial de neoplasia pero portadores de una miopatía paraneoplásica (y que, por tanto, desarrollarán con una alta probabilidad una neoplasia en los años posteriores), se ha investigado la posible asociación de estas entidades con la presencia de alguna característica clínica específica. La bibliografía muestra una gran variabilidad de resultados al respecto, habiéndose propuesto como posibles marcadores de neoplasia características tan heterogéneas como la edad avanzada al diagnóstico de la miositis,^{172,174,189,209} el sexo,^{172,189} los valores de CPK,^{181, 189,209} la presencia o no de disfagia,^{172,191} o de determinadas lesiones dermatológicas^{155,189,203,206,208,209} entre otras. En nuestra serie, el signo del chal fue el único parámetro que se asoció en el grupo de las DM a la presencia de MAC. Es destacable que a pesar de la proliferación en los últimos años de estudios descriptivos sobre posibles marcadores clínicos, la suma de observaciones no ha conllevado la elaboración de nuevas propuestas de evaluación de neoplasias y seguimiento de estas entidades. Es posible que este fracaso esté relacionado nuevamente con el número relativamente pequeño de pacientes y de neoplasias que se incluyen en cada trabajo y que limita su potencia estadística para encontrar diferencias significativas. A pesar de esta consideración, dada la escasa utilidad clínica demostrada por las asociaciones descritas, consideramos cuestionable el interés práctico y científico que pueden tener nuevos estudios descriptivos similares que se centren exclusivamente en parámetros clínicos o básicos de laboratorio. Las futuras

investigaciones en este campo deberían centrarse, sin embargo, en torno a nuevos y prometedores marcadores como el anticuerpo anti-p155, cuya presencia se evaluó en nuestra serie y del cual pasaremos a hablar a continuación.

Detección del anticuerpo anti-p155. Discusión sobre el patrón de inmunoprecipitación proteica.

El estudio realizado con las muestras de los 85 pacientes reclutados evidenció en algunos sueros la inmunoprecipitación de una banda proteica bien diferenciada de 155 kDa que presentaba una carrera electroforética similar a las observadas en las muestras de referencia cedidas por el Dr. Ira Targoff. La presencia de esta banda permitió identificar a los pacientes portadores del anticuerpo anti-p155. Este patrón de inmunoprecipitación contrastó con el publicado en otros estudios,^{190,196,199,200} en los que la banda de 155 kDa apareció acompañada por otra banda proteica de 140 kDa, no identificada de forma clara en ninguno de nuestros pacientes. Esta diferencia no ha sido óbice para que la comunidad científica haya relacionado ambos patrones de inmunoprecipitación con la presencia de un mismo autoanticuerpo en base a sus similares distribuciones y asociaciones clínicas.^{197,198,235}

La justificación de esta dualidad sigue perteneciendo, no obstante, al campo de la especulación. La explicación inicialmente sugerida por Kaji et al.,¹⁹⁶ atribuyendo estas diferencias a posibles factores étnicos entre las dos poblaciones en las que se describieron por primera vez estos anticuerpos (población japonesa con anti-p155/140¹⁹⁶ y caucásica con anti-p155¹⁹⁵), fue rápidamente refutada tras la descripción del anti-p155/140 en pacientes caucásicos.¹⁹⁰ Se ha demostrado también que la banda proteica de 140 kDa del anti-p155/140 es diferente a la observada en pacientes con el

anticuerpo anti-CADM-140,¹⁹⁶ cuya diana antigénica se ha identificado con el *melanoma differentiation-associated gene 5*.^{29,30} Para entender una de las hipótesis más plausibles sugeridas para explicar este diferente patrón de inmunoprecipitación³⁰ es necesario conocer algunas peculiaridades estructurales de la diana antigénica de este anticuerpo, identificada por Targoff et al. como una proteína con un peso molecular de 155 kDa conocida con el nombre de *factor intermediario transcripcional 1-γ* (TIF1-γ).²³⁶ La familia de proteínas TIF1 presente en los mamíferos está formada por 4 isoformas, α, β, γ y δ, constituidas por 1016, 835, 1127 y 1344 aminoácidos respectivamente.^{237,238} El TIF1-α, que tiene un peso molecular aproximado de 140 kDa, es estructuralmente muy parecido al TIF1-γ.²³⁷ Dada la similitud conformacional entre ambas proteínas es posible que el anticuerpo dirigido frente a la proteína TIF1-γ tenga la capacidad de unirse de igual forma a la TIF1-α, provocando su selección y precipitación, dando lugar a la banda proteica de 140 kDa que acompaña a la de 155 kDa en estos pacientes. Se ha especulado, como otra posibilidad, que la banda de 140 kDa podría aparecer como resultado de la degradación de la proteína TIF1-γ durante la realización de la técnica de inmunoprecipitación. Finalmente, una hipótesis menos consistente hace referencia a la posibilidad de que ambas bandas representen la diferente migración de cada una de las dos isoformas conocidas de la proteína TIF1-γ, la TIF1γ-α y TIF1γ-β, aunque la escasa diferencia de 15 aminoácidos entre una y otra hacen poco probable que se produzca una separación tan importante de 15 kDa en la migración por el gel de electroforesis.³⁰

Al analizar la bibliografía publicada sobre este anticuerpo es destacable, tal y como se comentó en el apartado “*resultados*” del segundo estudio de esta tesis doctoral, la diferencia observada en relación al extracto antigénico utilizado en los trabajos que

describen cada uno de los dos patrones de inmunoprecipitación proteica. Mientras que todos los autores que identificaron invariablemente el doblete proteico de 155/140 kDa utilizaron como fuente antigénica células K562 de una línea de leucemia mieloide crónica,^{190,196,199,200} en nuestro estudio se utilizaron células HeLa de una línea de carcinoma cervical uterino para la determinación del anticuerpo. Por otra parte, en el trabajo pionero de Targoff et al.¹⁹⁵ en el que se describía la presencia de una banda de 155 kDa acompañada ocasionalmente por una más débil de 140 kDa, se utilizaron indistintamente ambas líneas celulares (HeLa y K562) para realizar la inmunoprecipitación. La influencia que el extracto antigénico puede tener en el patrón de inmunoprecipitación proteica ha sido descrita previamente.¹⁹⁷ Las posibles diferencias de expresión de algunas proteínas en las líneas celulares utilizadas constituyen el fundamento de esta observación, que complementa las hipótesis anteriormente apuntadas.

De acuerdo con lo anterior, la discrepancia entre ambos patrones, por tanto, parece ser debida más a factores relacionados con las características de la técnica utilizada para su detección que a la existencia de dos anticuerpos independientes. En nuestra opinión el término anti-p155 representa probablemente la forma más exacta de nombrar a este anticuerpo, más si tenemos en cuenta que la proteína identificada como su antígeno diana tiene este peso molecular y que la banda de 140 kDa, que podría considerarse en cierto modo como un mero epifenómeno de la técnica, no se ha identificado en todos los estudios realizados.

Descripción del anticuerpo anti-p155 en un paciente con polimiositis

La precipitación de una banda proteica de 155 kDa se describió en 15 pacientes con DM y en un paciente con PM. Hasta la realización del presente estudio el anticuerpo anti-p155 había sido descrito únicamente en pacientes con DM (incluyendo pacientes con DM juvenil y DM amiofáticas),^{190,195,196,199,200} en 1 paciente con LES¹⁹⁵ y en 8 pacientes con miositis asociada a otras ETC (3 con DM,^{190,195} 2 con DM juvenil¹⁹⁵ y 3 con PM juvenil¹⁹⁵) (Tabla 27, en página 196), pero nunca en un paciente adulto con PM. Este hallazgo sorprendente motivó la revisión de la biopsia muscular del paciente en busca de hallazgos sugestivos de DM que hubieran podido pasar desapercibidos en una primera lectura y haber provocado un error de clasificación. El estudio microscópico confirmó el diagnóstico inicial de PM, informando de la presencia de un infiltrado intrafascicular con un predominio de linfocitos CD8⁺ en el estudio inmunohistoquímico, sin evidenciarse signos típicos de DM como la atrofia perifascicular.

Si bien podría concluirse que se trata del primer caso de PM del adulto con el anticuerpo anti-p155, conviene ser cautos a este respecto. Resulta además llamativo que en ninguno de los otros 212 pacientes adultos con PM^{190,195,196,199} (entre los que se incluyen los 19 pacientes restantes de nuestro estudio) en los que se ha evaluado la presencia de este anticuerpo hasta la fecha se haya detectado una banda similar. Para confirmar la observación de nuestra serie sería necesario cotejar la identidad de la proteína de 155 kDa del paciente con PM con las precipitadas por los pacientes con DM mediante técnicas de inmunoblot o inmunodeplección. Esta comprobación, por motivos técnicos, no se ha realizado todavía antes de concluir esta tesis doctoral. No obstante, es interesante destacar una reciente y sorprendente observación que consideramos de gran relevancia en el análisis de esta cuestión. En las semanas previas a la impresión de este

texto, dentro de una prueba piloto realizada en el laboratorio de nuestro servicio en el contexto del desarrollo de una nueva técnica de ELISA para detectar anticuerpos directamente frente al antígeno TIF1- γ , se analizó en varias ocasiones el suero de esta paciente con un resultado negativo. Este resultado contrastó con el de otros pacientes con DM que también habían precipitado una banda de 155 kDa y en los que la técnica de ELISA resultó claramente positiva. Aunque tampoco se trata de una prueba definitiva, este resultado sugiere la posibilidad de que la proteína precipitada en el suero del paciente con PM no se corresponda con el mismo antígeno observado en los pacientes con DM y, por tanto, esté expresando la existencia de un anticuerpo distinto al descrito en las DM. Será necesario esperar al perfeccionamiento de esta técnica y a la realización de técnicas de inmunodeplección para poder confirmar esta hipótesis.

A la luz de estas observaciones y tras analizar globalmente los resultados de todos los trabajos publicados hasta la fecha (tabla 27), es posible afirmar, de acuerdo con la idea expresada ya por otros autores,^{197,198,235} que el anti-p155 ha de considerarse un anticuerpo específico de las DM, tanto de sus formas adultas como juveniles. Su presencia en 1 paciente con LES sin miositis,¹⁹⁵ en 3 pacientes con PM juvenil asociada a otras ETC¹⁹⁵ y en 1 paciente adulto con PM no debe constituir ningún impedimento al respecto, de igual forma que otros anticuerpos del grupo de los MSA también han sido detectados ocasionalmente en pacientes con otras ETC sin DM ni PM.^{239,240} En consonancia con esta afirmación hay que considerar, desde un punto de vista práctico, que solicitar la determinación de este anticuerpo fuera del grupo de las DM carece de todo sentido clínico salvo que se plantee con fines didácticos o experimentales.

Tabla 27. Grupos clínicos en los que se ha investigado la presencia del anticuerpo anti-p155 (según datos publicados).

Grupo clínico	N	Anti-p155*
<i>DM</i>	312	62
<i>PM</i>	213	1
<i>DM asociadas a ETC (overlap)</i>	76	3
<i>PM asociadas a ETC (overlap)</i>	7	0
<i>DM juvenil</i>	222	57
<i>PM juvenil</i>	9	0
<i>DM/PM juveniles asociadas a ETC</i>	15	5†
<i>Otras miopatías (distrofias)</i>	41	0
<i>LES</i>	137	1
<i>Esclerodermia</i>	294	0
<i>EPID sin miositis</i>	18	0
<i>Controles sanos</i>	72	0

DM= Dermatomiositis; PM=Polimiositis; ETC=Enfermedad del tejido conectivo; LES=Lupus eritematoso sistémico; EPID=Enfermedad pulmonar intersticial; N=Número de pacientes.

*Número de pacientes.

†2 casos con DM juvenil y 3 con PM juvenil.

Asociaciones clínicas y serológicas del anti-p155

La fuerte asociación que presenta el anticuerpo anti-p155 con el cáncer en las series de pacientes adultos con DM, corroborada también en nuestro estudio, constituye sin duda la principal característica de este autoanticuerpo. Su asociación negativa con la enfermedad intersticial pulmonar, constante en todas las series donde se ha evaluado (incluyendo la nuestra), puede considerarse, después de la anterior, su segunda característica más relevante. Esta observación es concordante con la baja frecuencia de enfermedad pulmonar intersticial en pacientes con cáncer y parece sugerir la existencia de mecanismos etiopatogénicos diferentes en ambos grupos de pacientes. También se ha comunicado una mayor frecuencia de algunas lesiones dermatológicas típicas de la DM

en pacientes portadores de este anticuerpo. No obstante, la información a este respecto es más confusa, ya que las lesiones descritas difieren entre los distintos estudios. Así, mientras que Kaji et al.¹⁹⁶ describen una mayor frecuencia de eritema en heliotropo, pápulas de Gottron y eritema flagelado entre los portadores, Gunawardena et al.¹⁹⁹ no encuentran diferencias significativas para las dos primeras, mientras que sí lo hacen para el signo del chal y de la V (no evaluados, sin embargo, por Kaji et al.¹⁹⁶). En nuestro estudio observamos también una mayor frecuencia de estos dos últimos signos en la población portadora del anticuerpo anti-p155 que, aunque resulta significativa en el análisis individual, pierde su significación estadística al ajustar los valores de *p* según el procedimiento de Holm para comparaciones múltiples. Ante la inconsistencia y variabilidad de estos resultados se hacen necesarios más estudios que determinen la verdadera significación de la asociación del anticuerpo anti-p155 con las lesiones dermatológicas observadas en las DM. Es importante tener en cuenta, a este respecto, que el pequeño número de pacientes con anti-p155 en cada trabajo puede haber favorecido la descripción de falsas asociaciones. No obstante, la presencia exclusiva del anticuerpo anti-p155 en pacientes con DM podría indicar una implicación del mismo (bien como causa o epifenómeno) en el desarrollo de las lesiones cutáneas.

Dejando de lado la relación con la enfermedad neoplásica, la asociación del anticuerpo anti-p155 con la enfermedad pulmonar intersticial, las lesiones cutáneas de las DM y otras características clínicas ha sido evaluada de manera distinta por los diferentes autores. En primer lugar, como queda patente en la figura 13, se observa una variación importante en la selección de las características comparadas en cada uno de los estudios. Por otro lado, mientras que en la mayoría de casos la comparación de la distribución de las diferentes características clínicas se realizó entre pacientes con DM

portadores y no portadores del anticuerpo de la misma cohorte, en el estudio de Targoff et al.¹⁹⁵ se utilizó como grupo control una cohorte histórica de pacientes con DM y PM. En este último caso, las claras diferencias clínicas existentes entre ambas entidades, así como el desconocimiento del estatus de estos pacientes respecto a la presencia o no de este anticuerpo en el grupo control, introducen factores de confusión importantes que limitan el grado de certeza de las conclusiones derivadas del estudio de estos últimos autores.

Figura 13. Características clínicas cuya relación con el anticuerpo anti-p155 se ha evaluado en la bibliografía (en color verde se destacan las que presentan una asociación estadística significativa con el anticuerpo)

Características	Estudios				
	Targoff	Kaji	Gunawardena	Fujikawa	Trallero-Araguás
Fiebre					
Fenómeno de Raynaud					
Artritis					
Debilidad proximal					
Debilidad asimétrica					
Mialgias					
Atrofia					
Caídas					
Tunel carpiano					
Disnea de esfuerzo					
EPID					
Palpitaciones					
Manos de mecánico					
Signo de la V					
Signo del chal					
Crecimiento cuticular					
Edad inicio DM/PM					
Sexo					
Tiempo de evolución					
Aumento de CPK					
ANA					
Eritema en heliotropo					
Pápulas/signo de Gottron					
Eritema flagelado					
Eritema periónico					
Necrosis cutánea					
Hemorrágicas ungueales					
Pápulas palmares					

EPID= Enfermedad pulmonar intersticial difusa; DM= Dermatomiositis; PM= Polimiositis; CPK= Creatin fosfoquinasa; ANA= Anticuerpos antinucleares.

En color se marcan las características comparadas en cada estudio. El color naranja indica que no demostró una asociación significativa, mientras que el color verde marca las asociaciones estadísticamente significativas.

Relación del anti-p155 con otros anticuerpos específicos y asociados de miositis.

En nuestra serie ninguno de los pacientes portadores del anticuerpo anti-p155 presentó otro MSA asociado. La coexistencia del anti-p155 con otros MSA ha sido descrita en la bibliografía únicamente en tres casos: en 1 paciente adulto con DM portador del anticuerpo anti-KS (anti-asparaginil-tRNA sintetasa)¹⁹⁰ y en 2 pacientes con DM juvenil portadores del anticuerpo anti-Mi-2.¹⁹⁹ Esta observación no es incompatible con la condición de MSA que atribuimos al anti-p155, ya que, la combinación de dos MSA en un mismo paciente, aunque se considera prácticamente excepcional, ha sido descrita previamente.⁶⁵

Es necesario, no obstante, realizar una consideración metodológica de interés en relación a la descripción en un mismo paciente de los anticuerpos anti-p155 y anti-Mi-2. El patrón de inmunoprecipitación de este último anticuerpo se caracteriza por la presencia de una serie de bandas proteicas entre las que destacan las de 240, 150, 63 y 65 kDa. En caso de coexistir, la presencia de un anti-Mi-2 puede dificultar (o impedir) la identificación del anticuerpo anti-p155 en base a su patrón de inmunoprecipitación, ya que la banda de 150 kDa característica del primer anticuerpo puede enmascarar la presencia de la banda de 155 kDa del segundo. De hecho resulta sorprendente la descripción, realizada por Gunawardena et al.,¹⁹⁹ de dos pacientes con DM juvenil portadores de ambos anticuerpos sin que en ningún momento se haga referencia a esta problemática. Esta cuestión cobra todavía una mayor relevancia si tenemos en cuenta que el anti-Mi-2 se ha relacionado en algunos trabajos con una mayor presencia de cáncer entre sus portadores, como se comentará más adelante. En nuestra experiencia ninguno de los pacientes con anticuerpos anti-Mi-2 pudo ser evaluado respecto a la presencia del anti-p155 por este motivo, asumiéndose su negatividad en estos pacientes

a expensas de introducir un posible sesgo en la interpretación de los resultados del estudio. El desarrollo de técnicas diferentes a la inmunoprecipitación proteica para determinar directamente la presencia de anticuerpos frente a la diana antigénica del anti-p155, la proteína TIF1- γ , permitirá aclarar estas cuestiones.

La presencia de MAA (fundamentalmente los anticuerpos anti-U1RNP, anti-Ro y anti-Ku) en pacientes con anti-p155 parece ser un hecho más frecuente, habiéndose descrito en otros trabajos¹⁹⁰ y evidenciándose también en nuestra propia serie.

Asociaciones haplotípicas del complejo mayor de histocompatibilidad del anti-p155

Hasta la fecha, únicamente en el estudio de Targoff et al.¹⁹⁵ se había realizado una valoración de las posibles asociaciones haplotípicas de este anticuerpo. La comparativa, a diferencia de nuestro trabajo, se estableció entre el grupo portador y un grupo control ajeno al estudio, formado por 555 controles sanos de raza caucásica. De esta forma se describió una asociación estadística del anti-p155 con el alelo del MHC DQA1*0301. En nuestra serie, si bien la comparación se realizó entre la población portadora y no portadora del anti-p155, se observó una tendencia no significativa en el mismo sentido, con una mayor frecuencia del alelo del MHC DQA1*0301 en los pacientes con anti-p155. Esta ausencia de significación estadística, que podría atribuirse a una falta de tamaño muestral, no parece estar relacionada, por otro lado, con diferencias en la distribución de frecuencias del alelo del MHC DQA1*0301 entre las poblaciones de ambos estudios,¹⁹⁵ si tenemos en cuenta que la frecuencia del mismo en la población caucásica española y de los Estados Unidos de América (a la que pertenecen los pacientes evaluados por Targoff et al.) es similar, situándose alrededor de un 10%.

Por otra parte ninguno de los pacientes con anti-p155 de nuestra serie presentó el alelo del MHC DQA1*0102 en el estudio haplotípico, en comparación con el 38% de pacientes sin anti-p155. Esta observación, no descrita previamente, apunta hacia un posible papel protector de este alelo para el desarrollo del anticuerpo anti-p155.

Utilidad de los anticuerpos específicos y asociados a miositis en la identificación de miositis paraneoplásicas

Únicamente en 2 pacientes con MAC (casos 13 y 15 de la tabla 7), ambos con DM, se detectaron MSA diferentes al anti-p155. Uno de ellos, (caso 13) un varón con una neoplasia de colon que se diagnosticó 8 meses después de la miositis, era portador del anticuerpo anti-Mi-2, mientras que la otra paciente (caso 15), diagnosticada de un linfoma de Hodgking a los dos años y 9 meses del debut de la DM, presentaba un síndrome antisintetasa asociado al anticuerpo anti-Jo-1.

La presencia de MSA y MAA se ha relacionado globalmente con un menor riesgo de neoplasia.⁶⁰ El anti-Jo-1, en concreto, se ha considerado en varios estudios un factor protector de cáncer,^{189,191} si bien, como ya se ha mencionado previamente, se han publicado recientemente en la bibliografía, de forma similar a lo descrito en nuestra serie, algunos casos de cáncer en pacientes portadores de este anticuerpo.^{192,193} Aunque estas observaciones pueden ser interpretadas como asociaciones casuales, en uno de los trabajos se describe la resolución de la patología intersticial asociada a dicho anticuerpo tras la curación del cáncer (exéresis quirúrgica y quimioterapia),¹⁹² aspecto que algunos autores consideran característico de los fenómenos paraneoplásicos.⁴² En el caso de la paciente descrita en nuestra serie, como se comentó previamente, existen dudas acerca

del carácter paraneoplásico de la DM sugerida por la aplicación del criterio temporal de MAC.

En relación al anti-Mi-2, además de detectarse en un paciente del grupo MAC, se describió en 3 de los 9 pacientes con cáncer que fueron clasificados dentro del grupo no-MAC por no cumplir el criterio temporal establecido. En dos de estos casos (pacientes 20 y 22 de la tabla 7) la separación temporal entre los dos procesos fue mayor de 7 años, lo que hace poco sugestivo la etiología paraneoplásica de la miopatía. En el tercer caso (paciente 21), sin embargo, el diagnóstico de neoplasia precedió al de la DM únicamente en 3 años y 4 meses. La bibliografía reporta resultados controvertidos respecto a la asociación del anticuerpo anti-Mi-2 con el cáncer. Así, mientras que un estudio norteamericano realizado en población caucásica con DM ha sugerido una baja frecuencia de anti-Mi-2 en pacientes con MAC,⁸⁹ otro trabajo europeo coetáneo ha encontrado un riesgo incrementado de neoplasia en algunos pacientes con anticuerpos anti-Mi-2, concretamente aquellos con anticuerpos dirigidos frente al fragmento N-terminal de la porción Mi-2 β del antígeno diana.¹⁹⁴ La imposibilidad de determinar mediante técnicas de laboratorio rutinarias los distintos subtipos de anti-Mi-2 ha impedido un estudio más amplio de esta observación y limita en la práctica clínica la utilización de este anticuerpo para la identificación de pacientes con MAC.

La menor prevalencia de cáncer entre los pacientes portadores de MSA y MAA ha sido descrita recientemente por Chinoy et al.¹⁹⁰ en una cohorte de 109 pacientes con DM. En su estudio se comparó el riesgo de MAC en los portadores de alguno de los MSA y MAA determinados de forma rutinaria en el laboratorio de su hospital respecto al resto de pacientes. Los anticuerpos evaluados fueron el anti-Jo-1, anti-U1RNP, anti-U3RNP, anti-Ku y anti-PM-Scl, demostrándose, en pacientes con DM, una frecuencia

nueve veces mayor de neoplasia en los no portadores. Tomando como referencia este trabajo, en nuestra serie evaluamos este aspecto de dos formas diferentes. Siguiendo el ejemplo de Chinoy et al.¹⁹⁰ utilizamos en un primer análisis los mismos anticuerpos seleccionados en su estudio (si bien el anti-U3RNP no se detectó en ningún paciente de nuestra cohorte). En segundo lugar realizamos un análisis con un grupo más amplio de MSA y MAA, en el que se incluyeron, aparte de los mencionados previamente, el resto de anticuerpos antisintetasa (anti-PL-7, -PL-12, -OJ, -EJ, -KS) y los anticuerpos anti-Mi-2, anti-SRP, anti-Ro52 y anti-Ro60. Ambas estrategias, al igual que en el artículo de Chinoy et al.,¹⁹⁰ demostraron individualmente unos peores valores predictivos para MAC que la determinación aislada del anticuerpo anti-p155. Sin embargo, la estrategia combinada basada en la presencia del anti-p155 o la ausencia de MSA/MAA (con cualquiera de las dos alternativas anteriores), considerada por este mismo autor como la mejor para el diagnóstico de MAC con una sensibilidad y un valor predictivo negativo del 100% en las DM, no se mostró en nuestro caso superior a la utilización aislada del anti-p155. Nuevamente la explicación a estas observaciones discordantes podría atribuirse al escaso número de pacientes con MAC en ambas series y a unos tamaños muestrales pequeños.

Momento de obtención de la muestra de suero. Posible influencia del tratamiento inmunodepresor en la determinación de anticuerpos.

En algunos estudios que evalúan la presencia de anticuerpos en pacientes con MII se recoge la consideración de que las muestras de suero fueron obtenidas antes de que se hubieran administrado dosis elevadas de tratamiento inmunodepresor.^{27,200} La idea que subyace a esta aclaración es el posible efecto modificador que la inmunodepresión

puede tener sobre la expresión de autoanticuerpos en estos pacientes. Esta idea no es más que una extrapolación empírica de algunas observaciones realizadas en otras entidades autoinmunes como el LES, en el que puede observarse un descenso del título o negativización de algunos anticuerpos coincidiendo con la disminución de la actividad de la enfermedad tras el inicio del tratamiento. En las DM y PM, aunque apenas existen datos en la bibliografía que describan el comportamiento evolutivo del fenotipo serológico expresado al inicio de la enfermedad, la experiencia acumulada por los pacientes controlados en nuestro hospital parece indicar que este patrón de anticuerpos se mantiene constante a lo largo del tiempo. No obstante, en nuestra misma serie, se ha observado en dos pacientes con PM asociada a un síndrome antisintetasa la negativización del anticuerpo anti-Jo-1 varios años después del debut de la miopatía (datos no publicados). Esta información no permite descartar la posible existencia, al menos en algunos pacientes, de variaciones evolutivas en el patrón de anticuerpos expresado, si bien la relación de esta variación con el tratamiento inmunodepresor instaurado es difícil de valorar. En nuestro estudio, aunque no disponemos de información exacta sobre la fecha de extracción de las muestras, podemos argumentar que la recogida de sueros constituye una práctica sistemática en los pacientes con MII, y que suele realizarse habitualmente en las primeras semanas tras el diagnóstico. Por este motivo, salvo contadas excepciones (algunos pacientes remitidos desde otros centros), creemos que es poco probable que las dosis acumuladas de inmunodepresores hayan sido muy elevadas y hayan podido influir en la existencia de falsos negativos en la detección del anti-p155 u otros MSA evaluados.

Evaluación de la validez del anti-p155 como prueba diagnóstica para identificar miositis paraneoplásicas: revisión sistemática con metanálisis

La confirmación en nuestra serie de las observaciones apuntadas previamente por otros autores respecto al anti-p155 motivó el diseño del segundo trabajo de esta tesis doctoral, que se gestó con la intención de explorar las propiedades de este autoanticuerpo al ser utilizado para el diagnóstico de las dermatomiositis paraneoplásicas. El objetivo era estudiar la validez y precisión de este test al aplicarlo con este fin específico sobre la población a estudio, paso necesario antes de introducir cualquier nueva prueba diagnóstica en la práctica clínica. Para ello era necesaria su evaluación en trabajos más amplios que los estudios descriptivos realizados hasta la fecha. La limitación fundamental para este objetivo radicaba en la condición de *enfermedad rara* que acompaña a la DM, lo que dificultaba el reclutamiento en nuestro medio, y en un periodo razonable de tiempo, de grandes grupos de pacientes en los que evaluar el test. Para superar esta dificultad metodológica se decidió realizar una revisión sistemática sobre el tema y un metanálisis que aglutinara los resultados publicados hasta la fecha.

Aspectos relacionados con la revisión sistemática de la bibliografía

Como primer paso se realizó una revisión sistemática, en las principales bases de datos médicas disponibles, de todas las publicaciones que hicieran referencia al anticuerpo anti-p155(155/140) y su relación con las neoplasias en pacientes adultos con DM. La estrategia de búsqueda de bibliografía adoptada no contempló restricción alguna en relación al idioma original del artículo. Aunque sólo se incluyeron estudios publicados, dada la novedad de este anticuerpo y el interés de sus características y asociaciones clínicas (en especial su asociación con el cáncer), se considera poco probable la

existencia de datos relevantes no publicados y, por tanto, que se haya producido un sesgo de publicación significativo. La revisión sistemática identificó 6 artículos que cumplieron los requisitos establecidos y de los que se extrajeron los datos necesarios para la realización del metanálisis. Aunque este número de trabajos podría considerarse escaso, la cantidad global de pacientes recogidos es similar a la de algunos de los estudios poblacionales que hasta la fecha han servido de referencia en la evaluación de la relación entre la DM y el cáncer.^{11,13,163}

Metanálisis: consideraciones metodológicas.

Determinar la validez diagnóstica de una prueba supone la comparación de las clasificaciones resultantes de dos procesos diferentes de medición. El primero de ellos es un patrón de referencia que, se asume, clasifica de forma correcta a los sujetos respecto a la presencia o ausencia de una condición clínica. El segundo es la prueba diagnóstica que se quiere evaluar.

La condición clínica evaluada fue la presencia o no de una miositis paraneoplásica y su patrón de referencia la definición de MAC según un criterio temporal de 3 años. El cribado y seguimiento habitual de acuerdo con el criterio de cada autor se consideró el estándar de referencia para el diagnóstico de neoplasia. Ninguno de los artículos publicados aportaba datos que permitiera la replicación del cribado o seguimiento realizado a los pacientes de la serie. Los autores que respondieron a nuestra solicitud de información adicional al respecto comunicaron que el manejo clínico y las exploraciones realizadas no siguieron estrictamente un protocolo común, siendo frecuente que se adoptara una estrategia individualizada según las características de cada caso. Podría especularse que en aquellos pacientes en los que se hubiera realizado un cribado inicial de cáncer menos intenso podría haberse dejado de diagnosticar alguna

neoplasia, dando lugar a un sesgo de detección. Aunque no puede descartarse, consideramos poco probable esta situación dado que el amplio conocimiento existente sobre la relación entre miopatía y cáncer deriva habitualmente en una evaluación inicial y monitorización concienzuda del paciente, actitud que en ocasiones, incluso, ha sido argumentada como una posible explicación del sobrediagnóstico de neoplasias en torno al debut de la miopatía en esta población.¹⁶⁴

Evaluación de la calidad de los estudios

La evaluación de la calidad de los estudios incluidos en una revisión sistemática se considera fundamental para estimar la validez de la prueba diagnóstica a la que hacen referencia. La herramienta elegida para la evaluación de la calidad en nuestro caso fue el cuestionario QUADAS, ideado específicamente para este tipo de revisiones. Inicialmente, algunos de los ítems de calidad de este cuestionario no pudieron evaluarse positivamente en varios de los trabajos al no especificarse en los artículos la información necesaria para este fin. No es de extrañar esta observación si tenemos en cuenta que el cuestionario QUADAS fue específicamente diseñado para valorar la calidad de estudios diagnósticos, mientras que el objetivo de la mayoría de las publicaciones incluidas en esta revisión sistemática no era la evaluación específica de un test diagnóstico, sino la descripción de un nuevo hallazgo de laboratorio (el anticuerpo anti-p155) con sus características y asociaciones. Gracias a las aclaraciones e información adicional proporcionada por los autores correspondientes, varios trabajos experimentaron una mejoría significativa en la valoración final de su calidad.

El uso que debe darse a los resultados del análisis de calidad es un tema a debate. Se propone desde su simple descripción, con el objeto de valorar el alcance de las evidencias disponibles, hasta la propuesta más drástica de excluir del metanálisis a

los estudios de calidad más baja. En otros casos se opta por la comparación de los resultados de los estudios con diferente calidad con el objeto de apuntar posibles cambios en las medidas de efecto que puedan deberse a los sesgos de los estudios de calidad inferior. En relación con este último aspecto, en el análisis de sensibilidad realizado en nuestro trabajo para explorar la heterogeneidad de los estudios, la exclusión en el meta-análisis de los estudios con peor valoración de la calidad (el de Targoff et al.¹⁹⁵ y el de Gunawardena et al.,¹⁹⁹ que presentaron el mayor número de ítems con calificación negativa o sin calificar), no afectó significativamente, al menos desde un punto de vista práctico, a la valoración global de la utilidad diagnóstica del test (datos no mostrados).

Validez y precisión del anti-p155 para el diagnóstico de miositis paraneoplásicas

El cálculo de los índices globales de validez de un test diagnóstico en un metanálisis requiere la aplicación de modelos estadísticos complejos. En nuestro caso, la aplicación del modelo bivalente de Reitsma et al.²²⁵ permitió estimar una sensibilidad y especificidad global del anti-p155 para el diagnóstico de miositis paraneoplásica del 80% y del 90% respectivamente. Este anticuerpo mostró además una gran asociación global con las neoplasias, de forma que el diagnóstico de MAC fue 27 veces más frecuente en pacientes portadores del anti-p155 que en los no portadores.

Consideramos necesario detenernos someramente para realizar alguna puntualización sobre dos de los parámetros calculados en el metanálisis, los cocientes de probabilidad positivo y negativo, que el clínico está menos habituado a manejar, y cuya determinación, junto con la de la sensibilidad y la especificidad, es fundamental para valorar las propiedades y utilidad de un test diagnóstico. Una de las principales propiedades de los cocientes de probabilidad es que, al contrario de lo que ocurre con

los valores predictivos, su valor no depende de la prevalencia de la condición clínica que se diagnostica, sino de las propias características de la prueba. Estos cocientes nos dan una información muy importante para poder determinar la utilidad práctica de un test en cualquier población de la que conozcamos previamente la prevalencia del problema a estudio (probabilidad pre-test). La aplicación de estos cocientes permite estimar cómo variará esta probabilidad tras la obtención de un resultado positivo o negativo del test diagnóstico al que hace referencia. Así, por ejemplo, en la población recogida en el metanálisis, donde se describe una prevalencia global de MAC del 17%, los cocientes de probabilidad calculados nos permiten estimar que un resultado positivo del anti-p155 aumenta la probabilidad de que un paciente sea portador de una MAC hasta el 58%, mientras que un resultado negativo la disminuye hasta un 5%. Asumiendo que las propiedades del test no varían al aplicarlo a poblaciones con diferentes prevalencias, podemos aplicar estos mismos coeficientes a nuestra serie propia, donde la prevalencia de MAC en las DM fue del 24%. De acuerdo con estos datos, ser portador del anti-p155 en nuestro medio aumenta la probabilidad de MAC hasta un 68,3% mientras que no tener este anticuerpo disminuye esta probabilidad hasta un 7,3%. El cálculo aproximado de las probabilidades post-test puede realizarse de forma rápida utilizando el *nomograma de Fagan* (ver figura 10, página 163), para lo que basta con proyectar una línea sobre las columnas donde se encuentran marcados los valores de probabilidad pre-test (prevalencia) y el cociente de probabilidad correspondiente y determinar el punto de corte en la columna de la probabilidad post-test.

El metanálisis ha contribuido a caracterizar mejor la utilidad del anticuerpo anti-p155 en pacientes adultos con DM, definiendo sus propiedades y corroborando las impresiones reflejadas individualmente en cada uno de los estudios publicados. La

validez del anticuerpo anti-p155 como test diagnóstico de miositis paraneoplásica queda patente en el valor calculado del área bajo la curva ROC resumen, de 0,91, resultado que confiere a esta prueba la categoría de test diagnóstico excelente. La utilidad práctica de este anticuerpo es indudable en base a estos resultados y puede considerarse una auténtica revolución en el estudio de las miositis paraneoplásicas. El anti-p155 aporta una información de gran relevancia para el clínico, que hasta ahora no había contado con ninguna herramienta fiable que le permitiera valorar la posibilidad de que un paciente fuera portador de una miositis paraneoplásica; disminuye su umbral de incertidumbre y le permite plantear nuevas estrategias de evaluación y seguimiento de los pacientes en función de este resultado. De esta forma, aunque un resultado positivo no es garantía de un diagnóstico de miositis paraneoplásica, sí podría justificar la realización de un seguimiento más exhaustivo de estos pacientes durante el período de 3 a 5 años en el que el riesgo de presentar una neoplasia permanece elevado. Más importantes aún son las consecuencias que se derivan de un resultado negativo, que al disminuir significativamente la probabilidad de ser portador de una MAC evitará que estos pacientes sean sometidos a un “ensañamiento diagnóstico” en busca de posibles neoplasias ocultas.

Aspectos relacionados con el anticuerpo anti-p155 y su diana antigénica, la proteína TIF1- γ

Llegados a este punto es necesario detenerse a analizar varias cuestiones ineludibles relacionadas con el anticuerpo anti-p155, como son la naturaleza y función de su diana antigénica, qué determina su aparición en pacientes con neoplasia, o su paradójica alta

frecuencia en pacientes con DM juvenil, entidad que no tiene relación alguna con el cáncer.

Características de la proteína TIF1- γ y su relación con el cáncer

El TIF1- γ fue identificado en 2006 por Targoff et al. como la diana antigénica del autoanticuerpo anti-p155.²³⁶ Hasta la fecha esta observación ha sido confirmada en la bibliografía únicamente en un estudio recientemente publicado,³⁰ en el que se observó una buena correlación entre la determinación del anti-p155 por técnicas habituales de inmunoprecipitación y los resultados de aplicar una nueva técnica que valoraba la capacidad de los sueros de pacientes con DM para inmunoprecipitar TIF1- γ recombinante biotilina.

El TIF1- γ , que se conoce también con los nombres TRIM33, *Ret-fused gene 7*, PTC 7 y *Ectodermis*, es una proteína nuclear que parece desempeñar un papel importante en las vías de señalización dependientes del *factor de crecimiento transformante beta* (TGF- β , del inglés *transforming growth factor- β*), citoquina implicada en la regulación del crecimiento celular.²⁴¹ Aunque los mecanismos de interacción con esta citoquina no están todavía completamente aclarados, algunas observaciones parecen indicar que el TIF1- γ ejerce una acción inactivadora de esta vía al actuar como una ligasa de ubiquitina para la proteína Smad4. La ubiquitina es una pequeña proteína presente en las células eucariotas cuya principal función es la de marcar otras proteínas. Este marcaje es un paso fundamental necesario en múltiples procesos celulares que van desde la destrucción o regulación del tráfico de proteínas al control del ciclo celular, biogénesis de orgánulos o la organización de la transcripción génica. La ubiquitinación que el TIF1- γ realiza sobre la Smad4 provoca la inactivación de esta proteína, que a su vez condiciona la inhibición de los efectos antiproliferativos

de la vía de señalización de la TGF- β con la consiguiente estimulación del crecimiento celular.³⁰ Otros estudios, sin embargo, atribuyen a la TIF1- γ un papel importante en la estimulación de la vía de señalización del TGF- β a través de su interacción con las proteínas Smad2 y Smad3.²⁴²

La relación del TIF1- γ con la vía de señalización del TGF- β abre las puertas a la hipótesis de una posible implicación de esta proteína en el desarrollo tumoral a través de su efecto sobre la Smad4. La TGF- β es una citoquina que ejerce un efecto supresor sobre el desarrollo de células cancerígenas, no sólo a través de la regulación de la proliferación celular, sino también de otros aspectos como su acción sobre la diferenciación, supervivencia, adhesión y el microambiente celular. Alteraciones en la señalización dependientes del TGF- β se han implicado en el desarrollo de neoplasias de colon, carcinoma de endometrio, mama o tiroides.

Por otra parte, la implicación directa del TIF1- γ en el desarrollo de neoplasias se ha descrito en pacientes con adenocarcinomas y adenomas de colon en los que se ha observado una sobreexpresión de esta proteína.²⁴³ Paradójicamente a este mecanismo se ha demostrado en modelos murinos que la inactivación del TIF1- γ está implicada en la producción de tumores pancreáticos. De forma paralela, se observó en este mismo estudio una expresión disminuida de esta proteína en tumores pancreáticos humanos, lo que sugiere un posible papel de esta otra vía en la producción de neoplasias también en nuestra especie.²⁴¹

La presencia de anticuerpos frente al TIF1- γ (o anti-p155) en pacientes con DM afectos de neoplasia podría entenderse como un fenómeno secundario al desarrollo tumoral, en el que la sobreexpresión, posibles alteraciones de esta proteína, o reacciones cruzadas con antígenos tumorales aberrantes similares, favorecerían el inicio de una

reacción autoinmune de la que formaría parte la respuesta humoral. De acuerdo con esta hipótesis, el anticuerpo anti-p155 podría considerarse un marcador de miositis paraneoplásica. Su presencia en pacientes con DM que no desarrollan neoplasia tras varios años de seguimiento podría interpretarse en el contexto de una victoria del sistema inmunológico frente al tumor que inicialmente desencadenó la respuesta inflamatoria. Sin embargo, bajo esta perspectiva, el significado de la elevada prevalencia del anticuerpo anti-p155 en pacientes con DM juveniles (que se sitúa entre un 23% y un 29%),^{195,199} entidad no relacionada con el cáncer, representa una gran incógnita. La identidad del antígeno diana de los anticuerpos presentes en adultos con DM y en pacientes con DM juveniles, demostrada mediante técnicas de inmunoprecipitación e inmunobloting y de inmunodeplección,¹⁹⁹ obliga a buscar puntos de conexión entre las vías etiopatogénicas que provocan, en dos entidades clínicamente tan dispares, la producción de un mismo autoanticuerpo. La presencia de anticuerpos frente a la TIF1- γ parece ser, por tanto, un lugar común con distintos escenarios iniciales. En el caso de los pacientes con DM juvenil podríamos dirigir nuestra mirada hacia las peculiaridades biológicas de esta etapa de la vida, caracterizada por el crecimiento del individuo y el desarrollo de los diferentes órganos y sistemas. Estos procesos implican unas tasas y una velocidad de crecimiento y diferenciación celular muy elevadas respecto a la vida adulta. La TIF1- γ , debido a su implicación en los fenómenos de crecimiento celular, tan incrementados en este período podría ser, en el contexto del desarrollo de una miopatía inflamatoria, más vulnerable por su alta expresión celular a la acción del sistema inmune y, bien primariamente adquirir propiedades inmunogénicas por alteraciones conformacionales o estructurales propias, o bien ser una diana “habitual” de un sistema inmune con un funcionamiento anómalo.

Futuros estudios deberán aclarar estas cuestiones, no abordadas en la bibliografía hasta la fecha, si bien, por las peculiaridades epidemiológicas de la enfermedad que estamos tratando, el objetivo de determinar los mecanismos exactos de producción de este anticuerpo se prevé complejo y no fácilmente alcanzable.

Cuestiones pendientes y nuevas líneas de investigación para un futuro inmediato.

Ante la potencial relevancia clínica del anticuerpo anti-p155 en la evaluación de pacientes adultos con DM, el desarrollo de técnicas más accesibles para su determinación que la inmunoprecipitación es un paso fundamental para el planteamiento de futuras investigaciones. Como ya se ha comentado previamente, en nuestro servicio se está trabajando en estos momentos en el desarrollo de una técnica de ELISA para identificar directamente anticuerpos frente a la proteína TIF1- γ . Una vez perfeccionada será necesario estudiar la correlación existente entre los resultados positivos con esta técnica y con la técnica de inmunoprecipitación de proteínas utilizada hasta ahora para la determinación del anti-p155. No en vano, en el artículo publicado por Hoshino et al.³⁰ previamente mencionado, en el que se utilizó un nuevo método para la detección de este anticuerpo basado en técnicas de inmunoprecipitación de proteína recombinante completa TIF1- γ marcada de forma no radiactiva con biotina (biotinilación), la correlación entre los resultados de esta prueba y los de la inmunoprecipitación clásica, si bien fue alta, no fue completa. Para explicar esta observación los autores argumentaron posibles discrepancias en la sensibilidad de los dos tests debidas a diferencias conformacionales, de estabilidad proteica u otros factores relacionados con los autoantígenos utilizados en cada caso.³⁰

Otro aspecto interesante para futuras investigaciones será determinar si la expresión del anticuerpo anti-p155 es exclusiva de algunos tipos concretos de neoplasia

o, por el contrario, es independiente del tipo de cáncer detectado. En este sentido sería lógico pensar que este anticuerpo estuviera presente en aquellas neoplasias en las que la proteína TIF1- γ desempeñara un papel etiopatogénico importante. Para valorar esta cuestión de una forma preliminar se confeccionó la tabla 15 (página 145), donde se recogieron los datos de localización de 47 de las neoplasias descritas en los estudios de la revisión sistemática distribuidas según la presencia o no del anticuerpo anti-p155. En este cuadro se aprecia como algunas de estas neoplasias (cáncer gástrico, carcinoma de vesícula biliar, cáncer de útero/cérvix y de esófago) se describieron únicamente en pacientes portadores del anticuerpo anti-p155. Por otro lado hay otras neoplasias que se presentaron con mayor frecuencia en pacientes con el anticuerpo frente a los que no lo tenían, como fueron el cáncer de mama (8 casos frente a 1) y el de ovario (5 casos frente a 1), mientras que otras neoplasias como el cáncer de pulmón se repartieron de igual manera entre los portadores y los no portadores.

Finalmente, siguiendo el ejemplo de los estudios realizados por Casciola-Rosen et al.⁹³ sobre la expresión de antígenos en las MII, sería interesante estudiar la expresión del TIF1- γ en diferentes tejidos de pacientes con DM, incluyendo el músculo afecto, la piel, el músculo sano o el tejido tumoral.

Todas estas cuestiones deberían marcar el futuro próximo de la investigación en el campo de las miositis paraneoplásicas en relación con el TIF1- γ .

Una vez evaluados los aspectos más importantes en relación con el anticuerpo anti-p155 pasaremos a comentar el tercer estudio de esta tesis doctoral, centrado en la valoración de la utilidad de una nueva técnica de cribado para la detección precoz de neoplasia en las MII.

Utilidad del FDG-PET/TC en el cribado inicial de cáncer en las dermatomiositis y polimiositis.

De acuerdo con la evidencia disponible todo paciente con una DM o PM debe ser sometido, como parte de su evaluación inicial, a un cribado de neoplasia. Como ya ha quedado patente a lo largo de la exposición, algunos pacientes en los que no se evidencia ninguna lesión maligna en este cribado inicial desarrollan un cáncer en los años posteriores al diagnóstico de la miositis. Es necesario tener presente la fisiopatología de estos procesos para entender los posibles escenarios que podemos encontrar. En el caso de las DM o PM de etiología paraneoplásica, los tumores responsables del inicio de la respuesta inflamatoria cruzada que las desencadenan pueden permanecer durante mucho tiempo controlados por la acción del sistema inmunitario, que impide su crecimiento y expansión, y, por tanto, su detección. En estos casos, la negatividad del cribado inicial de neoplasia puede deberse a la existencia de tumores que no han alcanzado el “tamaño umbral” de detección de las exploraciones utilizadas para el cribado, o bien a posibles regresiones transitorias del tumor debidas a la acción del sistema inmunológico. En el primero de los casos la utilización de pruebas de cribado poco sensibles impedirá la identificación de la neoplasia, dependiendo la detección del cáncer de la posibilidad o no de aplicar otras exploraciones con una mayor sensibilidad. En el segundo caso, cualquier estrategia de cribado estará condenada al fracaso, siendo totalmente imposible detectar la neoplasia en ese momento inicial. Únicamente cuando se rompa el equilibrio inmunológico que el tumor mantiene con el sistema inmune y las células malignas entren en una fase de crecimiento incontrolado que conduzca a que la neoplasia se haga clínicamente evidente, será factible su diagnóstico.

Para minimizar en lo posible la pérdida de diagnósticos de neoplasia en la evaluación inicial de pacientes con DM y PM se exige, por tanto, diseñar estrategias de cribado que utilicen exploraciones de gran sensibilidad para la detección de lesiones malignas. En los últimos años hemos asistido a la eclosión de nuevas técnicas diagnósticas como el FDG-PET, exploración que aporta imágenes funcionales de los tejidos, de gran utilidad para el estudio cualitativo y cuantitativo de diversos procesos bioquímicos celulares, y cuyo uso se ha extendido de forma rápida hasta convertirse en una herramienta fundamental en el estudio de pacientes oncológicos. El éxito del FDG-PET en el campo de la oncología se basa en la capacidad de esta exploración para evidenciar alteraciones de la actividad metabólica celular, incrementada en la mayor parte de las neoplasias, y que constituye un evento precoz en el proceso de malignización celular que precede a los cambios morfológicos tisulares detectados por otras exploraciones de imagen. Comparada con la TC, considerada en décadas pasadas el patrón de referencia radiológico en el estudio de las neoplasias, la FDG-PET se ha mostrado más sensible para detectar adenopatías con enfermedad metastásica que tienen todavía un tamaño y estructura normal, para valorar el tejido cicatricial residual tras tratamientos con radio o quimioterapia o la malignidad de nódulos pulmonares solitarios no accesibles por técnicas de punción-biopsia.²⁴⁴

Varios estudios^{186-188,245,246} realizados en pacientes con síndromes neurológicos paraneoplásicos han demostrado una mayor sensibilidad del FDG-PET en el diagnóstico de neoplasias ocultas en comparación con otras técnicas de imagen como la TC. Debido a las similitudes existentes entre estos síndromes y las MII, los resultados anteriores llamaron nuestra atención sobre la posible utilidad del FDG-PET en la valoración de pacientes con DM y PM. La mayor parte de estos trabajos evaluaron el rendimiento del

FDG-PET tras obtener un resultado negativo o no concluyente en un cribado de neoplasia inicial. A pesar del escaso número de estudios publicados, de sus diferencias metodológicas y de los posibles sesgos encontrados (falta de uniformidad de los criterios de inclusión, diseño retrospectivo o forma en que se incorporaron los pacientes), todos los estudios apoyaron la utilidad del FDG-PET en el cribado de neoplasia al objetivar un incremento del número de tumores diagnosticados tras su realización. En el momento de diseñar nuestro estudio, la aplicación de esta técnica en pacientes con MII únicamente se había reportado en la bibliografía de forma anecdótica,²⁴⁷ siendo evidente el sesgo de publicación subyacente. Un único estudio retrospectivo, realizado por Berner et al.,²⁴⁸ había recogido una serie de 13 pacientes con DM en los que el FDG-PET había permitido el diagnóstico de neoplasias no evidenciadas por otras exploraciones previas en 4 de los casos.

En nuestra investigación decidimos aplicar un sistema combinado FDG-PET/TC en lugar del FDG-PET utilizado en los trabajos realizados en pacientes con síndromes neurológicos paraneoplásicos.^{184,186-188,246} Esta decisión se basó en la mayor sensibilidad y especificidad para la detección de neoplasias que la tecnología combinada FDG-PET/TC ha demostrado respecto a la FDG-PET.²⁴⁹ La integración de ambas técnicas diagnósticas en un único dispositivo aporta una serie de ventajas respecto a su realización independiente. Así, por ejemplo, en relación al FDG-PET, la técnica combinada disminuye el número de resultados indeterminados, permite una mejor interpretación de las captaciones fisiológicas del PET y la identificación de lesiones neoplásicas con una baja o nula captación del trazador FDG.²⁵⁰⁻²⁵³ De igual forma, el FDG-PET/TC se ha mostrado superior a la combinación de resultados de ambas exploraciones cuando se realizan por separado y no de forma integrada.²⁵⁴ A pesar de la

reciente disponibilidad de la técnica combinada (los primeros tomógrafos híbridos se introdujeron en la práctica clínica en 2001²⁵⁵), su uso ha experimentado una gran expansión en los últimos años, habiendo sustituido al FDG-PET en la mayoría de sus indicaciones. En el campo de la oncología está indicada fundamentalmente en el estadiaje, reestadiaje y monitorización del tratamiento de múltiples neoplasias. Su aplicación como prueba diagnóstica en este mismo campo es, sin embargo, mucho menos frecuente.

Nuestro estudio es el primer trabajo prospectivo multicéntrico en el que se ha valorado la utilidad del FDG-PET/TC para el diagnóstico de neoplasias en pacientes con MII. En él se incluyeron todos los pacientes diagnosticados de DM y PM en el área de influencia de los 3 hospitales participantes durante un período de 3 años. El número de pacientes recogidos se situó dentro de lo esperado de acuerdo con los datos epidemiológicos previamente publicados,⁴ lo que hizo poco probable la presencia de un sesgo de selección en la confección de la muestra.

Las exploraciones que formaron parte del cribado de neoplasia denominado “convencional” fueron consensuadas por los investigadores principales de los 3 centros donde se llevó a cabo el estudio, y reflejan, en líneas generales, la práctica habitual realizada en nuestro medio. En la bibliografía encontramos abundantes datos que respaldan la utilización de las estrategias seleccionadas, fundamentalmente en lo referente a la TC toraco-abdomino-pélvica,^{162,164} el estudio ginecológico en mujeres (incluyendo ecografía ginecológica y mamografía)^{164,256} o la determinación de los marcadores tumorales CA125 y CA19.9.²¹¹ A las anteriores se añadieron la determinación del CEA (cuya utilidad no fue demostrada por Amoura et al.²¹¹ en el único estudio que ha valorado el rendimiento de los marcadores tumorales en el cribado

de neoplasia en las miositis) y el PSA en varones. Una mención especial hay que hacer en relación a las exploraciones endoscópicas del tracto digestivo, técnicas que algunos autores¹⁷⁹ proponen incorporar de forma rutinaria al cribado de neoplasia en determinados grupos etarios (fundamentalmente en pacientes mayores de 50 años). En nuestro caso se decidió no incluirlas como prueba de primera línea, relegándose su realización a la presencia de algún signo clínico, de laboratorio o iconográfico sugestivo de una neoplasia de dicha localización, como pueden ser, entre otros ejemplos, la alteración del ritmo deposicional, la presencia de una anemia ferropénica o un engrosamiento de la mucosa digestiva evidenciado por la TC respectivamente. Esta actitud, según la experiencia acumulada en nuestro centro, se ha demostrado hasta la fecha suficiente para el diagnóstico de neoplasias del tubo digestivo en estas entidades (datos no publicados).

Uno de los principales problemas metodológicos que tuvimos que abordar en el diseño del estudio fue la codificación e interpretación de los resultados de FDG-PET/TC. La valoración de la capacidad diagnóstica de esta exploración, basada en el cálculo de su sensibilidad, especificidad y sus valores predictivos depende directamente del número de resultados no concluyentes reportados. Esta consideración, no claramente especificada por otros autores, hizo imprescindible definir en nuestra investigación unos criterios óptimos de codificación de los hallazgos iconográficos para minimizar en lo posible el número de resultados indeterminados. Siguiendo el ejemplo de estudios similares, para simplificar el análisis y solventar este problema, los resultados no concluyentes se incluyeron dentro del grupo de resultados negativos. Independientemente de esta consideración, estos resultados requirieron de una reevaluación mediante otros exámenes para descartar la posible presencia de una

neoplasia. En este sentido es destacable que el número de exploraciones adicionales que se derivaron de la utilización del FDG-PET/TC y del cribado convencional fue similar.

Las dos estrategias aplicadas presentaron resultados similares, sin que su combinación significara un incremento de los valores predictivos resultantes de su aplicación individual. A este respecto cabe matizar que esta similitud no fue atribuible únicamente a la coincidencia en los resultados de la TC en cada una de las dos propuestas, aspecto que haría que la adición del FDG-PET a esta exploración careciera de sentido, sino que la exploración funcional permitió detectar neoplasias no sospechadas por el TC y que en el cribado convencional se evidenciaron mediante otras exploraciones diferentes, como ocurrió en los casos 4 y 8 descritos en la tabla 26 del estudio (página 176). Así, en el primero de ellos, una hipercaptación de FDG en colon sugestiva de una neoplasia al aplicar la FDG-PET/TC (sin que la TC reportara ninguna alteración) y una elevación significativa del marcador tumoral CEA en el caso del cribado convencional, obligaron a la realización de una colonoscopia que fue diagnóstica. Por otro lado, en el caso 8, el resultado de la mamografía y una hipercaptación patológica de FDG en tejido mamario (nuevamente sin que el TC evidenciara ninguna lesión) sugirieron respectivamente el diagnóstico de una neoplasia de mama en cada una de las estrategias.

En nuestro estudio el FDG-PET/TC no logró detectar una neoplasia vaginal que sí fue identificada mediante el examen ginecológico realizado como parte del cribado convencional. Este caso puntual nos sirve de ejemplo para constatar que, a pesar de las grandes ventajas que globalmente aporta esta nueva técnica diagnóstica, el FDG-PET/TC presenta también algunas limitaciones que pueden condicionar falsos resultados negativos y positivos, como se expone a continuación. Su capacidad para

identificar neoplasias urológicas como el cáncer de vejiga o el renal se considera subóptima debido a la elevada captación fisiológica de FDG que presentan estos órganos.²⁵⁷ De igual forma, en el ovario y los testículos también se produce una captación fisiológica elevada del trazador que puede dificultar la interpretación del componente FDG-PET.^{258,259} Se han descrito también falsos negativos en tumores hipocelulares (como el carcinoma de células en “anillo de sello” del estómago o el carcinoma escirro de la mama), en neoplasias que muestran una baja avidéz por el trazador FDG (como el carcinoma bronquioloalveolar, los carcinomas hepatocelulares, una gran parte de los tumores prostáticos primarios o los tumores mucinosos de páncreas y ovario) y en tumores de pequeño tamaño, fundamentalmente menores de 6-8mm, que escapan a la capacidad de resolución de la técnica.^{257,260,261} Por otro lado, no toda lesión hipercaptante identificada en el FDG-PET/TC está en relación con una neoplasia: la mayor parte de falsos positivos de esta prueba se relacionan con procesos inflamatorios o infecciosos de muy diversa índole.²⁶¹ Finalmente, el FDG-PET/TC se ha mostrado inferior respecto a otras exploraciones en el diagnóstico de algunas neoplasias, como en los tumores prostáticos respecto a la resonancia magnética nuclear o la ecografía transrectal,²⁶² o en el caso de algunos tumores de esófago, estómago o colon, donde las técnicas endoscópicas se consideran las pruebas de cribado óptimas.²⁶³

En la bibliografía hemos encontrado hasta la fecha un único estudio²⁴⁵ en el que, de forma similar a nuestro trabajo, se ha evaluado la utilidad del FDG-PET/TC como prueba de cribado inicial de cáncer en un contexto paraneoplásico. En este estudio, publicado recientemente, la aplicación del FDG-PET/TC en pacientes evaluados por un posible síndrome neurológico paraneoplásico con un cribado convencional de cáncer negativo incrementó en un 18% el número de neoplasias diagnosticadas. Los autores

subrayaron el hecho de que estos resultados fueron superiores a los observados en estudios previos en los que se comparó el FDG-PET (sin la incorporación del TC) respecto a un cribado estándar, lo que, según refieren, iría en consonancia con la superioridad de la prueba combinada descrita en la bibliografía oncológica.^{249,261} En nuestra opinión, esta comparación debe ser interpretada con reservas, dado que se realiza entre poblaciones diferentes en las que la prevalencia de neoplasia podría no ser la misma.

La falta de capacidad de nuestra investigación para demostrar la superioridad del FDG-PET/TC respecto a una estrategia de cribado convencional, tal como se ha demostrado en pacientes con síndromes neurológicos paraneoplásicos, puede explicarse en base a varios aspectos. En primer lugar, como pasa frecuentemente en el estudio de esta patología, tanto la muestra recogida en nuestro estudio (aunque incluye un número considerable de pacientes si atendemos a la baja incidencia de esta enfermedad) como el número de neoplasias diagnosticadas pueden resultar insuficientes para demostrar diferencias significativas entre las dos estrategias de cribado. Por otro lado, hay que decir que, en algunos de los estudios que sirvieron de referencia, la comparación se realizó en relación a la TC como única exploración de cribado, mientras que en nuestro caso se comparó con un conjunto de exploraciones entre las que se incluían, además, resultados analíticos, mamografía, ecografía vaginal y examen ginecológico. De hecho, si comparamos de forma individual los resultados aportados por la FDG-PET/TC y la TC, la primera técnica mostró una mayor sensibilidad para la detección de neoplasias que la segunda. Finalmente hay que tener en cuenta que, al contrario de lo que ocurre con los síndromes neurológicos paraneoplásicos, donde se asume una etiología paraneoplásica en una gran mayoría de los casos, menos de un tercio de las DM y PM

parecen tener relación con una posible neoplasia subyacente. De hecho, la frecuencia de neoplasia en nuestro estudio fue únicamente del 16,4% (16,32% para las DM y 16,7% para las PM). La situación de partida de nuestra investigación respecto a la que encontramos en la realizada en pacientes con síndromes neurológicos paraneoplásicos es, por tanto, distinta. La aplicación del FDG-PET/TC a un grupo de pacientes con DM o PM más homogéneo, con una prevalencia mayor de neoplasia, aumentaría el rendimiento de esta exploración. Bien es sabido que el valor predictivo positivo y negativo de una exploración depende de la prevalencia de la enfermedad en la población estudiada (Teorema de Bayes). Esta observación ha quedado patente en algunos estudios realizados en pacientes con síndromes neurológicos paraneoplásicos: en aquellos trabajos donde se seleccionaron pacientes con anticuerpos antineuronales (utilizados como criterio diagnóstico de estas entidades) evidenciaron un mayor rendimiento del FDG-PET en relación con aquéllos en los que los criterios de inclusión habían sido más laxos.

En nuestra opinión, el FDG-PET/TC podría tener utilidad para la detección precoz de neoplasias ocultas en un subgrupo de pacientes con DM o PM con una elevada probabilidad apriorística de presentar una miopatía paraneoplásica, y en el que las exploraciones de cribado convencionales hubieran resultado negativas. De acuerdo con los resultados expuestos en esta tesis doctoral, el único marcador que ha demostrado su utilidad para valorar esta probabilidad *a priori* de presentar una miopatía paraneoplásica es el anticuerpo anti-p155, considerado específico de los pacientes con DM. La combinación de ambas exploraciones podría resultar de utilidad en la evaluación de estos pacientes y aumentar por tanto el rendimiento diagnóstico del FDG-PET/TC.

Propuesta para el cribado de neoplasia y seguimiento de pacientes con dermatomiositis y polimiositis

Todo paciente con DM y PM debe ser evaluado al diagnóstico de la enfermedad para descartar la presencia de una neoplasia concomitante. Una historia clínica y una exploración física exhaustivas, junto con una analítica general y una radiografía de tórax constituyen la primera aproximación para evaluar la posible presencia de una neoplasia. Habitualmente la mayoría de los pacientes que se visitan en las consultas externas o ingresan en un hospital con síntomas sugestivos de una MII disponen ya de estas exploraciones complementarias, solicitadas en los servicios de urgencias o en los centros atención primaria donde son inicialmente evaluados antes de ser remitidos a un ámbito hospitalario. Con esta información, en caso de detectarse algún síntoma o signo que sugiera un tipo concreto de neoplasia, deberán solicitarse las exploraciones complementarias pertinentes individualizándose cada caso en función de la orientación inicial. Cuando no se pueda identificar ningún síntoma o signo orientativo, se recomienda realizar un cribado general de neoplasia. A falta de estudios coste-beneficio y de acuerdo con nuestros resultados, el cribado inicial de neoplasia en pacientes con DM o PM podría realizarse indistintamente con una estrategia convencional como la descrita en el tercer estudio de esta tesis doctoral o con un FDG-PET/TC. No obstante, el escaso número de pacientes y neoplasias incluidos en nuestra investigación hace necesarios más estudios para determinar la utilidad de esta segunda exploración como prueba de cribado única. La realización en el cribado inicial de exploraciones complementarias alternativas a las propuestas, como técnicas endoscópicas digestivas, ecografía testicular, endoscopia nasofaríngea u otras, sería igualmente aceptable

siempre que estuvieran en consonancia con los tipos de neoplasia más prevalentes de cada medio.

La negatividad de este cribado inicial no permite descartar el origen paraneoplásico de una miopatía (aunque disminuye considerablemente esta posibilidad), situándonos ante la incertidumbre de la posible aparición de una neoplasia en los años sucesivos. La forma de realizar el seguimiento de estos pacientes depende exclusivamente del criterio individual de cada especialista, siendo evidente, de acuerdo con la experiencia en nuestro medio, la dificultad para realizar un diagnóstico precoz de las neoplasias que aparecen en este periodo. Algunas propuestas, que han sugerido la repetición periódica de una batería de pruebas diagnósticas a todos los pacientes con un cribado inicial de neoplasia negativo, parecen poco asumibles desde punto de vista coste-beneficio si tenemos en cuenta la frecuencia de cáncer en esta población. Los resultados de esta tesis doctoral han contribuido a arrojar un poco de luz a esta problemática. Por primera vez, tal y como se expondrá a continuación, se ha podido elaborar, en pacientes con DM y PM, una estrategia de evaluación y seguimiento para el diagnóstico precoz de neoplasias ocultas basada en parte en una evidencia científica, y no únicamente en una “opinión de experto” como podrían considerarse las propuestas sugeridas hasta ahora en la bibliografía. El objetivo de esta estrategia es realizar un diagnóstico precoz de las neoplasias que puedan aparecer en el curso de los primeros años de la miositis para intentar incidir en el pronóstico de estos pacientes.

Estudio de neoplasia oculta en pacientes con dermatomiositis (figura 13, pág.230)

La aportación más importante se sitúa en el campo de las DM, entidad que presenta el grado de asociación más alto con las neoplasias de todas las MII, y en la que se ha

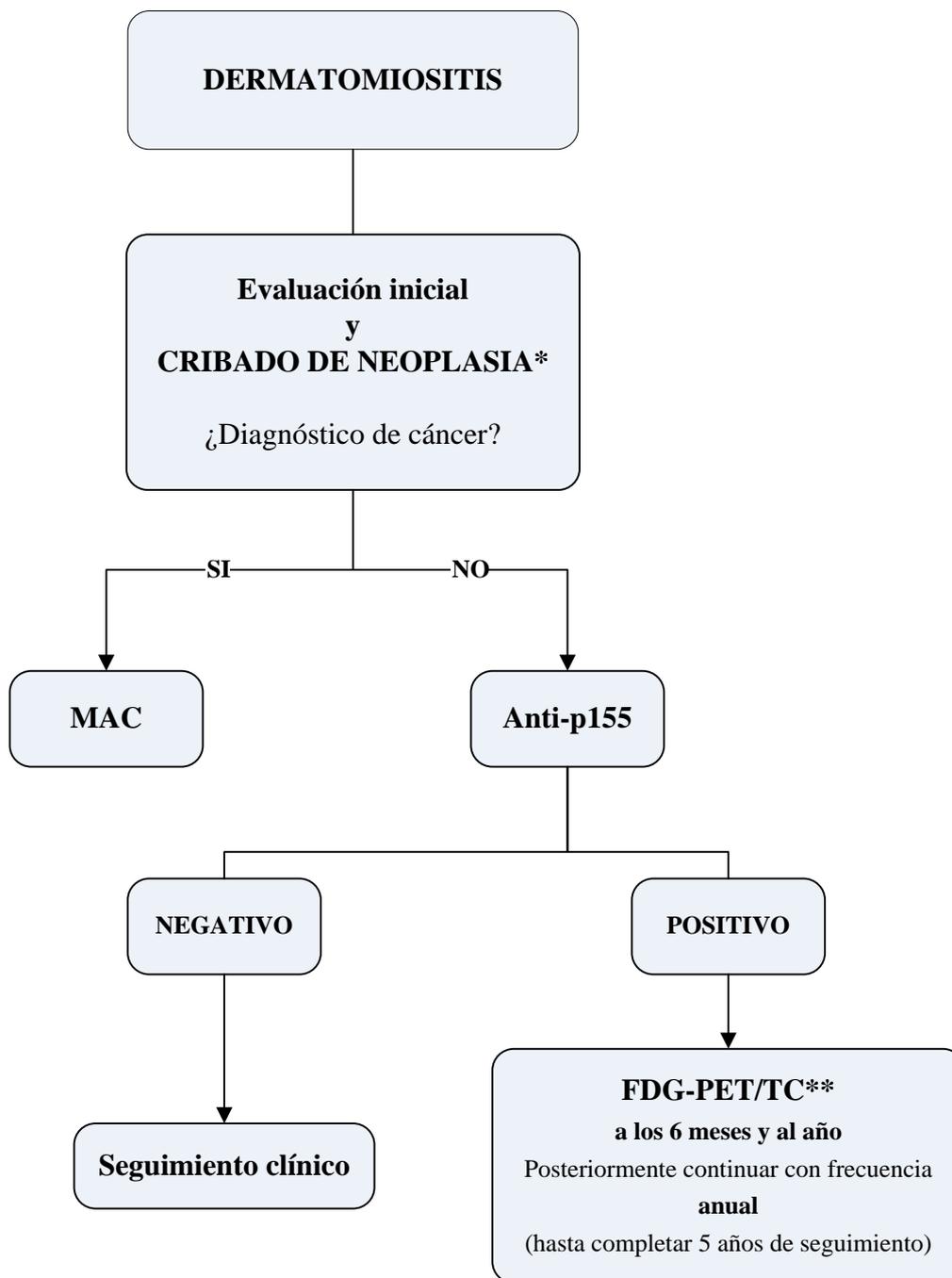
descrito el anticuerpo anti-p155. Tras la negatividad de un cribado inicial de cáncer la determinación de este anticuerpo nos permitirá estimar de una forma aproximada la probabilidad de que el paciente sea portador de una miopatía paraneoplásica y determinar, en consecuencia, el tipo de seguimiento que se realizará. Si obtenemos un resultado negativo del anticuerpo consideraremos que la DM del paciente presentará una probabilidad baja de tener una etiología paraneoplásica, considerándose en este caso poco eficiente la repetición periódica de un cribado sistemático. Aunque la posibilidad de aparición de una neoplasia siempre deberá estar presente en la mente del médico, creemos suficiente para el seguimiento de estos pacientes la realización en cada visita de una historia clínica dirigida, una exploración física completa y una analítica, junto con las medidas de cribado aceptadas para la población general de acuerdo con la edad y sexo del paciente (p.ej. mamografía periódica, colonoscopia en mayores de 50 años según hallazgos previos, PSA en varones). En el caso de que la determinación del anti-p155 sea positiva, se recomienda, además de las medidas anteriores, la realización de un FDG-PET/TC cada 6 meses durante el primer año y posteriormente de forma anual hasta completar los 5 años de seguimiento. La utilización del FDG-PET/TC en detrimento de la repetición del cribado convencional se hace por un criterio de comodidad tanto para el paciente como para el clínico, y se sustenta en la ausencia de diferencias entre ambas estrategias descritas en nuestro estudio. En los pacientes de este grupo en los que el cribado inicial de neoplasia se hubiera realizado utilizando una estrategia convencional podría ser útil la realización de un FDG-PET/TC amparándonos en la superioridad de esta prueba (que no ha podido ser demostrada en nuestro trabajo) en la evaluación de neoplasias ocultas en pacientes con síndromes neurológicos paraneoplásicos.

La determinación del anti-p155 antes de realizar el cribado inicial carece, en nuestra opinión, de utilidad práctica. La descripción de pacientes con neoplasias no portadores de este anticuerpo obliga a realizar al menos un cribado inicial a todos los pacientes con DM. Partiendo de esta consideración, su determinación podría ahorrarse en aquellos pacientes en los que el cribado inicial diagnosticara alguna neoplasia.

Estudio de neoplasia oculta en pacientes con polimiositis (figura 14, pág.231)

En este grupo de pacientes, ante la ausencia de marcadores fiables asociados a la presencia de neoplasia, se recomienda, en caso de que el cribado inicial sea negativo, la realización de un FDG-PET/TC a los 6 meses del diagnóstico y posteriormente con periodicidad anual hasta completar los 5 años de seguimiento. Esta exploración se acompañará en cada visita de una historia clínica y exploración detallada en busca de posibles signos sugestivos de neoplasia y una analítica general, además de las medidas de cribado de neoplasia aceptados para la población general de acuerdo con la edad y sexo del paciente.

Figura 13. Cribado de neoplasia oculta en pacientes con dermatomiositis

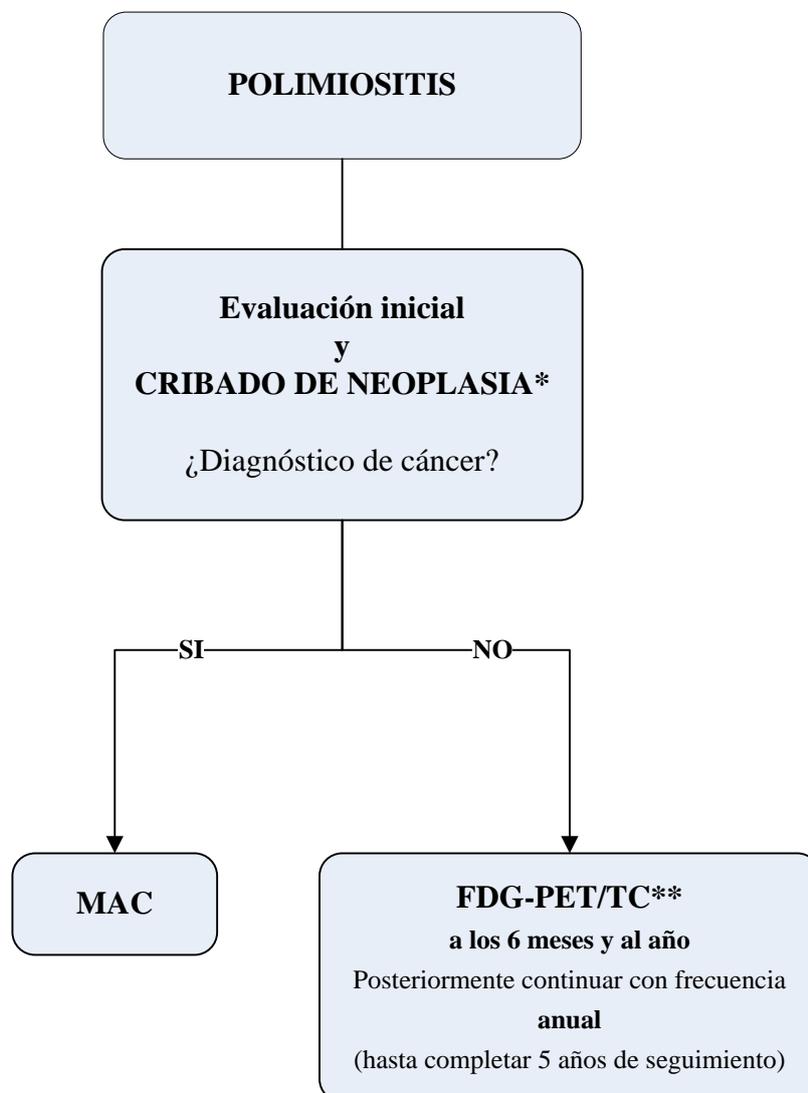


MAC= Miositis asociada a cáncer; FDG-PET/TC= Técnica combinada de tomografía por emisión de positrones con fluorodesoxiglucosa y tomografía omlputerizada.

*CRIBADO DE NEOPLASIA: Podría realizarse indistintamente con un cribado convencional (analítica general con marcadores tumorales, mamografía, ecografía ginecológica, citología vaginal y TC toraco-abdomino-pélvico) o un FDG-PET/TC.

**Se prefiere esta exploración por representar una mayor comodidad para el paciente.

Figura 14. Cribado de neoplasia oculta en pacientes con polimiositis



MAC= Miositis asociada a cáncer; FDG-PET/TC= Técnica combinada de tomografía por emisión de positrones con fluorodesoxiglucosa y tomografía omputerizada.

*CRIBADO DE NEOPLASIA: Podría realizarse indistintamente con un cribado convencional (analítica general con marcadores tumorales, mamografía, ecografía ginecológica, citología vaginal y TC toraco-abdomino-pélvico) o un FDG-PET/TC.

**Se prefiere esta exploración por representar una mayor comodidad para el paciente.

V. CONCLUSIONES

1. La frecuencia, distribución y comportamiento de las neoplasias en pacientes con dermatomiositis y polimiositis visitados en el Hospital Vall d'Hebron es similar al de las distintas series publicadas.
2. Algunas neoplasias que se hacen clínicamente evidentes en los primeros años tras el diagnóstico de una dermatomiositis o una polimiositis no son detectadas en un cribado inicial independientemente de la estrategia utilizada.
3. El anti-p155 se ha detectado en una quinta parte de los pacientes con dermatomiositis de nuestra serie, pudiendo considerarse un anticuerpo específico de esta entidad. Presenta una intensa asociación con la presencia de neoplasia. Al contrario, su positividad es infrecuente en pacientes con enfermedad intersticial pulmonar. Su asociación con ciertas lesiones dermatológicas no es concluyente.
4. El anti-p155, determinado mediante técnicas de inmunoprecipitación de proteínas, es una prueba útil para la identificación de dermatomiositis paraneoplásica. Su negatividad hace muy improbable este diagnóstico.
5. El signo del chal es la única característica clínica que en nuestra serie se ha asociado significativamente a la presencia de neoplasia, siendo dudosa la utilidad práctica de esta observación. No se han encontrado otros parámetros serológicos diferentes al anti-p155 que se hayan asociado a neoplasia.

6. El FDG-PET/TC es una estrategia alternativa en el cribado de neoplasia oculta en pacientes con dermatomiositis y polimiositis, ya que no ha demostrado inferioridad respecto a una estrategia de cribado convencional. Al tratarse de una única exploración representa, además, una opción más cómoda que la convencional tanto para el paciente y como para el médico.

7. La determinación del anticuerpo anti-p155 y la evaluación mediante FDG-PET/TC permiten definir un nuevo algoritmo de cribado inicial y seguimiento para el diagnóstico de neoplasias ocultas en pacientes con dermatomiositis.

BIBLIOGRAFÍA

1. Dalakas MC. An update on inflammatory and autoimmune myopathies. *Neuropathol Appl Neurobiol*. 2010.
2. Parlamento Europeo. Decisión N° 1295/1999/CE del Parlamento Europeo y del Consejo de 29 de abril de 1999 por la que se aprueba un programa de acción comunitaria sobre las enfermedades poco comunes en el marco de la acción en el ámbito de la salud pública (1999-2003). *Diario Oficial de las Comunidades Europeas*, 22 de junio de 1999. 2010.
3. Mastaglia FL, Phillips BA. Idiopathic inflammatory myopathies: epidemiology, classification, and diagnostic criteria. *Rheum Dis Clin North Am*. 2002; 28:723-741.
4. Vargas-Leguas H, Selva-O'Callaghan A, Campins-Martí M, Hermosilla Pérez E, Grau-Junyent JM, Martínez Gómez X, et al. [Polymyositis-dermatomyositis: incidence in Spain (1997-2004)]. *Med Clin (Barc)*. 2007; 129:721-724.
5. Dalakas MC. The molecular and cellular pathology of inflammatory muscle diseases. *Curr Opin Pharmacol*. 2001; 1:300-306.
6. Askanas V, Engel WK. Inclusion-body myositis: newest concepts of pathogenesis and relation to aging and Alzheimer disease. *J Neuropathol Exp Neurol*. 2001; 60:1-14.
7. Love LA, Leff RL, Fraser DD, Targoff IN, Dalakas M, Plotz PH et al. A new approach to the classification of idiopathic inflammatory myopathy: myositis-specific autoantibodies define useful homogeneous patient groups. *Medicine (Baltimore)*. 1991; 70:360-374.
8. Yazici Y, Kagen LJ. Clinical presentation of the idiopathic inflammatory myopathies. *Rheum Dis Clin North Am*. 2002; 28:823-832.
9. Amato AA, Barohn RJ. Idiopathic inflammatory myopathies. *Neurol Clin*. 1997; 15:615-648.
10. Koffman BM, Rugiero M, Dalakas MC. Immune-mediated conditions and antibodies associated with sporadic inclusion body myositis. *Muscle Nerve*. 1998; 21:115-117.
11. Sigurgeirsson B, Lindelof B, Edhag O, Allander E. Risk of cancer in patients with dermatomyositis or polymyositis. A population-based study. *N Engl J Med*. 1992; 326:363-367.
12. Chow WH, Gridley G, Møller L, McLaughlin JK, Olsen JH, Fraumeni JF, Jr. Cancer risk following polymyositis and dermatomyositis: a nationwide cohort study in Denmark. *Cancer Causes Control*. 1995; 6:9-13.
13. Airio A, Pukkala E, Isomaki H. Elevated cancer incidence in patients with dermatomyositis: a population based study. *J Rheumatol*. 1995; 22:1300-1303.
14. Buchbinder R, Forbes A, Hall S, Dennett X, Giles G. Incidence of malignant disease in biopsy-proven inflammatory myopathy. A population-based cohort study. *Ann Intern Med*. 2001; 134:1087-1095.
15. Dalakas MC. Sporadic inclusion body myositis--diagnosis, pathogenesis and therapeutic strategies. *Nat Clin Pract Neurol*. 2006; 2:437-447.
16. Dalakas MC, Hohlfeld R. Polymyositis and dermatomyositis. *Lancet*. 2003; 362:971-982.
17. Dalakas MC. Immunotherapy of myositis: issues, concerns and future prospects. *Nat Rev Rheumatol*. 2010.

18. Sontheimer RD. Cutaneous features of classic dermatomyositis and amyopathic dermatomyositis. *Curr Opin Rheumatol*. 1999; 11:475-482.
19. Dalakas MC. Polymyositis, dermatomyositis and inclusion-body myositis. *N Engl J Med*. 1991; 325:1487-1498.
20. Callen JP. Dermatomyositis. *Lancet*. 2000; 355:53-57.
21. Boulman N, Slobodin G, Rozenbaum M, Rosner I. Calcinosis in rheumatic diseases. *Semin Arthritis Rheum*. 2005; 34:805-812.
22. Solans R, Cortes J, Selva A, Garcia-Patos V, Jimenez FJ, Pascual C et al. Panniculitis: a cutaneous manifestation of dermatomyositis. *J Am Acad Dermatol*. 2002; 46:S148-S150.
23. Marie I, Hachulla E, Cherin P, Dominique S, Hatron PY, Hellot MF et al. Interstitial lung disease in polymyositis and dermatomyositis. *Arthritis Rheum*. 2002; 47:614-622.
24. Kang EH, Lee EB, Shin KC, Im CH, Chung DH, Han SK et al. Interstitial lung disease in patients with polymyositis, dermatomyositis and amyopathic dermatomyositis. *Rheumatology (Oxford)*. 2005; 44:1282-1286.
25. Chen IJ, Jan Wu YJ, Lin CW, Fan KW, Luo SF, Ho HH et al. Interstitial lung disease in polymyositis and dermatomyositis. *Clin Rheumatol*. 2009; 28:639-646.
26. Selva-O'Callaghan A, Labrador-Horrillo M, Munoz-Gall X, Martinez-Gomez X, Majo-Masferrer J, Solans-Laque R et al. Polymyositis/dermatomyositis-associated lung disease: analysis of a series of 81 patients. *Lupus*. 2005; 14:534-542.
27. Sato S, Hirakata M, Kuwana M, Suwa A, Inada S, Mimori T et al. Autoantibodies to a 140-kd polypeptide, CADM-140, in Japanese patients with clinically amyopathic dermatomyositis. *Arthritis Rheum*. 2005; 52:1571-1576.
28. Kang EH, Nakashima R, Mimori T, Kim J, Lee YJ, Lee EB et al. Myositis autoantibodies in Korean patients with inflammatory myositis: anti-140-kDa polypeptide antibody is primarily associated with rapidly progressive interstitial lung disease independent of clinically amyopathic dermatomyositis. *BMC Musculoskelet Disord*. 2010; 11:223.
29. Nakashima R, Imura Y, Kobayashi S, Yukawa N, Yoshifuji H, Nojima T et al. The RIG-I-like receptor IFIH1/MDA5 is a dermatomyositis-specific autoantigen identified by the anti-CADM-140 antibody. *Rheumatology (Oxford)*. 2010; 49:433-440.
30. Hoshino K, Muro Y, Sugiura K, Tomita Y, Nakashima R, Mimori T. Anti-MDA5 and anti-TIF1- γ antibodies have clinical significance for patients with dermatomyositis. *Rheumatology (Oxford)*. 2010.
31. Lundberg IE. The heart in dermatomyositis and polymyositis. *Rheumatology (Oxford)*. 2006; 45Suppl 4:iv18-iv21.
32. Danko K, Ponyi A, Constantin T, Borgulya G, Szegedi G. Long-term survival of patients with idiopathic inflammatory myopathies according to clinical features: a longitudinal study of 162 cases. *Medicine (Baltimore)*. 2004; 83:35-42.
33. Sultan SM, Ioannou Y, Moss K, Isenberg DA. Outcome in patients with idiopathic inflammatory myositis: morbidity and mortality. *Rheumatology (Oxford)*. 2002; 41:22-26.

34. Allanore Y, Vignaux O, Arnaud L, Puechal X, Pavy S, Duboc D et al. Effects of corticosteroids and immunosuppressors on idiopathic inflammatory myopathy related myocarditis evaluated by magnetic resonance imaging. *Ann Rheum Dis.* 2006; 65:249-252.
35. Kiely PD, Bruckner FE, Nisbet JA, Dagher A. Serum skeletal troponin I in inflammatory muscle disease: relation to creatine kinase, CKMB and cardiac troponin I. *Ann Rheum Dis.* 2000; 59:750-751.
36. Erlacher P, Lercher A, Falkensammer J, Nassonov EL, Samsonov MI, Shtutman VZ et al. Cardiac troponin and beta-type myosin heavy chain concentrations in patients with polymyositis or dermatomyositis. *Clin Chim Acta.* 2001; 306:27-33.
37. Stern R, Godbold JH, Chess Q, Kagen LJ. ECG abnormalities in polymyositis. *Arch Intern Med.* 1984; 144:2185-2189.
38. Jacob H, Berkowitz D, McDonald E, Bernstein LH, Beneventano T. The esophageal motility disorder of polymyositis. A prospective study. *Arch Intern Med.* 1983; 143:2262-2264.
39. de Merieux P, Verity MA, Clements PJ, Paulus HE. Esophageal abnormalities and dysphagia in polymyositis and dermatomyositis. *Arthritis Rheum.* 1983; 26:961-968.
40. Selva-O'Callaghan A, Casellas F, de Torres I, Palou E, Grau-Junyent JM, Vilardell-Tarres M. Celiac disease and antibodies associated with celiac disease in patients with inflammatory myopathy. *Muscle Nerve.* 2007; 35:49-54.
41. Hadjivassiliou M, Chattopadhyay AK, Grunewald RA, Jarratt JA, Kandler RH, Rao DG et al. Myopathy associated with gluten sensitivity. *Muscle Nerve.* 2007; 35:443-450.
42. Troyanov Y, Targoff IN, Tremblay JL, Goulet JR, Raymond Y, Senecal JL. Novel classification of idiopathic inflammatory myopathies based on overlap syndrome features and autoantibodies: analysis of 100 French Canadian patients. *Medicine (Baltimore).* 2005; 84:231-249.
43. Derk CT, Vivino FB, Kenyon L, Mandel S. Inclusion body myositis in connective tissue disorders: case report and review of the literature. *Clin Rheumatol.* 2003; 22:324-328.
44. Badrising UA, Schreuder GM, Giphart MJ, Geleijns K, Verschuuren JJ, Wintzen AR et al. Associations with autoimmune disorders and HLA class I and II antigens in inclusion body myositis. *Neurology.* 2004; 63:2396-2398.
45. Ruiz-Pombo M, Labrador-Horrillo M, Selva-O'Callaghan A. [Undifferentiated, overlapping and mixed connective tissue diseases]. *Med Clin (Barc).* 2004; 123:712-717.
46. Bohan A, Peter JB. Polymyositis and dermatomyositis (first of two parts). *N Engl J Med.* 1975; 292:344-347.
47. Bohan A, Peter JB. Polymyositis and dermatomyositis (second of two parts). *N Engl J Med.* 1975; 292:403-407.
48. Targoff IN. Laboratory testing in the diagnosis and management of idiopathic inflammatory myopathies. *Rheum Dis Clin North Am.* 2002; 28:859-90, viii.
49. Uncini A, Lange DJ, Lovelace RE, Solomon M, Hays AP. Long-duration polyphasic motor unit potentials in myopathies: a quantitative study with pathological correlation. *Muscle Nerve.* 1990; 13:263-267.

50. Plotz PH, Dalakas M, Leff RL, Love LA, Miller FW, Cronin ME. Current concepts in the idiopathic inflammatory myopathies: polymyositis, dermatomyositis, and related disorders. *Ann Intern Med.* 1989; 111:143-157.
51. Dalakas MC. Muscle biopsy findings in inflammatory myopathies. *Rheum Dis Clin North Am.* 2002; 28:779-98, vi.
52. Karpati G, Pouliot Y, Carpenter S. Expression of immunoreactive major histocompatibility complex products in human skeletal muscles. *Ann Neurol.* 1988; 23:64-72.
53. Nyberg P, Wikman AL, Nennesmo I, Lundberg I. Increased expression of interleukin 1alpha and MHC class I in muscle tissue of patients with chronic, inactive polymyositis and dermatomyositis. *J Rheumatol.* 2000; 27:940-948.
54. Nirmalanathan N, Holton JL, Hanna MG. Is it really myositis? A consideration of the differential diagnosis. *Curr Opin Rheumatol.* 2004; 16:684-691.
55. van der Meulen MF, Bronner IM, Hoogendijk JE, Burger H, van Venrooij WJ, Voskuyl AE et al. Polymyositis: an overdiagnosed entity. *Neurology.* 2003; 61:316-321.
56. Targoff IN, Miller FW, Medsger TA, Jr., Oddis CV. Classification criteria for the idiopathic inflammatory myopathies. *Curr Opin Rheumatol.* 1997; 9:527-535.
57. Curiel RV, Jones R, Brindle K. Magnetic resonance imaging of the idiopathic inflammatory myopathies: structural and clinical aspects. *Ann N Y Acad Sci.* 2009; 1154:101-114.
58. Dion E, Cherin P, Payan C, Fournet JC, Papo T, Maisonobe T et al. Magnetic resonance imaging criteria for distinguishing between inclusion body myositis and polymyositis. *J Rheumatol.* 2002; 29:1897-1906.
59. Hengstman GJ. Magnetic resonance imaging criteria to differentiate inclusion body myositis from polymyositis. *J Rheumatol.* 2003; 30:1892.
60. Plotz PH, Rider LG, Targoff IN, Raben N, O'Hanlon TP, Miller FW. NIH conference. Myositis: immunologic contributions to understanding cause, pathogenesis, and therapy. *Ann Intern Med.* 1995; 122:715-724.
61. Sordet C, Goetz J, Sibilia J. Contribution of autoantibodies to the diagnosis and nosology of inflammatory muscle disease. *Joint Bone Spine.* 2006; 73:646-654.
62. Hengstman GJ, Brouwer R, Egberts WT, Seelig HP, Jongen PJ, van Venrooij WJ et al. Clinical and serological characteristics of 125 Dutch myositis patients. Myositis specific autoantibodies aid in the differential diagnosis of the idiopathic inflammatory myopathies. *J Neurol.* 2002; 249:69-75.
63. Selva-O'Callaghan A, Mijares-Boeckh-Behrens T, Labrador-Horrillos M, Solans-Laqué R, Grau-Junyent JM, Vilardell-Tarres M. Anti-PM-Scl antibodies in a patient with inclusion body myositis. *Rheumatology (Oxford).* 2003; 42:1016-1018.
64. Selva-O'Callaghan A, Labrador-Horrillo M, Solans-Laqué R, Simeon-Aznar CP, Martinez-Gomez X, Vilardell-Tarres M. Myositis-specific and myositis-associated antibodies in a series of eighty-eight Mediterranean patients with idiopathic inflammatory myopathy. *Arthritis Rheum.* 2006; 55:791-798.
65. Brouwer R, Hengstman GJ, Vree EW, Ehrfeld H, Bozic B, Ghirardello A et al. Autoantibody profiles in the sera of European patients with myositis. *Ann Rheum Dis.* 2001; 60:116-123.

66. Tanimoto K, Nakano K, Kano S, Mori S, Ueki H, Nishitani H et al. Classification criteria for polymyositis and dermatomyositis. *J Rheumatol.* 1995; 22:668-674.
67. Lundberg IE, Dastmalchi M. Possible pathogenic mechanisms in inflammatory myopathies. *Rheum Dis Clin North Am.* 2002; 28:799-822.
68. Okada S, Weatherhead E, Targoff IN, Wesley R, Miller FW. Global surface ultraviolet radiation intensity may modulate the clinical and immunologic expression of autoimmune muscle disease. *Arthritis Rheum.* 2003; 48:2285-2293.
69. Hengstman GJ, van Venrooij WJ, Vencovsky J, Moutsopoulos HM, van Engelen BG. The relative prevalence of dermatomyositis and polymyositis in Europe exhibits a latitudinal gradient. *Ann Rheum Dis.* 2000; 59:141-142.
70. Love LA, Weinberg CR, McConnaughey DR, Oddis CV, Medsger TA, Jr., Reveille JD et al. Ultraviolet radiation intensity predicts the relative distribution of dermatomyositis and anti-Mi-2 autoantibodies in women. *Arthritis Rheum.* 2009; 60:2499-2504.
71. Burd CJ, Kinyamu HK, Miller FW, Archer TK. UV radiation regulates Mi-2 through protein translation and stability. *J Biol Chem.* 2008; 283:34976-34982.
72. Reed AM, Ytterberg SR. Genetic and environmental risk factors for idiopathic inflammatory myopathies. *Rheum Dis Clin North Am.* 2002; 28:891-916.
73. Leff RL, Love LA, Miller FW, Greenberg SJ, Klein EA, Dalakas MC et al. Viruses in idiopathic inflammatory myopathies: absence of candidate viral genomes in muscle. *Lancet.* 1992; 339:1192-1195.
74. Leon-Monzon M, Dalakas MC. Absence of persistent infection with enteroviruses in muscles of patients with inflammatory myopathies. *Ann Neurol.* 1992; 32:219-222.
75. Dalakas MC, London WT, Gravell M, Sever JL. Polymyositis in an immunodeficiency disease in monkeys induced by a type D retrovirus. *Neurology.* 1986; 36:569-572.
76. Dalakas MC, Pezeshkpour GH, Gravell M, Sever JL. Polymyositis associated with AIDS retrovirus. *JAMA.* 1986; 256:2381-2383.
77. Cupler EJ, Leon-Monzon M, Miller J, Semino-Mora C, Anderson TL, Dalakas MC. Inclusion body myositis in HIV-1 and HTLV-1 infected patients. *Brain.* 1996; 119:1887-1893.
78. Gilbert DT, Morgan O, Smikle MF, Simeon D, Barton EN. HTLV-1 associated polymyositis in Jamaica. *Acta Neurol Scand.* 2001; 104:101-104.
79. Illa I, Nath A, Dalakas M. Immunocytochemical and virological characteristics of HIV-associated inflammatory myopathies: similarities with seronegative polymyositis. *Ann Neurol.* 1991; 29:474-481.
80. Selva-O'Callaghan A, Tura JM, Grau-Junyent JM, Labrador-Horrillo M, Solans-Laqué R, Vilardell-Tarres M. Silicone gel filled breast implants and dermatomyositis. *Clin Exp Rheumatol.* 2004; 22:376.
81. Koeger AC, Lang T, Alcaix D, Milleron B, Rozenberg S, Chaibi P et al. Silica-associated connective tissue disease. A study of 24 cases. *Medicine (Baltimore).* 1995; 74:221-237.
82. Cukier J, Beauchamp RA, Spindler JS, Spindler S, Lorenzo C, Trentham DE. Association between bovine collagen dermal implants and a dermatomyositis or a polymyositis-like syndrome. *Ann Intern Med.* 1993; 118:920-928.

83. Artlett CM, Ramos R, Jiminez SA, Patterson K, Miller FW, Rider LG. Chimeric cells of maternal origin in juvenile idiopathic inflammatory myopathies. *Childhood Myositis Heterogeneity Collaborative Group. Lancet.* 2000; 356:2155-2156.
84. Artlett CM, Miller FW, Rider LG. Persistent maternally derived peripheral microchimerism is associated with the juvenile idiopathic inflammatory myopathies. *Rheumatology (Oxford).* 2001; 40:1279-1284.
85. Selva-O'Callaghan A, Boeckh-Behrens TM, Balada-Prades E, Solans-Laqué R, Vilardell-Tarres M. Fetal microchimerism and inflammatory myopathies. *Lancet.* 2001; 357:887.
86. Garcia-de la Torre I, Ramirez-Casillas A, Hernandez-Vazquez L. Acute familial myositis with a common autoimmune response. *Arthritis Rheum.* 1991; 34:744-750.
87. Rider LG, Gurley RC, Pandey JP, Garcia dIT, I, Kalovidouris AE, O'Hanlon TP et al. Clinical, serologic, and immunogenetic features of familial idiopathic inflammatory myopathy. *Arthritis Rheum.* 1998; 41:710-719.
88. Oddis CV, Conte CG, Steen VD, Medsger TA, Jr. Incidence of polymyositis-dermatomyositis: a 20-year study of hospital diagnosed cases in Allegheny County, PA 1963-1982. *J Rheumatol.* 1990; 17:1329-1334.
89. O'Hanlon TP, Carrick DM, Targoff IN, Arnett FC, Reveille JD, Carrington M et al. Immunogenetic risk and protective factors for the idiopathic inflammatory myopathies: distinct HLA-A, -B, -Cw, -DRB1, and -DQA1 allelic profiles distinguish European American patients with different myositis autoantibodies. *Medicine (Baltimore).* 2006; 85:111-127.
90. Shamim EA, Rider LG, Miller FW. Update on the genetics of the idiopathic inflammatory myopathies. *Curr Opin Rheumatol.* 2000; 12:482-491.
91. Chinoy H, Ollier WE, Cooper RG. Have recent immunogenetic investigations increased our understanding of disease mechanisms in the idiopathic inflammatory myopathies? *Curr Opin Rheumatol.* 2004; 16:707-713.
92. Suber TL, Casciola-Rosen L, Rosen A. Mechanisms of disease: autoantigens as clues to the pathogenesis of myositis. *Nat Clin Pract Rheumatol.* 2008; 4:201-209.
93. Casciola-Rosen L, Nagaraju K, Plotz P, Wang K, Levine S, Gabrielson E et al. Enhanced autoantigen expression in regenerating muscle cells in idiopathic inflammatory myopathy. *J Exp Med.* 2005; 201:591-601.
94. Bunch TW, Worthington JW, Combs JJ, Ilstrup DM, Engel AG. Azathioprine with prednisone for polymyositis. A controlled, clinical trial. *Ann Intern Med.* 1980; 92:365-369.
95. Dalakas MC, Illa I, Dambrosia JM, Soueidan SA, Stein DP, Otero C et al. A controlled trial of high-dose intravenous immune globulin infusions as treatment for dermatomyositis. *N Engl J Med.* 1993; 329:1993-2000.
96. Miller FW, Leitman SF, Cronin ME, Hicks JE, Leff RL, Wesley R et al. Controlled trial of plasma exchange and leukapheresis in polymyositis and dermatomyositis. *N Engl J Med.* 1992; 326:1380-1384.
97. Villalba L, Hicks JE, Adams EM, Sherman JB, Gourley MF, Leff RL et al. Treatment of refractory myositis: a randomized crossover study of two new cytotoxic regimens. *Arthritis Rheum.* 1998; 41:392-399.

98. Amato AA, Barohn RJ. Evaluation and treatment of inflammatory myopathies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2009; 80:1060-1068.
99. Bunch TW. Prednisone and azathioprine for polymyositis: long-term followup. *Arthritis Rheum*. 1981; 24:45-48.
100. Majithia V, Harisdangkul V. Mycophenolate mofetil (CellCept): an alternative therapy for autoimmune inflammatory myopathy. *Rheumatology (Oxford)*. 2005; 44:386-389.
101. Maeda K, Kimura R, Komuta K, Igarashi T. Cyclosporine treatment for polymyositis/dermatomyositis: is it possible to rescue the deteriorating cases with interstitial pneumonitis? *Scand J Rheumatol*. 1997; 26:24-29.
102. Oddis CV, Scirba FC, Elmagd KA, Starzl TE. Tacrolimus in refractory polymyositis with interstitial lung disease. *Lancet*. 1999; 353:1762-1763.
103. Yamasaki Y, Yamada H, Yamasaki M, Ohkubo M, Azuma K, Matsuoka S et al. Intravenous cyclophosphamide therapy for progressive interstitial pneumonia in patients with polymyositis/dermatomyositis. *Rheumatology (Oxford)*. 2007; 46:124-130.
104. Bombardieri S, Hughes GR, Neri R, Del BP, Del BL. Cyclophosphamide in severe polymyositis. *Lancet*. 1989; 1:1138-1139.
105. Kono DH, Klashman DJ, Gilbert RC. Successful IV pulse cyclophosphamide in refractory PM in 3 patients with SLE. *J Rheumatol*. 1990; 17:982-983.
106. Cronin ME, Miller FW, Hicks JE, Dalakas M, Plotz PH. The failure of intravenous cyclophosphamide therapy in refractory idiopathic inflammatory myopathy. *J Rheumatol*. 1989; 16:1225-1228.
107. Levine TD. Rituximab in the treatment of dermatomyositis: an open-label pilot study. *Arthritis Rheum*. 2005; 52:601-607.
108. Brulhart L, Waldburger JM, Gabay C. Rituximab in the treatment of antisynthetase syndrome. *Ann Rheum Dis*. 2006; 65:974-975.
109. Noss EH, Hausner-Sypek DL, Weinblatt ME. Rituximab as therapy for refractory polymyositis and dermatomyositis. *J Rheumatol*. 2006; 33:1021-1026.
110. Lambotte O, Kotb R, Maigne G, Blanc FX, Goujard C, Delfraissy JF. Efficacy of rituximab in refractory polymyositis. *J Rheumatol*. 2005; 32:1369-1370.
111. Selva-O'Callaghan A, Martinez-Costa X, Solans-Laque R, Mauri M, Capdevila JA, Vilardell-Tarres M. Refractory adult dermatomyositis with pneumatosis cystoides intestinalis treated with infliximab. *Rheumatology (Oxford)*. 2004; 43:1196-1197.
112. Efthimiou P, Schwartzman S, Kagen LJ. Possible role for tumour necrosis factor inhibitors in the treatment of resistant dermatomyositis and polymyositis: a retrospective study of eight patients. *Ann Rheum Dis*. 2006; 65:1233-1236.
113. Iannone F, Scioscia C, Falappone PC, Covelli M, Lapadula G. Use of etanercept in the treatment of dermatomyositis: a case series. *J Rheumatol*. 2006; 33:1802-1804.
114. Marie I, Menard JF, Hatron PY, Hachulla E, Mouthon L, Tiev K et al. Intravenous immunoglobulins for steroid-refractory esophageal involvement related to polymyositis and dermatomyositis. A series of 73 patients. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2010.

115. Nader GA, Lundberg IE. Exercise as an anti-inflammatory intervention to combat inflammatory diseases of muscle. *Curr Opin Rheumatol*. 2009; 21:599-603.
116. Phillips BA, Zilko P, Garlepp MJ, Mastaglia FL. Frequency of relapses in patients with polymyositis and dermatomyositis. *Muscle Nerve*. 1998; 21:1668-1672.
117. Airio A, Kautiainen H, Hakala M. Prognosis and mortality of polymyositis and dermatomyositis patients. *Clin Rheumatol*. 2006; 25:234-239.
118. Marie I, Hachulla E, Hatron PY, Hellot MF, Levesque H, Devulder B et al. Polymyositis and dermatomyositis: short term and longterm outcome, and predictive factors of prognosis. *J Rheumatol*. 2001; 28:2230-2237.
119. Marie I, Hatron PY, Levesque H, Hachulla E, Hellot MF, Michon-Pasturel U et al. Influence of age on characteristics of polymyositis and dermatomyositis in adults. *Medicine (Baltimore)*. 1999; 78:139-147.
120. Maugars YM, Berthelot JM, Abbas AA, Mussini JM, Nguyen JM, Prost AM. Long-term prognosis of 69 patients with dermatomyositis or polymyositis. *Clin Exp Rheumatol*. 1996; 14:263-274.
121. Medsger TA, Jr., Robinson H, Masi AT. Factors affecting survivorship in polymyositis. A life-table study of 124 patients. *Arthritis Rheum*. 1971; 14:249-258.
122. Bronner IM, van der Meulen MF, de VM, Kalmijn S, van Venrooij WJ, Voskuyl AE et al. Long-term outcome in polymyositis and dermatomyositis. *Ann Rheum Dis*. 2006; 65:1456-1461.
123. Willis RA. *The spread of tumours in the human body*. Second ed. Butterworth & Co.; 1952.
124. Cabanes A, Pérez-Gómez B, Aragonés N, Pollán M, López-Abente G. La situación del cáncer en España, 1975-2006. Instituto de Salud Carlos III Madrid [2009 Available from: URL:<http://www.isciii.es/htdocs/pdf/epicancerjunio2009.pdf>
125. Morin PJ, Trent JM, Collins FS, Vogelstein B. Cancer Genetics. In: Kasper D.L., Braunwald E., Fauci A.S., Hauser S.L., Longo D.L., Jameson J.L., editors. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 16th ed. 2005. 447-453.
126. Kohrt HE, Nouri N, Nowels K, Johnson D, Holmes S, Lee PP. Profile of immune cells in axillary lymph nodes predicts disease-free survival in breast cancer. *PLoS Med* 2005; 2(9):e284.
127. Galon J, Costes A, Sanchez-Cabo F, Kirilovsky A, Mlecnik B, Lagorce-Pages C et al. Type, density, and location of immune cells within human colorectal tumors predict clinical outcome. *Science*. 2006; 313:1960-1964.
128. Piersma SJ, Jordanova ES, van Poelgeest MI, Kwappenberg KM, van der Hulst JM, Drijfhout JW et al. High number of intraepithelial CD8+ tumor-infiltrating lymphocytes is associated with the absence of lymph node metastases in patients with large early-stage cervical cancer. *Cancer Res*. 2007; 67:354-361.
129. Roithmaier S, Haydon AM, Loi S, Esmore D, Griffiths A, Bergin P et al. Incidence of malignancies in heart and/or lung transplant recipients: a single-institution experience. *J Heart Lung Transplant*. 2007; 26:845-849.
130. Malaguarnera L, Cristaldi E, Malaguarnera M. The role of immunity in elderly cancer. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2009.

131. Imai K, Matsuyama S, Miyake S, Suga K, Nakachi K. Natural cytotoxic activity of peripheral-blood lymphocytes and cancer incidence: an 11-year follow-up study of a general population. *Lancet*. 2000; 356:1795-1799.
132. King M, Spooner D, Rowlands DC. Spontaneous regression of metastatic malignant melanoma of the parotid gland and neck lymph nodes: a case report and a review of the literature. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2001; 13:466-469.
133. Abdelrazeq AS. Spontaneous regression of colorectal cancer: a review of cases from 1900 to 2005. *Int J Colorectal Dis*. 2007; 22:727-736.
134. Dussan C, Zubor P, Fernandez M, Yabar A, Szunyogh N, Visnovsky J. Spontaneous regression of a breast carcinoma: a case report. *Gynecol Obstet Invest*. 2008; 65:206-211.
135. Nakamura Y, Noguchi Y, Satoh E, Uenaka A, Sato S, Kitazaki T et al. Spontaneous remission of a non-small cell lung cancer possibly caused by anti-NY-ESO-1 immunity. *Lung Cancer*. 2009; 65:119-122.
136. Cui Z, Willingham MC, Hicks AM, Alexander-Miller MA, Howard TD, Hawkins GA et al. Spontaneous regression of advanced cancer: identification of a unique genetically determined, age-dependent trait in mice. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2003; 100:6682-6687.
137. Dunn GP, Old LJ, Schreiber RD. The immunobiology of cancer immunosurveillance and immunoediting. *Immunity*. 2004; 21:137-148.
138. Burnet M. Cancer; a biological approach. I. The processes of control. *Br Med J*. 1957; 1:779-786.
139. Burnet FM. The concept of immunological surveillance. *Prog Exp Tumor Res*. 1970; 13:1-27.
140. Burnet FM. Immunological surveillance in neoplasia. *Transplant Rev*. 1971; 7:3-25.
141. van der Bruggen P, Traversari C, Chomez P, Lurquin C, De PE, Van den Eynde B et al. A gene encoding an antigen recognized by cytolytic T lymphocytes on a human melanoma. *Science*. 1991; 254:1643-1647.
142. Nakachi K, Hayashi T, Imai K, Kusunoki Y. Perspectives on cancer immuno-epidemiology. *Cancer Sci*. 2004; 95:921-929.
143. Finn OJ. Cancer immunology. *N Engl J Med*. 2008; 358:2704-2715.
144. Algarra I, Cabrera T, Garrido F. The HLA crossroad in tumor immunology. *Hum Immunol*. 2000; 61:65-73.
145. Marincola FM, Jaffee EM, Hicklin DJ, Ferrone S. Escape of human solid tumors from T-cell recognition: molecular mechanisms and functional significance. *Adv Immunol*. 2000; 74:181-273.
146. Khong HT, Restifo NP. Natural selection of tumor variants in the generation of "tumor escape" phenotypes. *Nat Immunol*. 2002; 3:999-1005.
147. Terabe M, Berzofsky JA. Immunoregulatory T cells in tumor immunity. *Curr Opin Immunol*. 2004; 16:157-162.
148. Abu-Shakra M, Buskila D, Ehrenfeld M, Conrad K, Shoenfeld Y. Cancer and autoimmunity: autoimmune and rheumatic features in patients with malignancies. *Ann Rheum Dis*. 2001; 60:433-441.

149. Solans-Laque R, Perez-Bocanegra C, Salud-Salvia A, Fonollosa-Pla V, Rodrigo MJ, Armadans L et al. Clinical significance of antinuclear antibodies in malignant diseases: association with rheumatic and connective tissue paraneoplastic syndromes. *Lupus*. 2004; 13:159-164.
150. de Castro del Pozo S. Fisiopatología de las neoplasias. In: de Castro del Pozo S, editor. *Manual de Patología General*. Quinta ed. Barcelona: MASSON, S.A.; 1993. 81-88.
151. Darnell RB, Posner JB. Paraneoplastic syndromes involving the nervous system. *N Engl J Med*. 2003; 349:1543-1554.
152. Stertz G. Polymyositis. *Berl Klin Wochenschr*. 1916; 53:489.
153. Bezeccny R. Dermatomyositis. *Archives of Dermatology and Syphilis*. 1935; 171:242.
154. Barnes BE, Mawr B. Dermatomyositis and malignancy. A review of the literature. *Ann Intern Med*. 1976; 84:68-76.
155. Callen JP. Myositis and malignancy. *Clin Rheum Dis*. 1984; 10:117-130.
156. Almirante Gragera B, Matias-Guiu Guia J, Boada Rovira M. [Polymyositis associated with carcinoma of the vulva]. *Rev Clin Esp*. 1984; 175:43-44.
157. Callen JP, Hyla JF, Bole GG, Jr., Kay DR. The relationship of dermatomyositis and polymyositis to internal malignancy. *Arch Dermatol*. 1980; 116:295-298.
158. Bohan A, Peter JB, Bowman RL, Pearson CM. Computer-assisted analysis of 153 patients with polymyositis and dermatomyositis. *Medicine (Baltimore)*. 1977; 56:255-286.
159. Henriksson KG, Sandstedt P. Polymyositis--treatment and prognosis. A study of 107 patients. *Acta Neurol Scand*. 1982; 65:280-300.
160. Manchul LA, Jin A, Pritchard KI, Tenenbaum J, Boyd NF, Lee P et al. The frequency of malignant neoplasms in patients with polymyositis-dermatomyositis. A controlled study. *Arch Intern Med*. 1985; 145:1835-1839.
161. Lakhanpal S, Bunch TW, Ilstrup DM, Melton LJ, III. Polymyositis-dermatomyositis and malignant lesions: does an association exist? *Mayo Clin Proc*. 1986; 61:645-653.
162. Stockton D, Doherty VR, Brewster DH. Risk of cancer in patients with dermatomyositis or polymyositis, and follow-up implications: a Scottish population-based cohort study. *Br J Cancer*. 2001; 85:41-45.
163. Zantos D, Zhang Y, Felson D. The overall and temporal association of cancer with polymyositis and dermatomyositis. *J Rheumatol*. 1994; 21:1855-1859.
164. 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; 357:96-100.
165. Dawkins MA, Jorizzo JL, Walker FO, Albertson D, Sinal SH, Hinds A. Dermatomyositis: a dermatology-based case series. *J Am Acad Dermatol*. 1998; 38:397-404.
166. el-Azhary RA, Pakzad SY. Amyopathic dermatomyositis: retrospective review of 37 cases. *J Am Acad Dermatol*. 2002; 46:560-565.

167. Whitmore SE, Watson R, Rosenshein NB, Provost TT. Dermatomyositis sine myositis: association with malignancy. *J Rheumatol.* 1996; 23:101-105.
168. 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; 54:597-613.
169. Sontheimer RD. Dermatomyositis: an overview of recent progress with emphasis on dermatologic aspects. *Dermatol Clin.* 2002; 20:387-408.
170. Vesterager L, Worm AM, Thomsen K. Dermatomyositis and malignancy. *Clin Exp Dermatol.* 1980; 5:31-35.
171. Leow YH, Goh CL. Malignancy in adult dermatomyositis. *Int J Dermatol.* 1997; 36:904-907.
172. Chen YJ, Wu CY, Shen JL. Predicting factors of malignancy in dermatomyositis and polymyositis: a case-control study. *Br J Dermatol.* 2001; 144:825-831.
173. Pearson CM. Polymyositis. *Annu Rev Med.* 1966; 17:63-82.
174. Maoz CR, Langevitz P, Livneh A, Blumstein Z, Sadeh M, Bank I et al. High incidence of malignancies in patients with dermatomyositis and polymyositis: an 11-year analysis. *Semin Arthritis Rheum.* 1998; 27:319-324.
175. Levine SM. Cancer and myositis: new insights into an old association. *Curr Opin Rheumatol.* 2006; 18:620-624.
176. Richardson JB, Callen JP. Dermatomyositis and malignancy. *Med Clin North Am.* 1989; 73:1211-1220.
177. Schulman P, Kerr LD, Spiera H. A reexamination of the relationship between myositis and malignancy. *J Rheumatol.* 1991; 18:1689-1692.
178. SHEARD C, Jr., KNOEPFLER PT. Dermatomyositis and the incidence of associated malignancy. *Conn State Med J.* 1956; 20:626-630.
179. Callen JP. When and how should the patient with dermatomyositis or amyopathic dermatomyositis be assessed for possible cancer? *Arch Dermatol.* 2002; 138:969-971.
180. Titulaer MJ, Soffietti R, Dalmau J, Gilhus NE, Giometto B, Graus F et al. Screening for tumours in paraneoplastic syndromes: report of an EFNS Task Force. *Eur J Neurol.* 2011; 18:19-e3.
181. 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; 138:885-890.
182. Huang YL, Chen YJ, Lin MW, Wu CY, Liu PC, Chen TJ et al. Malignancies associated with dermatomyositis and polymyositis in Taiwan: a nationwide population-based study. *Br J Dermatol.* 2009; 161:854-860.
183. Kubota K. From tumor biology to clinical Pet: a review of positron emission tomography (PET) in oncology. *Ann Nucl Med.* 2001; 15:471-486.

184. Hadjivassiliou M, Alder SJ, Van Beek EJ, Hanney MB, Lorenz E, Rao DG et al. PET scan in clinically suspected paraneoplastic neurological syndromes: a 6-year prospective study in a regional neuroscience unit. *Acta Neurol Scand.* 2009; 119:186-193.
185. Lucchinetti CF, Kimmel DW, Lennon VA. Paraneoplastic and oncologic profiles of patients seropositive for type 1 antineuronal nuclear autoantibodies. *Neurology.* 1998; 50:652-657.
186. Younes-Mhenni S, Janier MF, Cinotti L, Antoine JC, Tronc F, Cottin V et al. FDG-PET improves tumour detection in patients with paraneoplastic neurological syndromes. *Brain.* 2004; 127:2331-2338.
187. Basu S, Alavi A. Role of FDG-PET in the clinical management of paraneoplastic neurological syndrome: detection of the underlying malignancy and the brain PET-MRI correlates. *Mol Imaging Biol.* 2008; 10:131-137.
188. Patel RR, Subramaniam RM, Mandrekar JN, Hammack JE, Lowe VJ, Jett JR. Occult malignancy in patients with suspected paraneoplastic neurologic syndromes: value of positron emission tomography in diagnosis. *Mayo Clin Proc.* 2008; 83:917-922.
189. Andras C, Ponyi A, Constantin T, Csiki Z, Szekanecz E, Szodoray P et al. Dermatomyositis and polymyositis associated with malignancy: a 21-year retrospective study. *J Rheumatol.* 2008; 35:438-444.
190. Chinoy H, Fertig N, Oddis CV, Ollier WE, Cooper RG. The diagnostic utility of myositis autoantibody testing for predicting the risk of cancer-associated myositis. *Ann Rheum Dis.* 2007; 66:1345-1349.
191. Selva-O'Callaghan A, Mijares-Boeckh-Behrens T, Solans-Laque R, Labrador-Horrillo M, Romero-Merino E, Sopena-Sisquella JM et al. The neural network as a predictor of cancer in patients with inflammatory myopathies. *Arthritis Rheum.* 2002; 46:2547-2548.
192. Rozelle A, Trieu S, Chung L. Malignancy in the setting of the anti-synthetase syndrome. *J Clin Rheumatol.* 2008; 14:285-288.
193. Legault D, McDermott J, Crous-Tsanaclis AM, Boire G. Cancer-associated myositis in the presence of anti-Jo-1 autoantibodies and the antisynthetase syndrome. *J Rheumatol.* 2008; 35:169-171.
194. Hengstman GJ, Vree Egberts WT, Seelig HP, Lundberg IE, Moutsopoulos HM, Doria A et al. Clinical characteristics of patients with myositis and autoantibodies to different fragments of the Mi-2 beta antigen. *Ann Rheum Dis.* 2006; 65:242-245.
195. 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; 54:3682-3689.
196. Kaji K, Fujimoto M, Hasegawa M, Kondo M, Saito Y, Komura K et al. Identification of a novel autoantibody reactive with 155 and 140 kDa nuclear proteins in patients with dermatomyositis: an association with malignancy. *Rheumatology (Oxford).* 2007; 46:25-28.
197. Mimori T, Imura Y, Nakashima R, Yoshifuji H. Autoantibodies in idiopathic inflammatory myopathy: an update on clinical and pathophysiological significance. *Curr Opin Rheumatol.* 2007; 19:523-529.
198. Targoff IN. Autoantibodies and their significance in myositis. *Curr Rheumatol Rep.* 2008; 10:333-340.

199. Gunawardena H, Wedderburn LR, North J, Betteridge Z, Dunphy J, Chinoy H et al. Clinical associations of autoantibodies to a p155/140 kDa doublet protein in juvenile dermatomyositis. *Rheumatology (Oxford)*. 2008; 47:324-328.
200. Fujikawa K, Kawakami A, Kaji K, Fujimoto M, Kawashiri S, Iwamoto N et al. Association of distinct clinical subsets with myositis-specific autoantibodies towards anti-155/140-kDa polypeptides, anti-140-kDa polypeptides, and anti-aminoacyl tRNA synthetases in Japanese patients with dermatomyositis: a single-centre, cross-sectional study. *Scand J Rheumatol*. 2009;1-5.
201. Shy GM, Silverstein I. A study of the effects upon the motor unit by remote malignancy. *Brain*. 1965; 88:515-528.
202. Callen JP. Dermatomyositis and malignancy. *Clin Rheum Dis*. 1982; 8:369-381.
203. Feldman D, Hochberg MC, Zizic TM, Stevens MB. Cutaneous vasculitis in adult polymyositis/dermatomyositis. *J Rheumatol*. 1983; 10:85-89.
204. Cox NH, Lawrence CM, Langtry JA, Ive FA. Dermatomyositis. Disease associations and an evaluation of screening investigations for malignancy. *Arch Dermatol*. 1990; 126:61-65.
205. Basset-Seguín N, Roujeau JC, Gherardi R, Guillaume JC, Revuz J, Touraine R. Prognostic factors and predictive signs of malignancy in adult dermatomyositis. A study of 32 cases. *Arch Dermatol*. 1990; 126:633-637.
206. Gallais V, Crickx B, Belaich S. [Prognostic factors and predictive signs of malignancy in adult dermatomyositis]. *Ann Dermatol Venereol*. 1996; 123:722-726.
207. Till SH, Jones AC. Dermatomyositis--how far to go! *Ann Rheum Dis*. 1998; 57:198-200.
208. Hunger RE, Durr C, Brand CU. Cutaneous leukocytoclastic vasculitis in dermatomyositis suggests malignancy. *Dermatology*. 2001; 202:123-126.
209. Fardet L, Dupuy A, Gain M, Kettaneh A, Cherin P, Bachelez H et al. Factors associated with underlying malignancy in a retrospective cohort of 121 patients with dermatomyositis. *Medicine (Baltimore)*. 2009; 88:91-97.
210. Antiochos BB, Brown LA, Li Z, Tosteson TD, Wortmann RL, Rigby WF. Malignancy is associated with dermatomyositis but not polymyositis in Northern New England, USA. *J Rheumatol*. 2009; 36:2704-2710.
211. Amoura Z, Duhaut P, Huong DL, Wechsler B, Costedoat-Chalumeau N, Frances C et al. Tumor antigen markers for the detection of solid cancers in inflammatory myopathies. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2005; 14:1279-1282.
212. Needham M, Mastaglia FL. Inclusion body myositis: current pathogenetic concepts and diagnostic and therapeutic approaches. *Lancet Neurol*. 2007; 6:620-631.
213. Hochberg MC. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 1997; 40:1725.
214. Vitali C, Bombardieri S, Jonsson R, Moutsopoulos HM, Alexander EL, Carsons SE et al. Classification criteria for Sjogren's syndrome: a revised version of the European criteria proposed by the American-European Consensus Group. *Ann Rheum Dis*. 2002; 61:554-558.

215. Maricq HR, Valter I. A working classification of scleroderma spectrum disorders: a proposal and the results of testing on a sample of patients. *Clin Exp Rheumatol*. 2004; 22(3 Suppl 33):S5-13.
216. Matter L, Schopfer K, Wilhelm JA, Nyffenegger T, Parisot RF, De Robertis EM. Molecular characterization of ribonucleoprotein antigens bound by antinuclear antibodies. A diagnostic evaluation. *Arthritis Rheum*. 1982; 25:1278-1283.
217. Laemmli UK. Cleavage of structural proteins during the assembly of the head of bacteriophage T4. *Nature*. 1970; 227:680-685.
218. PubMed. National Center for Biotechnology Information, U S National Library of Medicine [2010 [cited 2010 Mar. 31]; Available from: URL:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>
219. EMBASE. Biomedical answers. Elsevier B V [2010 [cited 2010 Mar. 31]; Available from: URL:<http://www.embase.com/>
220. La Biblioteca Cochrane Plus. Update Software Ltd [2010 [cited 2010 Mar. 31]; Available from: URL:<http://www.biblioteca-cochrane.com/>
221. ISI Web of Knowledge. Thomson Reuters [2010 [cited 2010 Mar. 31]; Available from: URL:<http://www.accesowok.fecyt.es/>
222. Biblioteca Virtual en Salud. BIREME - OPS - OMS Centro Latinoamericano y del Caribe de Información en Ciencias de la Salud [2010 [cited 2010 Mar. 31]; Available from: URL:<http://regional.bvsalud.org>
223. Whiting P, Rutjes AW, Reitsma JB, Bossuyt PM, Kleijnen J. The development of QUADAS: a tool for the quality assessment of studies of diagnostic accuracy included in systematic reviews. *BMC Med Res Methodol*. 2003; 3:25.
224. Zamora J, Abaira V. [Analysis of the quality of studies assessing diagnostic tests]. *Nefrologia*. 2008; 28 Suppl 2:42-45.
225. Reitsma JB, Glas AS, Rutjes AW, Scholten RJ, Bossuyt PM, Zwinderman AH. Bivariate analysis of sensitivity and specificity produces informative summary measures in diagnostic reviews. *J Clin Epidemiol*. 2005; 58:982-990.
226. Deeks JJ, Macaskill P, Irwig L. The performance of tests of publication bias and other sample size effects in systematic reviews of diagnostic test accuracy was assessed. *J Clin Epidemiol*. 2005; 58:882-893.
227. Stata/SE [Windows. College Station, Texas: StataCorp LP; 2010.
228. Dwamena BA. Midas: computational and graphical routines for meta-analytical integration of diagnostic accuracy studies in Stata. Ann Arbor, Michigan: Division of Nuclear Medicine. Department of Radiology. University of Michigan; 2007.
229. Harbord RM. Metandi: Stata module for meta-analysis of diagnostic accuracy. Boston, Massachusetts: Statistical Software Components. Boston College Department of Economics; 2008.
230. Trallero-Araguas E, Labrador-Horrillo M, Selva-O'Callaghan A, Martinez MA, Martinez-Gomez X, Palou E et al. Cancer-associated myositis and anti-p155 autoantibody in a series of 85 patients with idiopathic inflammatory myopathy. *Medicine (Baltimore)*. 2010; 89:47-52.

231. 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:R70.
232. Kamel OW, van de Rijn M, Weiss LM, Del Zoppo GJ, Hench PK, Robbins BA et al. Brief report: reversible lymphomas associated with Epstein-Barr virus occurring during methotrexate therapy for rheumatoid arthritis and dermatomyositis. *N Engl J Med.* 1993; 328:1317-1321.
233. Waldman MA, Callen JP. Self-resolution of Epstein-Barr virus-associated B-cell lymphoma in a patient with dermatomyositis following withdrawal of mycophenolate mofetil and methotrexate. *J Am Acad Dermatol.* 2004; 51:S124-S130.
234. Selva-O'Callaghan A, Palacios A, Solans-Laque R, Labirua A, Salcedo-Allende T, Vilardell-Tarres M. Epstein-Barr virus-associated lymphoma in patients with dermatomyositis. Be aware of double immunosuppression. *Rheumatology (Oxford).* 2009; 48:1462-1463.
235. Gunawardena H, Betteridge ZE, McHugh NJ. Myositis-specific autoantibodies: their clinical and pathogenic significance in disease expression. *Rheumatology (Oxford).* 2009; 48:607-612.
236. Targoff IN, Trieu EP, Levy-Neto M, Prasertsuntarasai T, Miller FW. Autoantibodies to transcriptional intermediary factor-1 gamma (TIF-1) in dermatomyositis (abstract). *Arthritis Rheum.* 2006; 54:S518.
237. Venturini L, You J, Stadler M, Galien R, Lallemand V, Koken MH et al. TIF1gamma, a novel member of the transcriptional intermediary factor 1 family. *Oncogene.* 1999; 18:1209-1217.
238. Khetchoumian K, Teletin M, Mark M, Lerouge T, Cervino M, Oulad-Abdelghani M et al. TIF1delta, a novel HP1-interacting member of the transcriptional intermediary factor 1 (TIF1) family expressed by elongating spermatids. *J Biol Chem.* 2004; 279:48329-48341.
239. Friedman AW, Targoff IN, Arnett FC. Interstitial lung disease with autoantibodies against aminoacyl-tRNA synthetases in the absence of clinically apparent myositis. *Semin Arthritis Rheum.* 1996; 26:459-467.
240. Kao AH, Lacomis D, Lucas M, Fertig N, Oddis CV. Anti-signal recognition particle autoantibody in patients with and patients without idiopathic inflammatory myopathy. *Arthritis Rheum.* 2004; 50:209-215.
241. Vincent DF, Yan KP, Treilleux I, Gay F, Arfi V, Kaniewski B et al. Inactivation of TIF1gamma cooperates with Kras to induce cystic tumors of the pancreas. *PLoS Genet.* 2009; 5:e1000575.
242. He W, Dorn DC, Erdjument-Bromage H, Tempst P, Moore MA, Massague J. Hematopoiesis controlled by distinct TIF1gamma and Smad4 branches of the TGFbeta pathway. *Cell.* 2006; 125:929-941.
243. Dupont S, Zacchigna L, Cordenonsi M, Soligo S, Adorno M, Rugge M et al. Germ-layer specification and control of cell growth by Ectodermin, a Smad4 ubiquitin ligase. *Cell.* 2005; 121:87-99.
244. Bomanji JB, Costa DC, Ell PJ. Clinical role of positron emission tomography in oncology. *Lancet Oncol.* 2001; 2:157-164.
245. McKeon A, Apiwattanakul M, Lachance DH, Lennon VA, Mandrekar JN, Boeve BF et al. Positron emission tomography-computed tomography in paraneoplastic neurologic disorders: systematic analysis and review. *Arch Neurol.* 2010; 67:322-329.

246. Linke R, Schroeder M, Helmberger T, Voltz R. Antibody-positive paraneoplastic neurologic syndromes: value of CT and PET for tumor diagnosis. *Neurology*. 2004; 63:282-286.
247. Liao N, Ooi C, Reid C, Kirkwood ID, Bartholomeusz D. F-18 FDG PET/CT detection of mediastinal malignancy in a patient with dermatomyositis. *Clin Nucl Med*. 2007; 32:304-305.
248. Berner U, Menzel C, Rinne D, Kriener S, Hamscho N, Dobert N et al. Paraneoplastic syndromes: detection of malignant tumors using [(18)F]FDG-PET. *Q J Nucl Med*. 2003; 47:85-89.
249. Saif MW, Tzannou I, Makrilia N, Syrigos K. Role and cost effectiveness of PET/CT in management of patients with cancer. *Yale J Biol Med*. 2010; 83:53-65.
250. Schoder H, Yeung HW, Gonen M, Kraus D, Larson SM. Head and neck cancer: clinical usefulness and accuracy of PET/CT image fusion. *Radiology*. 2004; 231:65-72.
251. Bar-Shalom R, Yefremov N, Guralnik L, Gaitini D, Frenkel A, Kuten A et al. Clinical performance of PET/CT in evaluation of cancer: additional value for diagnostic imaging and patient management. *J Nucl Med*. 2003; 44:1200-1209.
252. Yeung HW, Schoder H, Smith A, Gonen M, Larson SM. Clinical value of combined positron emission tomography/computed tomography imaging in the interpretation of 2-deoxy-2-[F-18]fluoro-D-glucose-positron emission tomography studies in cancer patients. *Mol Imaging Biol*. 2005; 7:229-235.
253. Cohade C, Osman M, Leal J, Wahl RL. Direct comparison of (18)F-FDG PET and PET/CT in patients with colorectal carcinoma. *J Nucl Med*. 2003; 44:1797-1803.
254. Kim JH, Czernin J, Allen-Auerbach MS, Halpern BS, Fueger BJ, Hecht JR et al. Comparison between 18F-FDG PET, in-line PET/CT, and software fusion for restaging of recurrent colorectal cancer. *J Nucl Med*. 2005; 46:587-595.
255. Avril N. GLUT1 expression in tissue and (18)F-FDG uptake. *J Nucl Med*. 2004; 45:930-932.
256. Whitmore SE, Rosenshein NB, Provost TT. Ovarian cancer in patients with dermatomyositis. *Medicine (Baltimore)*. 1994; 73:153-160.
257. Yasuda S, Ide M, Fujii H, Nakahara T, Mochizuki Y, Takahashi W et al. Application of positron emission tomography imaging to cancer screening. *Br J Cancer*. 2000; 83:1607-1611.
258. Lai CH, Yen TC, Chang TC. Positron emission tomography imaging for gynecologic malignancy. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2007; 19:37-41.
259. Basu S, Rubello D. PET imaging in the management of tumors of testis and ovary: current thinking and future directions. *Minerva Endocrinol*. 2008; 33:229-256.
260. Ide M, Suzuki Y. Is whole-body FDG-PET valuable for health screening? *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2005; 32:339-341.
261. Schoder H, Gonen M. Screening for cancer with PET and PET/CT: potential and limitations. *J Nucl Med*. 2007; 48 Suppl 1:4S-18S.
262. Fuchsjager M, Shukla-Dave A, Akin O, Barentsz J, Hricak H. Prostate cancer imaging. *Acta Radiol*. 2008; 49:107-120.

263. Chin BB, Chang PP. Gastrointestinal malignancies evaluated with (18)F-fluoro-2-deoxyglucose positron emission tomography. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2006; 20:3-21.