

Serie de casos de dermatomiositis anti-MDA5

A case series of anti-MDA5 dermatomyositis

Sirenia Alejandra Castro Molina¹ y Silvia Méndez Flores²

1 Departamento de Medicina Interna, Unidad Médica de Alta Especialidad, Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional Siglo XXI Dr. Bernardo Sepúlveda

2 Departamento de Dermatología, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán

RESUMEN

ANTECEDENTES: la dermatomiositis positiva contra el gen 5 asociado a la diferenciación de melanoma (DM, anti-MDA5) es una enfermedad rara que representa menos de 2% de las miopatías inflamatorias idiopáticas (MI), y que afecta predominantemente a la población asiática. El cuadro clínico es muy variado, por lo que se dificulta su diagnóstico, el cual consta de las características típicas de dermatomiositis, además de úlceras cutáneas profundas (en sacabocados) que muestran una predilección por ciertos sitios: las zonas extensoras, en la parte dorsal de las articulaciones metacarpofalángicas o interfalángicas, rodillas, codos, los pulpejos de los dedos y el área periungueal.

CASO CLÍNICO: presentamos una serie de seis pacientes atendidos en un hospital mexicano, quienes presentaban lesiones dermatológicas características asociadas a DM anti-MDA5, con el objetivo de recalcar la importancia de conocer las manifestaciones cutáneas relacionadas con esta enfermedad. Éstas se vinculan con enfermedad pulmonar intersticial y tienen un alto componente emocional debido a que afectan la calidad de vida de estos pacientes, principalmente por las úlceras que presentan.

CONCLUSIONES: conocer las lesiones más frecuentes nos ayuda a hacer un diagnóstico rápido y así ofrecer un tratamiento temprano que podría mejorar la supervivencia de esta enfermedad.

PALABRAS CLAVE: *dermatomiositis, anticuerpos específicos de miositis, úlceras cutáneas, anti-MDA5.*

ABSTRACT

INTRODUCTION: dermatomyositis positive for anti-melanoma differentiation-associated gene 5 (anti-MDA5 DM) is a rare disease, accounting for less than 2% of cases of idiopathic inflammatory myopathies (IIM), and primarily affecting the Asian population. The clinical presentation can be quite variable and challenging. It is characterized by the typical features of dermatomyositis, along with the development of deep cutaneous ulcers, which have a predilection for specific sites such as the dorsal part of the metacarpophalangeal or interphalangeal joints, knees, elbows, the digital pulp, and nail folds.

CASE SERIES: we present a series of six patients from a Mexican hospital with characteristic dermatological lesions associated with anti-MDA5 DM, with the aim of emphasizing the importance of knowing the cutaneous manifestations associated with this disease. These are associated with interstitial lung disease and have a high emotional component for patients due to the impact on their quality of life, primarily because of the ulcers they present.

CONCLUSIONS: identifying the most common lesions helps us make an early diagnosis and thus provide early treatment that could improve the survival of this disease.

KEYWORDS: *dermatomyositis, myositis-specific antibodies, cutaneous ulcers, anti-MDA5.*

Introducción

La dermatomiositis positiva al gen 5 asociado a la diferenciación del melanoma (DM anti-MDA5) es una enfermedad rara que representa menos de 2% de las miopa-

tías inflamatorias idiopáticas (MI). Dentro del subgrupo de DM, la prevalencia de la DM anti-MDA5 oscila entre 7 y 60%, y es mayor en asiáticos (11 a 60%) que en caucásicos (7 a 16%). Similar a otras enfermedades autoinmu-

CORRESPONDENCIA

Dra. Sirenia Alejandra Castro Molina ■ sireniamcm30@gmail.com ■ Teléfono: 55 2532 5339
Departamento de Medicina Interna, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Avenida Cuauhtémoc 330,
Colonia Doctores, C.P. 06720, Alcaldía Cuauhtémoc, Ciudad de México

nes, la DM anti-MDA5 ocurre principalmente en mujeres, con una proporción mujer/hombre que varía de 0.6 a 7.3 (M/H >1 en 14 de 16 estudios).¹ El cuadro clínico puede ser variable, se acompaña de los rasgos típicos de la DM como eritema en heliotropo (eritema periorbitario con edema), signo de la v (máculas eritematosas y confluentes sobre la parte inferior anterior del cuello y la parte superior del tórax), signo del chal (máculas sobre la parte posterior de los hombros, el cuello, la parte superior de la espalda y, posiblemente, la parte lateral superior de los brazos) y pápulas de Gottron (pápulas y placas violáceas, a veces con sutiles escamas, que recubren las articulaciones metacarpofalángicas e interfalángicas de las manos); además, las úlceras cutáneas profundas (en sacabocados, que se encuentra hasta en 82% de los casos) muestran predilección por determinados sitios como la parte dorsal de las articulaciones metacarpofalángicas o interfalángicas, las rodillas, los codos, la pulpa digital y los pliegues ungueales.²

Los criterios propuestos por el 239° ENMC Workshop Study Group (Centro Neuromuscular Europeo) para el diagnóstico de DM MDA5+ son: erupciones cutáneas típicas de DM (pápulas de Gottron o signo de Gottron y eritema en heliotropo), patología cutánea de “dermatitis de interfase” o evidencia de miositis o anticuerpos específicos de miositis (MSA).^{3,4} La detección de anticuerpos MDA5 se hace por inmunoprecipitación o ELISA (la inmunoprecipitación es el método de referencia para detectar MSA) y enfermedad pulmonar intersticial confirmada con TAC de alta resolución.^{5,6}

Clásicamente el tratamiento consiste en una asociación de glucocorticoides con un inhibidor de la calcineurina (ciclosporina A o tacrolimus) o una triple terapia con la adición de ciclofosfamida intravenosa o micofenolato mofetilo.⁷ El pronóstico es malo, ya que tiene una mortali-

dad impresionantemente alta debido a la enfermedad pulmonar intersticial cuya evolución es muy rápida (RP-ILD).⁸

Casos clínicos

Presentamos una serie de casos clínicos de pacientes diagnosticados con dermatomiositis anti-MDA5, con base en los expedientes electrónicos del Departamento de Dermatología del Instituto de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán en la Ciudad de México.

Durante un periodo de cuatro años (enero de 2019 a enero de 2022) se valoraron seis casos que requirieron hospitalización, se incluyó a pacientes mayores de 18 años que habían recibido un diagnóstico clínico, inmunológico, electromiográfico y por biopsia de dermatomiositis anti-MDA5. Se recopilaron datos relacionados con la edad, el sexo, las manifestaciones cutáneas y asociadas con la enfermedad (**tabla 1**), además de estudios de laboratorio (**tabla 2**).

El tiempo promedio entre el inicio de la dermatosis y recibir atención médica fue de 5.1 meses, con un rango de uno hasta 12 meses. A una paciente se le tomó biopsia que fue compatible (necrosis e infiltración inflamatoria), a tres pacientes se les hizo electromiografía con patrón miopático (50%), el resto de los casos se diagnosticó con las manifestaciones clínicas características de la enfermedad y presencia de anticuerpos positivos MDA5. La edad promedio fue de 36.6 años, con una edad máxima de 53 y una mínima de 22 años. En cuanto al sexo, fue un hombre (16.66%) y cinco mujeres (83.3%). Entre las comorbilidades se encontraban lupus eritematoso sistémico y síndrome antifosfolípido en un caso, el resto de los pacientes estaban previamente sanos.

Las manifestaciones cutáneas observadas variaron desde el eritema en heliotropo característico, el signo de chal, el signo de Gottron (**figura 1a y c**), las pápulas de Gottron

Tabla 1. Manifestaciones de la dermatomiositis anti-MDA5

CASO	SEXO (AÑOS)	COMORBILIDADES	GOTTRON INVERSO	ÚLCERAS	PANICULITIS	DEBILIDAD MUSCULAR	ENFERMEDAD PULMONAR INTERSTICIAL	ÚLCERAS DIGITALES
1	M (38)	Ninguna	Sí	Sí	No	Sí	Sí	Sí
2	F (49)	Ninguna	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
3	F (29)	Lupus eritematoso sistémico y síndrome antifosfolípido	Sí	Sí	No	Sí	No	Sí
4	F (53)	Ninguna	Sí	Sí	No	Sí	Sí	Sí
5	F (29)	Ninguna	Sí	No	No	Sí	Sí	Sí
6	F (22)	Ninguna	Sí	No	No	Sí	No	Sí

M: masculino; F: femenino

Tabla 2. Estudios de laboratorio

CASO	ANTI-MDA-5	FOSFOCREATINCINASA (CPK) (U/L)	ALDOLASA (U/L)	ELECTROMIOGRAFÍA	BIOPSIA MUSCULAR
1	Positiva	435	5.90	No realizada	No realizada
2	Positiva	33	3.90	Patrón miopático	Fibrosis endomisial, atrofia perimisial con infiltración adiposa e inflamación perimisial focal
3	Positiva	4 797	10.40	Patrón miopático	Miopatía inflamatoria con necrosis de la miofibrilla
4	Positiva	152	12.50	Patrón miopático	No realizada
5	Positiva	56	15	No realizada	No realizada
6	Positiva	69	10.20	No realizada	No realizada

(figura 1b), la poiquilodermia, así como el Gottron inverso (figura 1d), úlceras en las yemas de los dedos (figura 1e) y úlceras perforantes con necrosis central en áreas extensoras (figura 1f). Vale la pena mencionar que uno de los casos presentó alopecia cicatricial como una complicación de la actividad en el cuero cabelludo, cuando lo común es no cicatricial.

Aunque por la naturaleza de la patología no se presenta afección muscular, todos los casos estuvieron acompañados de mialgias y debilidad muscular proximal en los miembros superiores (dos casos, 33.3%) y de las cuatro extremidades (cuatro casos, 66.6%). Se tomó fosfocreatincinasa (CPK) y aldolasa, se encontró elevación de una (cinco casos, 83.3%) o ambas pruebas (un caso, 16.6%), las



Figura 1. Manifestaciones cutáneas observadas: desde eritema en heliotropo característico, signo de chal, signo de Gottron (a y c), pápulas de Gottron (b), poiquilodermia y Gottron inverso (d), úlceras en las yemas de los dedos (e) y úlceras perforantes con necrosis central en áreas extensoras (f).

electromiografías fueron compatibles y de las dos biopsias sólo una mostró hallazgos característicos.

En el momento de la evaluación diagnóstica inicial, cinco casos (83.3%) presentaron dificultad respiratoria y tos seca; y las tomografías computarizadas de tórax mostraron enfermedad pulmonar intersticial.

Los pacientes fueron tratados con prednisona, dexametasona, hidroxycloquína, inmunoglobulina, tacrolimus y micofenolato mofetil. Todos los pacientes mostraron mejoría en las manifestaciones cutáneas, pero hubo una respuesta limitada en cuanto al daño pulmonar. Como tratamiento adyuvante para las úlceras profundas se utilizaron apósitos de alginato, apósitos de hidrocoloide, clostridiopeptidasa y ácido fusídico + betametasona, según correspondiera, con respuesta satisfactoria, disminución de las lesiones y desaparición de las úlceras, dejando cicatrices atróficas. Lamentablemente la tasa de mortalidad en esta serie de casos fue de 66.6%, con cuatro pacientes que fallecieron debido a una enfermedad pulmonar intersticial rápidamente progresiva, lo cual limitó el abordaje y seguimiento.

Discusión

La dermatomiositis con anticuerpos anti-MDA5 es una de las enfermedades del colágeno menos comunes. La presentación clínica puede ser altamente variable, lo que plantea desafíos para el diagnóstico. Se caracteriza por rasgos típicos de la dermatomiositis, además de la presencia de úlceras cutáneas profundas con márgenes bien definidos o costras hiperqueratóticas, además de afectar la calidad de vida de los pacientes. También identificamos presentaciones clínicas menos comunes, como la alopecia cicatricial. La afectación del cuero cabelludo en la dermatomiositis se observa con frecuencias variables, que van desde 28 hasta 82%. A menudo representa una exacerbación de la enfermedad y se caracteriza por placas atróficas, eritematosas y descamativas, con frecuencia acompañadas de alopecia no cicatricial.⁹

La complicación más grave es la enfermedad pulmonar intersticial de evolución rápida, por lo que es necesaria una evaluación temprana mediante examen físico y estudios de imagen. La debilidad muscular se observó en los seis pacientes, aun cuando es más común que esté ausente o se presente levemente en la dermatomiositis asociada a MDA5.¹⁰

La gestión del tratamiento puede ser bastante desafiante. Nuestro enfoque terapéutico inicial para los pacientes

incluyó corticosteroides sistémicos, corticosteroides tópicos, inmunomoduladores, antibióticos, apósitos y cuidados generales. Se observó que los síntomas y signos cutáneos eran los más resistentes a diversas terapias, con una respuesta más temprana en la miopatía.

En conclusión, es importante enfatizar que si bien los dermatólogos desempeñan un papel crucial en el diagnóstico temprano de esta enfermedad, es esencial un enfoque multidisciplinario así como un seguimiento cercano del paciente. Esto es particularmente crucial debido a la alta mortalidad asociada con la afectación pulmonar en estos pacientes. La identificación de anticuerpos específicos en el futuro nos permitirá categorizar fenotipos clínicos con asociaciones típicas.

BIBLIOGRAFÍA

1. Nombel A, Fabien N y Coutant F, Dermatomyositis with anti-MDA5 antibodies: bioclinical features, pathogenesis and emerging therapies, *Front Immunol* 2021; 12:773352.
2. DeWane ME, Waldman R y Lu J, Dermatomyositis: clinical features and pathogenesis, *J Am Acad Dermatol* 2020; 82(2): 267-81.
3. Mammen AL, Allenbach Y, Stenzel W, Benveniste O y ENMC 239th Workshop Study Group, 239th ENMC International Workshop: classification of dermatomyositis, Amsterdam, Países Bajos, 14-16 de diciembre de 2018, *Neuromuscul Disord NMD* 2020; 30(1):70-92.
4. Wu W, Guo L, Fu Y, Wang K, Zhang D, Xu W *et al.*, Interstitial lung disease in anti-MDA5 positive dermatomyositis, *Clin Rev Allergy Immunol* 2021; 60(2):293-304.
5. Bolko L, Gitiaux C y Allenbach Y, Dermatomyositis: new antibody, new classification, *Med Sci MS* 2019; 35 Hors série 2: 18-23.
6. Kurtzman DJB y Vleugels RA, Anti-melanoma differentiation-associated gene 5 (MDA5) dermatomyositis: a concise review with an emphasis on distinctive clinical features, *J Am Acad Dermatol* 2018; 78(4):776-85.
7. Romero-Bueno F, Díaz del Campo P, Trallero-Araguás E, Ruiz-Rodríguez JC, Castellvi I, Rodríguez-Nieto MJ *et al.*, Recommendations for the treatment of anti-melanoma differentiation-associated gene 5-positive dermatomyositis-associated rapidly progressive interstitial lung disease, *Semin Arthritis Rheum* 2020; 50(4):776-90.
8. Gupta R, Kumar S, Gow P, Hsien-Cheng L y Yen L, Anti-MDA5-associated dermatomyositis, *Intern Med J* 2020; 50(4):484-7.
9. Vastarella M, Gallo L, Cantelli M, Nappa P y Fabbrocini G, An undetected case of tinea capitis in an elderly woman affected by dermatomyositis: how trichoscopy can guide to the right diagnosis, *Skin Appendage Disord* 2019; 5(3):186-8.
10. Hu H, Yang H, Liu Y y Yan B, Pathogenesis of anti-melanoma differentiation-associated gene 5 antibody-positive dermatomyositis: a concise review with an emphasis on type I interferon system, *Front Med* 2022; 8:83311.