

Dermatomiositis anti-MDA-5 positivas. Descripción de clínica cutánea y sistémica a propósito de dos casos



Anti-MDA5-Positive Dermatomyositis: A Description of the Cutaneous and Systemic Manifestations in 2 Cases

Sra. Directora:

Desde su descubrimiento en 2004¹, los anticuerpos anti-MDA5 (CADM-140) se relacionaron con DM amiopática² asociada a enfermedad pulmonar intersticial rápidamente progresiva (EPIRP)^{3,4}. Desde entonces, han ido surgiendo casos y series que han permitido evidenciar que además de estos anticuerpos comparten características clínicas, analíticas y radiológicas diferenciadoras de las formas clásicas.

El primer caso corresponde a un varón de 49 años diagnosticado de DM por biopsia cutánea de lesiones en dorso de manos y tronco (fig. 1), edema, eritema palpebral y artritis. Las pruebas mostraron VSG 64x, ferritina 609 ng/ml, GOT 107 U/l y GPT 107 U/l. Con el diagnóstico de DM amiopática se inició tratamiento con prednisona oral 1 mg/kg/día más 10 mg de metotrexato semanales. Al comenzar con ulceraciones dolorosas en pulpejos de dedos de manos (fig. 2), pies y tronco se inició tratamiento con bosentan 62,5 mg/12 h y con ciclofosfamida 1.000 mg/ciclo. Tras el 2.º ciclo el paciente ingresó por disnea brusca, con sospecha



Figura 1 Lesiones últero-costrosas y poli quilodérmicas del caso 1.



Figura 2 Ulceraciones pulpejos y pápulas palmares del caso 1.

de neumonía intersticial en inmunodeprimido. El escáner torácico mostró infiltrado reticular subpleural grosero en ambos campos pulmonares. A pesar de la cobertura antimicrobiana la evolución fue fatal y requirió ingreso en la UCI con ventilación mecánica. Posteriormente, desarrolló exantema cuya biopsia mostró extensa necrosis epidérmica y ante la sospecha de necrólisis epidérmica tóxica el paciente fue trasladado a la Unidad de Quemados del Hospital Universitario de la Paz. Con inmunoglobulinas el cuadro cutáneo se resolvió, no así el pulmonar, que cada vez era más grave. Ante la sospecha de que se tratase de afectación intersticial pulmonar por su DM se inició tratamiento con rituximab y plasmaféresis. Se amplió el estudio inmunológico confirmando anticuerpos *melanoma differentiation-associated gene 5* (anti-MDA5) positivos y anti-TIF-1- γ negativos (immunoblot). A pesar de las medidas el paciente falleció por fallo respiratorio.

El segundo caso corresponde a una mujer de 31 años. Ingresó por fiebre, disnea, artralgias-artritis de manos y lesiones cutáneas en manos (fig. 3) y codos. Una batería completa de pruebas muestran dermatitis vacuolar de interfase, GOT 172 U/l, GPT 109 U/l, hiperferritinemia (1.185 ng/ml),



Figura 3 Pápulas palmares del caso 2.

VSG 64, anti-SSA (103.80 UA/ml) y anti-MDA5 positivos (realizados con inmunoblot). Presenta patrón restrictivo en las pruebas de función pulmonar con afectación intersticial bilateral de campos inferiores. Inicia tratamiento con prednisona 1 mg/kg/día, bolos de ciclofosfamida e hidrox-cloroquina 200mg/día. Ante la no mejoría se sustituye ciclofosfamida por micofenolato mofetil 2g/día. Desde entonces la paciente ha presentado lenta mejoría permitiendo disminuir prednisona a 10mg/día y permanece estable.

Los anticuerpos anti-MDA5 en DM se relacionan con formas amiopáticas en un 80% y con EPIRP entre un 60-100%³⁻⁵. En los últimos años se ha visto que esta variante pudiera tener signos cutáneos, alteraciones analíticas y hallazgos radiológicos diferentes de las formas clásicas. Fiorentino et al. han demostrado en una serie de 77 DM (10 MDA5+) que la presencia del anticuerpo se relaciona con edema de manos, artritis, ulceración cutánea, máculo-pápulas palmares, manos de mecánico, alopecia, paniculitis, eritema de codos y úlceras orales con significación estadística³. Sin embargo, Labrador-Horrillo et al., en su serie de DM amiopáticas en población mediterránea no han podido corroborar estos hallazgos⁶. Estas diferencias pueden deberse a que son estudios retrospectivos y sobre poblaciones diferentes. Otra causa podría ser el pequeño tamaño muestral, dado que es una enfermedad infrecuente, lo que dificulta poder sacar conclusiones. Nosotros queremos mostrar que en nuestros pacientes de raza caucásica hallamos varios signos que encuentran Fiorentino et al., como la artritis, las artralgiás, el edema de manos, las úlceras y las pápulas palmares. Destacar las importantes lesiones ulcerosas del paciente 1 (fig. 1) y las máculo-pápulas que presentan ambos en las regiones interdigitales palmares muy similares (figs. 2 y 3). En la paciente 2 la clínica cutánea era muy poco expresiva, pero lesiones tan sutiles como las máculas palmares son claves para el diagnóstico. De las manifestaciones cutáneas descritas por Fiorentino et al. sí que parece encontrarse en común en muchos trabajos las pápulas palmares y las úlceras cutáneas sobre todo de localización periungueal^{3,7}. Narang et al. concluyen que las úlceras cutáneas en DM se pueden relacionar con el anticuerpo MDA5 y predicen la afectación pulmonar y suelen deberse a vasculopatía⁸. Por tanto encontrar estos signos en una DM amiopática nos permitirá orientar clínicamente a estos pacientes y buscar anti-MDA5, que en la mayoría de los centros no se hacen de rutina.

Respecto a los hallazgos de laboratorio destacar que la CPK suele ser normal y suele estar alterado el perfil hepático y la ferritina con niveles muy altos⁹ como en nuestros pacientes. Por tanto, niveles elevados de ferritina en DM orienta a formas MDA5+ y con rápida progresión de enfermedad pulmonar.

Los hallazgos radiológicos también van a variar. El patrón más encontrado en las formas positivas es el subpleural en vidrio esmerilado en campos inferiores¹⁰.

Como conclusión, presentamos 2 casos de DM anti-MDA5 positivo con una clínica cutánea característica como son las ulceraciones periungueales y las pápulas palmares. Pretendemos dar a conocer esta entidad infrecuente con unos rasgos clínicos diferentes a la dermatomiositis clásica. Su

conocimiento va a ayudar a un mejor diagnóstico y a un mejor seguimiento que nos obligará a estar alerta ante una posible afectación pulmonar.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Andrejeva J, Childs KS, Young DS, Carlos TS, Stock N, Goodbourn S, et al. The V proteins of paramyxoviruses bind the IFN-inducible RNA helicase, MDA-5, and inhibit its activation of the IFN-beta promoter. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2004;101:17264-9.
- 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;52:1571-6.
- Fiorentino D, Chung L, Zwerner J, Rosen A, Casciola-Rosen L. The mucocutaneous and systemic phenotype of dermatomyositis patients with antibodies to MDA 4 (CADM-140): A retrospective study. *J Am Acad Dermatol*. 2011;65:25-34.
- Koga T, Fujikawa K, Horai Y, Okada A, Kawashiri SY, Iwamoto N, et al. The diagnostic utility of anti-melanoma-differentiation-associated gene 5 antibody testing for predicting the prognosis of Japanese patients with DM. *Rheumatology (Oxford)*. 2012;51:1278-84.
- Ceribelli A, Fredi M, Taraborelli M, Caravazzana I, Tincani A, Selmi C, et al. Prevalence and clinical significance of anti-MDA5 antibodies in European patients with polymyositis/dermatomyositis. *Clin Exp Rheumatol*. 2014;32:891-7.
- Labrador-Horrillo M, Martinez MA, Selva-O'Callaghan A, Trallero-Araguas E, Balada E, Villaderl-Tarrés M, et al. Anti MDA-5 antibodies in a large Mediterranean population of adults with dermatomyositis. *J Immunol Res*. 2014;2014:290797.
- Cao H, Pan M, Kang Y, Xia Q, Li X, Zhao X, Shi R, et al. Clinical manifestations of dermatomyositis and clinically amyopathic dermatomyositis patients with positive expression of anti-melanoma differentiation-associated gene 5 antibody. *Arthritis Care Res*. 2012;64:1602-10.
- Narang NS, Casciola-Rosen L, Li S, Chung L, Fiorentino DF. Cutaneous ulceration in dermatomyositis: Association with anti-melanoma differentiation-associated gene 5 antibodies and interstitial lung disease. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2015;67:667-72.
- Gono T, Kagaguchi Y, Hara M, Masuda I, Katsumata Y, Shinozaki M, et al. Increased ferritin predicts development and severity of acute interstitial lung disease as a complication of dermatomyositis. *Rheumatology (Oxford)*. 2010;49:1354-60.
- Ikeda S, Arita M, Morita M, Ikeo S, Ito A, Tokioka F, et al. Interstitial lung disease in clinically amyopathic dermatomyositis with and without anti-MDA-5 antibody: To lump or split? *BCM Pulm Med*. 2015;15:159.

N. Barrientos^{a,*}, J.J. Sicilia^b, M.J. Moreno de Vega^a y J.D. Dominguez^a

^a Departamento de Dermatología, Hospital Universitario del Henares, Coslada, Madrid, España

^b Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitario del Henares, Coslada, Madrid, España

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: nuriabarr@yahoo.com (N. Barrientos).

<https://doi.org/10.1016/j.ad.2017.05.017>

0001-7310/

© 2017 AEDV.

Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Pápulas múltiples con distribución unilateral y segmentaria en mujer de 65 años



A 65-Year-Old Woman With Multiple Papules in a Unilateral Segmental Distribution

Sra. Directora:

El hamartoma folicular basaloide (HFB) es una neoplasia benigna poco frecuente que puede ser familiar o adquirida, generalizada o localizada en la que se ha descrito la capacidad de transformación maligna a carcinoma basocelular, pudiendo ser considerada una lesión premaligna¹.

La histología del HFB se caracteriza por proliferaciones de cordones epiteliales basaloideos que se originan y emergen radialmente de la porción infundibular de los folículos pilosos rodeados de un estroma laxo y fibroso. Es frecuente observar una transición clara entre las células tumorales y el estroma adyacente y las células de este tumor no suelen presentar pleomorfismo, atipia nuclear ni actividad mitótica².

Los tratamientos del HFB^{3,4} incluyen la extirpación quirúrgica, crioterapia, láser, imiquimod tópico, retinoides y terapia fotodinámica. En el caso de la transformación maligna del HFB a CBC la exéresis quirúrgica de la lesión es el tratamiento de elección, por tener menor tasa de recurrencias o complicaciones.

Presentamos el caso de una mujer de 65 años que acudió por una lesión en tórax que había crecido en los últimos meses y le ocasionaba prurito. Por otro lado, refería, desde los 30 años, múltiples lesiones de pequeño tamaño en zona derecha del tórax, pubis e ingle por las que no había consultado ya que permanecían estables y asintomáticas. No refería alopecia, ptosis, disfagia, diplopia ni otra clínica sistémica. No recordaba lesiones similares en familiares. A la exploración física se observaron múltiples pápulas eritematosas y del color de la piel, algunas centradas por comedones, de tamaño menor a 1 cm localizadas en hemitórax, mama, pubis e ingle derecha siguiendo una distribución blaschkoide (fig. 1). Además, en zona supramamaria derecha presentaba una lesión eritematosa de 1,2 cm, borde brillante perlado y que en la dermoscopia exhibía telangiectasias y glóbulos azul-grisáceos.

La biopsia de la placa supramamaria mostró nidos de células basaloideas originados en la basal epidérmica, separados por fragmentos de epidermis sana, con empalizada periférica y frecuentes figuras mitóticas y apoptóticas. Entremezclados en esta lesión se apreciaban focos de pro-

liferación de células basaloideas de disposición cordonal, con diferenciación pilar, escasas mitosis asociados a un estroma laxo con fibroblastos (fig. 2).

Con base en la historia clínica, la exploración física y la biopsia se estableció el diagnóstico de carcinoma basocelular sobre una lesión previa de hamartoma folicular basaloide segmentario.

Se presenta una forma adquirida, segmentaria y unilateral de HFB, que suele aparecer desde el nacimiento o en la adolescencia. A diferencia de las formas familiares generalizadas, no se asocia con hipotricosis, fibrosis quística ni otras enfermedades autoinmunes (miastenia *gravis*, lupus eritematoso sistémico)⁵.

Para establecer el diagnóstico de HFB no son necesarios estudios de laboratorio ni pruebas de imagen. Sin embargo, aunque no se ha descrito asociación del HFB no generalizado con enfermedades sistémicas, debe realizarse una anamnesis y examen físico completo en todos los casos. En el caso de sospecha clínica de enfermedad autoinmunitaria se deben solicitar anticuerpos anti-nucleares y anti-acetilcolina, además de otras pruebas complementarias enfocadas a la clínica del paciente.

El principal diagnóstico diferencial del HFB es el carcinoma basocelular infundibuloquistico (CBCI) y el tricoepitelioma^{2,5}, todos ellos tumores del folículo piloso. El HFB tiende a ser más foliculocéntrico y con menos afectación de la dermis interfolicular que el CBCI. La infiltración profunda, ulceración epidérmica y el crecimiento clínico rápido apoyarían el diagnóstico de CBCI. Sin embargo, algunos autores los considera la misma entidad por tener una morfología muy similar y expresión de citoqueratina 20 en ambos⁶.

El tricoepitelioma se diferencia del HFB por tener un estroma más celular y grietas de retracción que separan el estroma tumoral de la dermis adyacente.

Debido a la presencia simultánea de lesiones de hamartoma folicular basaloide y carcinoma basocelular con una distribución unilateral blaschkoide también debemos considerar en el diagnóstico diferencial el síndrome de Gorlin segmentario⁷. Sin embargo, la ausencia de antecedentes familiares y otras manifestaciones características de este síndrome como la presencia de carcinomas basocelulares desde edades tempranas, tumores odontogénicos queratocísticos en maxilar, *pits* palmoplantares o anomalías del desarrollo esquelético hacen menos probable este diagnóstico. La disposición unilateral blaschkoide de las lesiones probablemente se pudiese atribuir a la presencia de una mutación somática en una de las células del embrión temprano.

A pesar de que consideramos útil la detección de mutaciones en el gen PTCH1⁸ en la piel (tanto sana como afectada) o en los linfocitos de sangre periférica para poder diferenciar el hamartoma folicular basaloide del síndrome