

CUERPO EDITORIAL

DIRECTOR

- Dr. Esteban Sanchez Gaitan, Hospital San Vicente de Paúl, Heredia, Costa Rica.

CONSEJO EDITORIAL

- Dr. Cesar Vallejos Pasache, Hospital III Iquitos, Loreto, Perú.
- Dra. Anais López, Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, Lima, Perú.
- Dra. Ingrid Ballesteros Ordoñez, Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, Colombia.
- Dra. Mariela Burga, Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins. Lima, Perú.
- Dra. Patricia Santos Carlín, Ministerio de Salud (MINSA). Lima, Perú.
- Dr. Raydel Pérez Castillo, Centro Provincial de Medicina Deportiva Las Tunas, Cuba.

COMITÉ CIENTÍFICO

- Dr. Zulema Berrios Fuentes, Ministerio de Salud (MINSA), Lima, Perú.
- Dr. Gerardo Francisco Javier Rivera Silva, Universidad de Monterrey, Nuevo León, México.
- Dr. Gilberto Malpartida Toribio, Hospital de la Solidaridad, Lima, Perú.
- Dra. Marcela Fernández Brenes, Caja costarricense del Seguro Social, Limón, Costa Rica
- Dr. Hans Reyes Garay, Eastern Maine Medical Center, Maine, United States.
- Dr. Steven Acevedo Naranjo, Saint- Luc Hospital, Quebec, Canadá.
- Dr. Luis Osvaldo Farington Reyes, Hospital regional universitario Jose Maria Cabral y Baez, Republica Dominicana.
- Dra. Caridad María Tamayo Reus, Hospital Pediátrico Sur Antonio María Béguez César de Santiago de Cuba, Cuba.
- Dr. Luis Malpartida Toribio, Hospital Nacional Daniel Alcides Carrión, Callao, Perú.
- Dra. Allison Viviana Segura Cotrino, Médico Jurídico en Prestadora de Salud, Colombia.
- Mg. Luis Eduardo Traviezo Valles, Universidad Centroccidental "Lisandro Alvarado" (UCLA), Barquisimeto, Venezuela.
- Dr. Pablo Paúl Ulloa Ochoa, Instituto Oncológico Nacional "Dr. Juan Tanca Marengo", Guayaquil, Ecuador.

EQUÍPO TÉCNICO

- Msc. Meylin Yamile Fernández Reyes, Universidad de Valencia, España.
- Lic. Margarita Ampudia Matos, Hospital de Emergencias Grau, Lima, Perú.
- Ing. Jorge Malpartida Toribio, Telefónica del Perú, Lima, Perú.
- Srta. Maricielo Ampudia Gutiérrez, George Mason University, Virginia, Estados Unidos.

EDITORIAL ESCULAPIO

50 metros norte de UCIMED,
Sabana Sur, San José-Costa Rica
Teléfono: 8668002
E-mail: revistamedicasinergia@gmail.com



ENTIDAD EDITORA

SOMEA

SOCIEDAD DE MEDICOS DE AMERICA

Frente de la parada de buses Guácimo, Limón. Costa Rica
Teléfono: 8668002
Sociedadmedicosdeamerica@hotmail.com
<https://somea.businesscatalyst.com/informacion.html>



Dermatomiositis como síndrome paraneoplásico

Dermatomyositis as a paraneoplastic syndrome



¹**Dra. Andrea Hernández Valverde** Hospital

Dr. Max Terán Valls, Puntarenas, Costa Rica

<https://orcid.org/0000-0002-9544-7838>

²**Dr. Luis Esteban Arriola Acuña**

Área de salud de Coto Brus, Puntarenas, Costa Rica

<https://orcid.org/0000-0002-1055-6067>

³**Dra. Amanda Vargas Guzmán**

Investigadora Independiente, San José, Costa Rica

<https://orcid.org/0000-0002-2093-1385>

RECIBIDO

09/02/2020

CORREGIDO

17/03/2020

ACEPTADO

01/04/2020

RESUMEN

Las miopatías inflamatorias tienen un riesgo aumentado de malignidad, siendo la dermatomiositis la de mayor asociación. La neoplasia puede ser sólida o hematológica. Existen factores clínicos y de laboratorio que pueden aumentar o disminuir el riesgo de presentación de miositis como enfermedad paraneoplásica. Entre los principales factores de riesgo, se ha observado la presencia de anticuerpos anti-TIF1, el anti-NXP2 y en menor medida el anti-SAE. La principal teoría de su origen apunta hacia la respuesta inmune derivada de la creación de proteínas mutadas por parte de las células cancerosas. El diagnóstico de malignidad se puede realizar antes, durante o después del diagnóstico de dermatomiositis. No existe un régimen terapéutico establecido, sin embargo se ha propuesto el uso de esteroides, inmunosupresores o inmunoglobulinas, así como la terapia efectiva contra el cáncer.

PALABRAS CLAVE: dermatomiositis; neoplasias; autoanticuerpos

ABSTRACT

Inflammatory myopathies have an increased risk of malignancy, the one with the highest association being dermatomyositis. The neoplasm can be solid or hematologic. There are clinical and laboratory factors that can

¹Médica general, graduada de la Universidad de Costa Rica (UCR).
Cod. [MED15870](#).
andherval17@gmail.com

²Médico general, graduado de la Universidad de Costa Rica (UCR).
Cod. [MED15897](#).
esteban.arriola@gmail.com

³Médica general, graduada de la Universidad de Costa Rica (UCR).
Cod. [MED16540](#).
amandavargas93@gmail.com



increase or decrease the risk for the presentation of a myositis as a paraneoplastic disease. Among the main risk factors, the presence of anti-TIF1, anti-NXP2 and to a lesser extent anti-SAE antibodies have been observed. The main theory of its origin points to the immune response derived from the creation of mutated proteins by cancer cells. The diagnosis of malignancy can be made before, during or after the diagnosis of dermatomyositis. There is no established therapeutic regimen, however the uses of steroids, immunosuppressants or immunoglobulins have been proposed, as well as effective cancer therapy.

KEYWORDS: dermatomyositis; neoplasms; autoantibodies.

INTRODUCCIÓN

Las miopatías inflamatorias son condiciones heterogéneas, que afectan el sistema musculoesquelético, y usualmente presentan compromiso extramuscular, como enfermedad pulmonar intersticial (EPID), artritis, manifestaciones cutáneas o asocian riesgo de neoplasia (1). Se caracterizan por fatiga e inflamación crónica del músculo esquelético (2). Se han identificado varios subtipos según sus diferencias clínicas e histopatológicas, dentro de ellos se encuentra la dermatomiositis (DM) (3).

Todas las formas de miopatías inflamatorias se han asociado con un riesgo aumentado de presentar malignidad (2x-7x) (2). Con respecto a la DM es el tipo de miositis más asociada con malignidad, con un riesgo aumentado de 6 veces en comparación con la población general (4).

Las miopatías se han asociado con la presencia de anticuerpos que se dividen en dos tipos. Los primeros son los anticuerpos específicos para miositis (MSAs, por sus siglas en inglés) y los otros son los anticuerpos asociados a miositis (MAAs, por sus siglas en inglés). Los anticuerpos clásicamente

observados en la miositis están clasificados como MSAs (5); estos se encuentran predominantemente en el plasma de los pacientes con miositis pero no son 100% específicos. Los MAAs, se encuentran primariamente en otras enfermedades del tejido conectivo, pero pueden encontrarse ocasionalmente en pacientes con miositis. Estos anticuerpos son de importancia ya que pueden estar relacionados con el riesgo de presentar una neoplasia (6).

El objetivo de la presente revisión bibliográfica es comprender la relación fisiopatológica existente entre la dermatomiositis y el desarrollo de tumores, así como la importancia de los factores de riesgo y protectores en la evaluación oportuna y tratamiento de estos pacientes.

MÉTODO

Para la elaboración de esta revisión bibliográfica, se utilizaron como fuente los artículos con la información más actualizada incluidos en las bases de datos de Pubmed y Google scholar, utilizando en los filtros de búsqueda los siguientes conceptos: dermatomiositis

neoplasias y autoanticuerpos. Se excluyeron artículos anteriores al 2015, y se utilizaron entre el año 2015 y el mes de febrero del 2020. De acuerdo con el contenido encontrado, se seleccionaron 33 artículos tanto de revisión como experimentales, para desarrollar el contenido de este artículo, todos ellos en el idioma inglés.

EPIDEMIOLOGÍA

La DM tiene una alta asociación con ciertos tipos de neoplasias. De acuerdo a estudios poblacionales de diferentes países se ve un aumento de riesgo de malignidad en DM que oscila entre el 3.8 y 7.7. Se ha visto malignidad correlacionada con el 15-24% de los casos de DM, en estudios retrospectivos (6-9).

Las neoplasias más comunes en DM son las de pulmón, ovarios, mama, colorectal, cervical, vesical, nasofaríngeo, esófago, pancreático y renal (10). Varios estudios poblacionales indican que el cáncer de ovario es el más comúnmente asociado a malignidad en pacientes femeninas con DM (8). Se cree que hay predominancia de ciertos tipos de cáncer de acuerdo con la etnia. Por ejemplo en las poblaciones asiáticas se ha visto que el cáncer nasofaríngeo es la neoplasia más común (7), y en las poblaciones australianas en un estudio se identificaron sobre todo malignidades hematológicas (siendo el más común el linfoma de células B), seguido por cáncer prostático (10).

El adenocarcinoma es el subtipo histológico más común de todas las malignidades, representando hasta el 70% de los tumores (7).

FACTORES DE RIESGO

Reconocer los factores de riesgo asociados con neoplasia en DM es importante para determinar cuáles pacientes tendrán un mayor beneficio de realizar una evaluación, detección y tratamiento oportunos. Estos factores son tanto clínicos como de laboratorio, se resumen en la **TABLA 1**.

1. Factores clínicos

Dentro de los clínicos se identifican: el sexo masculino, una edad mayor a 60 años, la asociación con diabetes, fumado, una presentación severa de la enfermedad con compromiso de músculo y piel y un curso refractario o recurrente de la enfermedad. Las alteraciones musculares asociadas son la debilidad muscular distal severa, compromiso de músculos respiratorios y disfagia. Las alteraciones dermatológicas asociadas son la vasculitis leucocitoclástica, la presencia de prurito, el eritema periungueal, la necrosis o ulceración cutánea y el signo del shawl (4,7,10-13)

2. Factores de laboratorio

Los hallazgos de laboratorio relacionados con un aumento en el riesgo son una velocidad de eritrosedimentación (VES), una proteína C reactiva (PCR) y una creatinina quinasa (CK) elevadas, hipocomplementemia y elevación de marcadores tumorales (4,7). Se ha visto la relación con malignidad principalmente cuando la VES es mayor a 35 mm/h (14).

En la biopsia de músculo, se ha relacionado con la presencia de

TABLA 1. Factores de riesgo y factores protectores relacionados con una dermatomiositis paraneoplásica

	Factores de riesgo	Factores protectores
Factor clínico	<ul style="list-style-type: none"> • Sexo masculino • Edad > 60 años • Diabetes mellitus • Tabaquismo • Compromiso severo de músculo y/o piel • Curso refractario o recurrente 	<ul style="list-style-type: none"> • DM juvenil • Etnia afrocaribeña • Síndrome de traslape • EPID • Fenómeno de Raynaud • Artritis
Factor de laboratorio	<ul style="list-style-type: none"> • VES y PCR elevadas • CK elevada • Hipocomplementemia • Anti TIF1 • Anti-NXP2 • Anti-SAE 	<ul style="list-style-type: none"> • Linfopenia • ANA • Anticuerpos antisintetasa • Anti Mi-2 • Anti-SRP • Anticuerpos asociados con miositis

Fuente: Hernández Valverde A, Arriola Acuña LE, Vargas Guzmán A. (2020).

infiltración de células inflamatorias con ausencia de atrofia perifascicular y con depósito denso capilar del complejo de ataque a la membrana (10,15). Existen anticuerpos que aumentan el riesgo, así como otros en los que el riesgo se disminuye. Los anticuerpos que aumentan el riesgo son el anti TIF1 (transcriptional intermediary factor 1) y el anti-NXP2 (nuclear matrix protein 2). (7,16). En la mayoría de los casos los pacientes no presentan ambos anticuerpos (11). Menos frecuentemente, se ha asociado con los pacientes que presentan anti-SAE (small ubiquitin-like modifier activating enzyme) positivo. Sin embargo, la prevalencia de pacientes con este anticuerpo positivo es muy baja y el 23% de estos asocia malignidad, principalmente los de etnia asiática (15-18). También, se ha visto que los pacientes negativos para todos los anticuerpos específicos de miositis tienen un riesgo elevado (18).

El anti TIF1 es positivo en el 20-30% de los casos de DM y es el anticuerpo que presenta la mayor asociación con cáncer, 60-80% de los pacientes con presencia de este anticuerpo presentan una neoplasia (4,11,16).

Se describe para este anticuerpo una sensibilidad de 78%, una especificidad de 89%, un valor predictivo positivo de 58% y un valor predictivo negativo de 93%. Además, se ha visto que el riesgo de una neoplasia relacionada con miositis aumenta 27 veces. El anti TIF1 se ha asociado con el HLA DQA1*030. (10-12,16).

En un reciente estudio, con base en la duda de por qué un porcentaje de los pacientes con anti TIF1 no presentan neoplasia, propusieron el isotipo IgG2 de este anticuerpo y encontraron para el mismo un valor predictivo positivo del 100%, por lo que proponen el uso de este nuevo biomarcador (19). La proteína TIF1

tiene diversas funciones relacionadas con la embriogénesis, hematopoyesis, mitosis y regulación del ciclo celular, reparación del ADN, inmunidad innata y adaptativa, diferenciación de osteoblastos, transcripción viral y oncogénesis en caso de disregulación (11,16). Los pacientes con anti TIF1 asocian más frecuentemente disfagia y un compromiso cutáneo más extenso y agresivo. A nivel pulmonar y articular ocurre lo contrario, ya que los pacientes presentan menor afectación a este nivel (5,15,20-22). En un estudio reciente, además se vio que los pacientes con anti TIF1 no sólo asocian más cáncer sino que estos se presentan en formas más avanzadas (23).

El anti-NXP2 está presente entre 1-17% de los pacientes con DM y el 30% de estos presentan una neoplasia (4,11,16). Aumenta el riesgo de cáncer en aproximadamente 3.68 veces (22,24). Además, se ha visto una asociación de este anticuerpo principalmente con los pacientes masculinos que presentan neoplasias (11).

La proteína NXP2 tiene funciones relacionadas con remodelado de cromatina, regulación epigenética, regulación de la transcripción, reparación de ADN, activación de p53, homeostasis del calcio y remodelado de hueso (11,16). Los pacientes con anti-NXP2 presentan un compromiso muscular más prominente, calcinosis y disfagia. Además, tienen menos afectación articular al igual que con anti TIF1 (15,20,24,25).

FACTORES PROTECTORES

En DM se describen factores protectores o en los que el riesgo de presentar una neoplasia tiene una asociación negativa.

1. Factores clínicos

Dentro de los factores clínicos descritos se encuentra la etnia afrocaribeña, la presentación como un síndrome de traslape junto con otras enfermedades del tejido conectivo, la presencia de EPID, fenómeno de Raynaud, artritis y fiebre (4,7,16,26). La DM juvenil asociada con cáncer es poco común y la presencia de los anticuerpos relacionados con malignidad no se ha visto relacionada con cáncer (12-13,16).

2. Factores de laboratorio

Los factores de laboratorio que se asocian con una disminución del riesgo son la linfopenia y un anticuerpo antinuclear (ANA) positivo a altos títulos. Dentro de los anticuerpos que disminuyen el riesgo se encuentran algunos anticuerpos específicos de miositis como los anticuerpos antisintetasa (principalmente anti-Jo1), anti Mi-2 y anti-SRP y anticuerpos asociados con miositis como anti-RNP, anti-KU y anti-PM-Scl. (7,16,27)

FISIOPATOLOGÍA

La patogenia de desarrollo de malignidad en DM es poco conocida pero la mayoría de hipótesis expone que está mediado por inmunidad celular y humoral alterada, donde la expresión de un antígeno compartido es uno de los posibles mecanismos implicados.

Esto se da como resultado de mutaciones aleatorias y aditivas de varios genes bajo el efecto de virus, oncogenes o radiación. Al ser reconocidos estos "neoantígenos" por el sistema inmune, se puede conducir a una respuesta de células T y células B (4,16, 28).

En muchos cánceres, el gen de la proteína TIF1 se considera un supresor tumoral al inhibir la vía TGF- β , mientras que el gen de la proteína NXP2 no ha logrado ser identificado de forma directa con el cáncer, sin embargo se encuentra bien documentado su interacción con el supresor de tumores p53. Es de suponer que las modificaciones de estos genes por mutación genética, sobreexpresión, expresión ectópica o modificación postraduccional en los tumores, conduce a un procesamiento o escisión anormal de la proteína y a la posterior generación de epítopos que provocan una respuesta inmunitaria antitumoral de células T y B específicas. Esta respuesta se puede extender a órganos diana de la miositis, como músculo o piel, ya sea por reactividad cruzada o como un proceso de propagación del epítipo (10,16).

El tumor puede evitar esta respuesta mediante una pérdida de heterocigosidad, con un beneficio de supervivencia de las células neoplásicas, mientras que dicha respuesta inmune huérfana causada por la pérdida del gen mutado en el sitio del tumor será dirigida contra otros tejidos del cuerpo, como los músculos y la piel, donde se expresan naturalmente las proteínas TIF1. El músculo lesionado podría expresar aún más antígeno TIF1, lo cual induce a más daño muscular. Los niveles del autoanticuerpo se correlacionan bien con la evolución del cáncer y su pronóstico,

eso significa que entre más altos son los niveles del anticuerpo, peor es el pronóstico, mientras que aquellos que permanecen en remisión presentan los niveles más bajos de anti-TIF1 o incluso desaparecen (16,28). Por lo tanto, todos estos hallazgos apuntan hacia la posibilidad de que los péptidos mutados derivados de células cancerosas inicien una respuesta inmune anticancerígena, que gracias a los procesos para superar la autotolerancia conduce a la respuesta autoinmune hacia autoantígenos no mutados presentes en el tejido lesional no canceroso (29). Por su parte, se puede presumir que la ausencia de cáncer en algunos pacientes con miositis y autoanticuerpos positivos anti-TIF1 es el resultado de una respuesta inmunitaria antitumoral eficaz, siendo la miositis, el precio por la erradicación del tumor (16,29).

También se ha identificado una teoría donde se ha asociado el ligando de muerte programada 1 (PD-L1), el cual generalmente se encuentra expresado en células T, células B, macrófagos y células dendríticas en reposo; la activación de PD-1 suprime la actividad de las células T, lo cual es aprovechado por las células tumorales mediante la sobreexpresión de PD-L1.

Esto ha sido experimentado mediante la medición de la forma soluble de PD-L1 (sPDL1) en el suero de los pacientes, donde curiosamente se ha visto niveles séricos de sPDL1 superiores en pacientes con DM relacionado con cáncer de nueva aparición (14,28).

EVALUACIÓN

El diagnóstico de malignidad se puede realizar anteriormente, al mismo tiempo o

posterior al diagnóstico de la DM. El riesgo de neoplasia es mayor en el primer año posterior al diagnóstico de DM y hay una disminución gradual en los siguientes años. El rango de tiempo del riesgo de cáncer es generalmente 2 años anteriores y 3 años posteriores al reconocimiento de la DM (7,30,31). La mayoría de cánceres diagnosticados según un estudio se dieron en los primeros 5 años (antes o después) de la aparición de la sintomatología de DM (9). Por lo anterior, es una prioridad identificar a los pacientes de alto riesgo de desarrollo de neoplasia, para realizar un correcto diagnóstico y tratamiento en caso de ser necesario (4). Ningún estudio ha sido realizado para determinar si el diagnóstico temprano de malignidad mejora la sobrevida en los pacientes con DM, sin embargo, sí se recomienda que todos los pacientes recién diagnosticados deban pasar por una evaluación de acuerdo a los factores de riesgo individuales (10).

En los pacientes de alto riesgo, especialmente los pacientes mayores de 60 años, con anti-NXP2 y anti-TIF1 positivos, además de realizar una historia clínica, examen físico, evaluación adecuada según la edad y el sexo y de acuerdo con cualquier síntoma que presente el paciente, se deben realizar estudios de imagen ya sea con TAC (tomografía axial computarizada), resonancia magnética o PET-CT (tomografía por emisión de positrones - tomografía axial computarizada) y endoscopias digestivas. Se deben repetir anualmente estos estudios durante los primeros 5 años (10,32).

Los pacientes de bajo riesgo, que presentan anti TIF1 y anti NXP2 negativos requieren una historia clínica,

examen físico, evaluación adecuada según la edad y el sexo y de acuerdo con cualquier síntoma que presente el paciente. Además, estudios de imagen solamente al momento del diagnóstico. Algunas posibles excepciones de estas recomendaciones pueden ser pacientes con riesgo intermedio, es decir, positivos para anti-SAE o con MSA negativos. En estas dos poblaciones se puede estratificar el riesgo de neoplasia por medio de biomarcadores sanguíneos como SPD-L1 y a criterio de los médicos tratantes (32). Otro criterio que menciona la literatura para realizar una evaluación más agresiva es la presencia de un curso refractario o recurrente de la enfermedad (10).

En cuanto a los estudios de imagen, no se ha mostrado superioridad de uno sobre otro (32). Se ha visto que el PET-CT no presenta mayor beneficio comparado con el uso de TAC en cuanto a detectar malignidades, sin embargo el primero sigue siendo un método de alta sensibilidad (7,10).

TRATAMIENTO

Como la fisiopatología de la DM paraneoplásica continúa siendo incierta, no existe un régimen terapéutico establecido de forma estándar y además se ve limitado ya que la mayoría de ensayos clínicos de miositis excluyen a pacientes con cáncer, reduciendo el conocimiento terapéutico (16,33).

Se sugieren dosis altas de corticosteroides como tratamiento de primera línea y medicamentos inmunosupresores o inmunoglobulinas intravenosas como terapia de segunda línea (33). Una nueva forma de tratamiento se trata de las drogas que se

conocen como "inhibidores del punto de control", las cuales actúan bloqueando la muerte celular programada 1(PD-1) y a su ligando (PD-L1) para de esta forma aumentar la respuesta inmune del cuerpo contra el tumor (útil principalmente en melanoma y cáncer de pulmón de células no pequeñas). Es importante que este tratamiento tenga respuesta contra el tumor pero conlleva riesgo de desencadenar un brote de la enfermedad autoinmune (28).

Según los estudios, los medicamentos administrados en caso de DM no parecen aumentar el riesgo de cáncer (33), sin embargo en otras revisiones se expresa que las drogas inmunosupresoras, como la azatioprina, tienen dentro de sus efectos adversos la supresión de la médula ósea, hepatotoxicidad, pancreatitis, teratogenicidad y alto riesgo de carcinogenicidad (7).

En un estudio se evidenció que la extirpación quirúrgica del cáncer condujo a una mejoría de la DM en aproximadamente el 40% de los pacientes (7). Esto se ve apoyado por la hipótesis de que la respuesta inmune al autoantígeno es iniciada y dirigida por el cáncer, por lo que una terapia efectiva contra el cáncer podría liberar al huésped del estímulo inmune y así permitir que disminuya el daño mediado por el sistema inmunitario (11).

Como antes se mencionó, es importante sospechar de una neoplasia maligna oculta, cuando se da una recurrencia de la enfermedad y hay una respuesta inadecuada de DM al tratamiento (7).

CONCLUSIONES

Aunque existen aún mecanismos fisiopatológicos que no están completamente dilucidados, hay abundante evidencia científica de que ambas entidades están directamente relacionadas y de que el desarrollo de las miopatías podría ser un mecanismo de adaptación del sistema inmune ante una malignidad. El reconocimiento temprano de los pacientes con factores de riesgo tanto clínicos como de laboratorios mencionados en esta revisión puede afectar positivamente la evaluación, tratamiento, pronóstico y mortalidad de los mismos. Aunque existen herramientas claramente descritas para el estudio de los pacientes con riesgo de neoplasia, aún es necesario clarificar la mejor forma de evaluar a los mismos para poder desarrollar algoritmos específicos de estratificación. Al ampliar la investigación en estos campos se podrían encontrar tratamientos dirigidos para estos pacientes.

REFERENCIAS

1. Sasaki H. Kohsaka H. Current diagnosis and treatment of polymyositis and dermatomyositis. *Mod Rheumatol*. 2018;28(6):913-921. <https://doi.org/10.1080/14397595.2018.1467257>
2. Schmidt J. Current Classification and Management of Inflammatory Myopathies. *J Neuromuscul Dis*. 2018;5(2):109-129. <https://doi.org/10.3233/JND-180308>

3. Thompson C, Piguet V, Choy E. The Pathogenesis of Dermatomyositis. *Br J Dermatol*. 2018;179(6):1233-1234. <https://doi.org/10.1111/bjd.15607>
4. Jakubaszek M, Kwiatkowska B, Maślińska M. Polymyositis and dermatomyositis as a risk of developing cancer. *Reumatología*. 2015;53(2):101-105. <https://doi.org/10.5114/reum.2015.51510>
5. Sato S, Kuwana M. Utility of dermatomyositis-specific autoantibodies for diagnosis and clinical subsetting. *Int J Clin Rheumatol*. 2015;10(4):257-271.
6. Findlay A, Goyal N, Mozaffar T. An Overview of Polymyositis and Dermatomyositis. *Muscle Nerve*. 2015;51(5):638-656. <https://doi.org/10.1002/mus.24566>
7. Zerdes I, Tolia M, Nikolaou M, Tsoukalas N, Velentza L, Hajjioannou J, et al. How can we effectively address the paraneoplastic dermatomyositis: Diagnosis, risk factors and treatment options. *J BUON*. 2017;22(4):1073-80.
8. Fang Y, Jan Y, Kuo C, Luo S, Yu K. Malignancy in dermatomyositis and polymyositis: analysis of 192 patients. *Clin Rheumatol*. 2016;35(8):1977-1984. <https://doi.org/10.1007/s10067-016-3296-8>.
9. Leatham H, Schadt C, Chisolm S, Fretwell D, Chung L, et al. Evidence supports blind screening for internal malignancy in dematomyositis: data from 2 large US dermatology cohorts. *Medicine*. 2018 enero; 96(3):e9639. <http://dx.doi.org/10.1097/MD.00000000000009639>
10. Tiniakou E, Mammen AL. Idiopathic inflammatory myopathies and malignancy: a comprehensive review. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2017;52(1):20-33. <https://doi.org/10.1007/s12016-015-8511-x>
11. Shah AA, Casciola-Rosen L, Rosen A. Cancer-induced autoimmunity in the rheumatic diseases. *Arthritis Rheumatol*. 2015;67(2):317-326. <https://doi.org/10.1002/art.3892>
12. DeWane ME, Waldman R, Lu J. Dermatomyositis: Clinical features and pathogenesis. *J Am Acad Dermatol*. 2020;82(2):267-281. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2019.06.1309>
13. Motomura K, Yamashita H, Yamada S, Takahashi Y, Kaneko H. Clinical characteristics and prognosis of polymyositis and dermatomyositis associated with malignancy: a 25-year retrospective study. *Rheumatol Int*. 2019;39(10),1733-1739. <https://doi.org/10.1007/s00296-019-04428-z>
14. Cassius C, Le Buanec H, Bouaziz JD, Amode R. Biomarkers in adult dermatomyositis: tools to help the diagnosis and predict the clinical outcome. *J Immunol Res*. 2019 Jan 14;2019:9141420. <https://doi.org/10.1155/2019/9141420>
15. Uruha A, Suzuki S, Nishino I. Diagnosis of dermatomyositis: Autoantibody profile and muscle pathology. *Clin Exp Neuroimmunol*. 2017;8(4):302-312. <https://doi.org/10.1111/cen3.12419>

16. Aussy A, Boyer O, Cordel N. Dermatomyositis and immune-mediated necrotizing myopathies: a window on autoimmunity and cancer. *Front Immunol.* 2017;8:992. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2017.0099>
17. Yang WM, Chen JJ. Advances in biomarkers for dermatomyositis. *Clin Chim Acta.* 2018;482:172-177. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2018.03.042>
18. Yang H, Peng Q, Yin L, Li S, Shi J, Zhang Y, et al. Identification of multiple cancer-associated myositis-specific autoantibodies in idiopathic inflammatory myopathies: a large longitudinal cohort study. *Arthritis Res Ther.* 2017;19(1):259. <https://doi.org/10.1186/s13075-017-1469-8>
19. Aussy A, Fréret M, Gallay L, Bessis D, Vincent T, Jullien D, et al. The IgG2 Isotype of Anti-Transcription Intermediary Factor 1 γ Autoantibodies Is a Biomarker of Cancer and Mortality in Adult Dermatomyositis. *Arthritis Rheumatol.* 2019;71(8):1360-1370. <https://doi.org/10.1002/art.40895>
20. Fujimoto M, Watanabe R, Ishitsuka Y, Okiyama N. Recent advances in dermatomyositis-specific autoantibodies. *Curr Opin Rheumatol.* 2016;28(6):636-644. <https://doi.org/10.1097/BOR.0000000000000329>
21. Merlo G, Clapasson A, Cozzani E, Sanna L, Pesce G, Bagnasco M, et al. Specific autoantibodies in dermatomyositis: a helpful tool to classify different clinical subsets. *Arch Dermatol Res.* 2017;309(2):87-95. <https://doi.org/10.1007/s00403-016-1704-1>
22. Wolstencroft PW, Fiorentino DF. Dermatomyositis clinical and pathological phenotypes associated with myositis-specific autoantibodies. *Curr Rheumatol Rep.* 2018;20(5):28. <https://doi.org/10.1007/s11926-018-0733-5>
23. Ogawa-Momohara M, Muro Y, Mitsuma T, Katayama M, Yanaba K, Nara M, et al. Strong correlation between cancer progression and anti-transcription intermediary factor 1 γ antibodies in dermatomyositis patients. *Clin Exp Rheumatol.* 2018;36(6):990-995.
24. Albayda J, Pinal-Fernandez I, Huang W, Parks C, Paik J, Casciola-Rosen L, et al. Dermatomyositis patients with anti-nuclear matrix protein-2 autoantibodies have more edema, more severe muscle disease, and increased malignancy risk. *Arthritis Care Res.* 2017;69(11):1771. <https://doi.org/10.1002/acr.23188>
25. Rogers A, Chung L, Li S, Casciola-Rosen L, Fiorentino DF. Cutaneous and systemic findings associated with nuclear matrix protein 2 antibodies in adult dermatomyositis patients. *Arthritis Care Res.* 2017;69(12):1909-1914. <https://doi.org/10.1002/acr.23210>
26. Liu Y, Xu L, Wu H, Zhao N, Tang Y, Li X, et al. Characteristics and predictors of malignancy in dermatomyositis: Analysis of 239 patients from northern China. *Oncol Lett.* 2018;16(5):5960-5968. <https://doi.org/10.3892/ol.2018.9409>
27. Hoesly PM, Sluzevich JC, Jambusaria-Pahlajani A, Lesser ER, Heckman MG, Abril A. Association of antinuclear antibody status with clinical features and malignancy risk in adult-onset dermatomyositis. *J Am Acad Dermatol.* 2019;80(5):1364-1370. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2018.11.023>

28. Selva A, Ros J, Gil A, Vila G, Trallero E, Pinal I. Malignancy and Myositis, from molecular mimicry to tumor infiltrating lymphocytes. *Neuromuscul Disord.* 2019;29(11):819-825. <https://doi.org/10.1016/j.nmd.2019.09.014>
29. McHugh N, Tansley S. Autoantibodies in myositis. *Nat Rev Rheumatol.* 2018;14(5):290-302. <https://doi.org/10.1038/nrrheum.2018.56>
30. Bogdanov I, Kazandjieva J, Darlenski R, Tsankov N. Dermatomyositis: current concepts. *Clin Dermatol.* 2018;36(4):450-458. <https://doi.org/10.1016/j.clindermatol.2018.04.003>
31. Oldroyd A, Sergeant JC, New P, McHugh NJ, Betteridge Z, Lamb JA, et al. The temporal relationship between cancer and adult onset anti-transcriptional intermediary factor 1 antibody–positive dermatomyositis. *Rheumatology.* 2019;58(4):650-655. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/key357>
32. Waldman R, DeWane ME, Lu J. Dermatomyositis: Diagnosis and treatment. *J Am Acad Dermatol.* 2020;82(2): 283-296. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2019.05.105>
33. Sellami K, Mseddi M, Snoussi M, Gharbi H, Frikha F, Ben R, et al. Malignancy in a retrospective cohort of 17 patients with Dermatomyositis or Polymyositis in southern Tunisia. *Rom J Intern Med.* 2018;56(4):243-249. <https://doi.org/10.2478/rjim-2018-0015>