

## Dermatomiositis en paciente con anti-MDA5: presentación de un caso

LAURA CABO<sup>1</sup>, ESTHER CARRASCO<sup>2</sup>, FRANCISCO JAVIER CARRETERO<sup>3</sup>, ANA CELIA BARNOS<sup>4</sup>, FRANCISCO JAVIER MUÑOZ<sup>5</sup>

<sup>1</sup>UGC Laboratorios, Inmunología, Hospital Universitario Torrecárdenas. Almería, España.

<sup>2</sup>UGC Laboratorios, Inmunología, Hospital Universitario Torrecárdenas. Almería, España.

<sup>3</sup>UGC Laboratorios, Análisis Clínicos, Hospital Universitario Torrecárdenas. Almería, España.

<sup>4</sup>Servicio Medicina Interna, Hospital Universitario Torrecárdenas. Almería, España.

<sup>5</sup>UGC Laboratorios, Inmunología, Hospital Universitario Torrecárdenas. Almería, España.

Dirección de trabajo: Hospital Universitario Torrecárdenas. Hermandad Donantes de Sangre S/N. Torrecárdenas. 04009, Almería.

### Descripción del caso

Varón de nacionalidad marroquí que ingresa en Medicina Interna para estudio de síndrome constitucional de 8 meses de evolución con cardiomegalia no descrita. Desde octubre de 2020 presenta lesiones en dedos de las manos y cierta intolerancia al frío con cambios de coloración en la piel. Desde enero de 2021 ha presentado un progresivo empeoramiento, hinchamiento de párpados, astenia intensa, pérdida ponderal de 9 Kg, náuseas, vómitos y disfagia a sólidos. En Marruecos es valorado por un médico que inicia tratamiento para tuberculosis (TBC) con Isoniazina/Rifampicina y detectan derrame pericárdico mediante radiografía de tórax. Ante la persistencia y el deterioro sintomático decide trasladarse a España acudiendo al servicio de Urgencias del Hospital Universitario Torrecárdenas desde donde ingresa en Medicina Interna/Infecciosas. Afebril durante todo este período. Revisando su historia clínica nos cercioramos de que el paciente había acudido varias veces por lesiones en las manos siendo derivado a consulta de Dermatología y Reumatología y realizando ciclos cortos de esteroides. Familiares asintomáticos, niega casos de TBC en familia, tampoco otras patologías.

### Exploración/Pruebas Complementarias

El paciente se encontraba hipotenso desde su ingreso (TA 85/60).

No se detectan adenopatías en territorios accesibles. No presencia de edemas en miembros inferiores. Eritema en ambos ojos junto con edema y dedos con lesiones vasculíticas y aflamamiento. Lesiones en dorso de

las manos y pulpejos compatibles con posible signo de Gottron.

**Análítica de ingreso:** Hb: 9.8 gr/dL [13.5-16.5 gr/dL], VCM: 91.2 fL [80-101 gr/dL], Leucocitos 3340/μL [4200-7700/μL], Neutrófilos 72.26% [42-77%], Plaquetas 113.600/μL [150000-450000/ μL]. **Bioquímica:** Urea 20 mg/dL [17-43 mg/dL], Creatinina: 0.29 mg/dL [0.67-1.17 mg/dL], Bilirrubina total 0.23 mg/dL [0.3-1.2 mg/dL], LDH: 440 U/L [208-378 U/L]. Ferritina: 1903.5 ng/mL [20-250 ng/mL]. PCR 0.05 mg/dL [0-0.5 mg/dL].

**Mantoux e IGRA:** Negativos.

**Serología SARS-CoV-2:** IgM-SARS-CoV2: Negativos IgG-SARS-CoV2: Positivos. No vacunado previamente. El paciente ha tenido previamente COVID, pero desconocemos cuándo exactamente, ya que no reconoce haber tenido síntomas de la enfermedad.

**Pruebas de Imagen:**

#### ■ **Tomografía computerizada (TC):**

TC Cuello: Presencia de pequeñas adenopatías aisladas de 7 mm de eje menor a nivel yugulo-carotideo izquierdo, inespecíficas, con compresión externa sobre yugular externa. Sin evidencia de otras adenomegalias cervicales ni otros hallazgos reseñables.

TC Tórax: Se detecta severo derrame pericárdico de 4 cm de espesor máximo. Pequeñas áreas consolidativas periféricas parcheadas subpleurales en ambos campos pulmonares, inespecíficas, de probable causa inflamatoria/infecciosa. El paciente presenta unos infiltrados pulmonares, los cuales no podemos descartar que sean residuales a enfermedad intersticial tras haber padecido COVID.

TC Abdomen: Hígado, vesícula biliar, vías biliares, bazo, páncreas, suprarrenales y ambos riñones sin hallazgos significativos. Sin evidencia de adenomegalias ni colecciones intra-abdominales. Sin otros hallazgos.

- **Electromiogramograma (EMC):** Destaca severo derrame pericárdico de localización posterolateral con difícil acceso y engrosamiento pericárdico. Se realizan pericardiocentesis y biopsia pericárdica para esclarecer el diagnóstico. Se consigue extraer 110mL de líquido serohemático.
  - **Análisis de líquido pericárdico:** BAAR negativo. El análisis citológico revela la presencia de una muestra hemática con escasa celularidad inflamatoria mixta, sin signos de malignidad. Con escasos linfocitos y neutrófilos acompañantes.
- **Electromiogramograma (EMG):** Hallazgos neurofisiológicos compatibles con afectación miopática generalizada de intensidad leve-moderada en miembros superiores e inferiores, con afectación en musculatura proximal y distal, sin denervación.
- **Tránsito esofágico:** Incoordinación en algunas degluciones con paso de contraste a la vía aérea superior sin producción de tos. Esófago de aspecto normal.
- **Fibrobroncoscopia:** Árbol bronquial izquierdo sin alteraciones endoscópicas hasta límites de visión. Árbol bronquial derecho sin alteraciones destacables. Se toman muestras de broncoaspirado (BAS) para microbiología y citología y lavado broncoalveolar (BAL) para microbiología, inmunología y citología.
  - Lavado broncoalveolar (Citología): - Recuento celular dentro de la normalidad con el siguiente conteo celular porcentual: macrófagos (95%), linfocitos (5%), polimorfonucleares neutrófilos (<1%).
  - Broncoaspirado (Citología): Citología negativa para malignidad (categoría II de la clasificación de Papanicolau): celularidad escamosa de arrastre con celularidad bronquial sin atipia, macrófagos y celularidad inflamatoria mixta acompañante.



Imagen 1. Ulceración cutánea en brazos y manos en paciente con DM. Las lesiones se encuentran atenuadas ya que el paciente ya había comenzado el tratamiento inmunosupresor. (Figura de elaboración propia)

- BAL y BAR: Serratia marcescens, tinción de Auramina negativa. PCR CMV negativa, PCR Pneumocystis jiroveci negativa.

**Autoinmunidad:** Anticuerpos antinucleares negativos. Inmunoblot miositis: El paciente es portador del anticuerpo anti-MDA5 que se asocia a dermatomiositis (DM) con enfermedad pulmonar intersticial (EPI) progresiva. Resto de anticuerpos específicos para miositis: Negativos. **Estudio funcional respiratorio:** El estudio funcional respiratorio fue compatible con alteración ventilatoria mixta de predominio restrictivo y grado leve-moderado con afectación de la difusión, compatible con patología pulmonar intersticial.

### Diagnóstico Diferencial

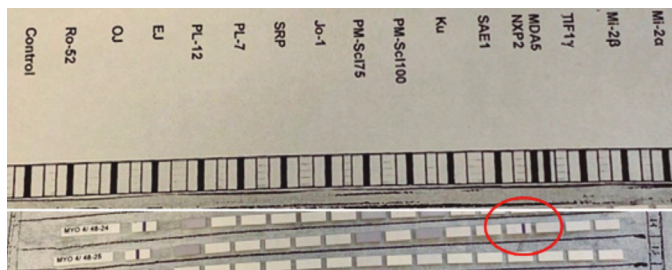
- Neoplásico.
- Infiltrados nodulares de origen infeccioso.
- Dermatitis atópica/psoriasis.
- Dermatomiositis.

### Juicio Clínico

Dermatomiositis con perfil específico anti-MDA5. Enfermedad Pulmonar Intersticial.

### Tratamiento

Al paciente se le administran 5 bolos de metilprednisolona (MTP) y 2 dosis de Rituximab de 1gr asociado a micofenolato de mofetilo 500mg. Buena respuesta clínica y biológica, recuperando casi la totalidad de la fuerza muscular. Biológicamente, se recupera de las citopenias, quedando una anemia moderada de trastornos crónicos y se consigue un descenso progresivo de parámetros de actividad inflamatoria (ferritina y VSG). Actualmente se mantiene desde el punto de vista cardiorrespiratorio. Se encuentra sin disnea a los esfuerzos realizados en el ingreso y se procede al alta.



**Imagen 2.** Inmunoblot con anticuerpos específicos para miositis. El paciente presenta una banda que refleja la presencia de anticuerpos anti-MDA5. (Figura de elaboración propia)

### Comentario Final

La DM es una enfermedad infrecuente del tejido conectivo con compromiso primario de piel, músculo y órganos internos. La presencia de anticuerpos específicos (Mi2, TIF1, MDA5, NXP2 y SAE) permite discriminar entre fenotipos clínicos de DM y valorar posibles complicaciones asociadas como compromiso intersticial pulmonar o cáncer, las que determinarán el pronóstico [1]. El autoantígeno reconocido por anti-MDA5 (*melanoma differentiation-associated gene 5*), estaría involucrado en la respuesta inmune innata antiviral y, en particular, en la ruta del interferón.

Las DM asociadas a este anticuerpo son las de mayor sintomatología sistémica y peor pronóstico por afectación pulmonar en más del 80% de los casos [2]. Entre las características fenotípicas, a nivel cutáneo, el ataque se distingue por la presencia de úlceras cutáneas a menudo graves, así como la presencia de manos de mecánico. El daño muscular suele ser modesto o incluso ausente, con un nivel de CPK a menudo normal. Cuando el compromiso muscular es mínimo pero en las pruebas de laboratorio se detectan anomalías en las enzimas musculares, la electromiografía o la biopsia muscular, hablamos de pacientes con DM hipomiopática. Los individuos con DM amioipática y DM hipomiopática pueden ser reconocidos juntos bajo la denominación general "DM clínicamente amioipática", la cual es característica de pacientes con anticuerpos anti-MDA5 [2]. Entre otros signos clínicos, los pacientes con anti-MDA5 presentan afectación articular inflamatoria con artralgia y artritis, así como fiebre constitucional [3]. La presencia de dicho anticuerpo se encuentra fuertemente asociada al desarrollo de enfermedad intersticial pulmonar rápidamente progresiva (EPI), mortalidad temprana y mal pronóstico [4]. La evaluación inicial implica identificar si un paciente tiene EPI y, de ser así, si un paciente tiene un subconjunto mal pronóstico denominado EPI rápidamente progresiva (RP-ILD). Los anti-MDA5 están presentes en al menos la mitad de todos los casos de EPI asociada a DM y > 80% de los casos de EPI-RP asociada a DM [2,4]. Niveles elevados de ferritina sérica, la interleucina-18, Krebs von den Lungen-6 y los propios anticuerpos anti-MDA5 se han asociado con la presencia de EPI, y se deben considerar las pruebas de laboratorio para estos biomarcadores en todos los pacientes con DM anti-MDA5 [5].

El paciente presentado en nuestro trabajo presentaba las lesiones cutáneas características, que fueron revisadas por Dermatología y descritas como posibles pápulas de Gottron. La fiebre constitucional, el leve compromiso muscular confirmado por EMG, la elevación de la ferritina y la presencia de anticuerpos específicos permitieron esclarecer el diagnóstico.



Entre los hallazgos más recientes, se ha descrito una importante similitud entre la DM anti-MDA5 y la infección por COVID-19. Se han descrito dos nuevos casos de DM anti-MDA5 posiblemente desencadenada tras la infección por COVID-19<sup>[6]</sup>. A esto podemos añadir este nuevo caso detectado en nuestro laboratorio de un paciente con anti-MDA5 que también presenta anticuerpos frente COVID-19. Como hemos comentado, pacientes con anticuerpos anti-MDA5 positivos tienen alto riesgo de enfermedad pulmonar intersticial (EPI) rápidamente progresiva. Al inicio de la pandemia se establecieron paralelismos interesantes entre la EPI asociada a anti-MDA5 y la enfermedad pulmonar de COVID-19. La tormenta de citocinas, bien descrita en COVID-19, también se reconoce en la DM anti-MDA5, así como se observan fiebre e hiperferritinemia en ambas. Además, las opacidades bilaterales en vidrio esmerilado posterior y periférico observadas en anti-MDA5 son diferentes de la EPI en otras miositis y similares a la distribución en COVID-19. Estas similitudes pueden ser debidas a un vínculo patogénico común, en el que el MDA5, un detector de ARN viral citoplasmático intracelular, se activa en ambos, lo que lleva a un estado inflamatorio intenso debido a la activación del sistema inmunológico innato y producción de interferón. La acción de MDA5 es parte del eje de respuesta del interferón tipo 1, por tanto, la infección viral, incluido COVID-19, también puede estar implicada en la DM anti-MDA5<sup>[7]</sup>. En nuestro paciente en particular, la fecha de aparición de los síntomas clínicos podría haber coincidido con la exposición a un agente viral, en particular el COVID-19, lo que parece reforzar la teoría de que agentes víricos son el mecanismo desencadenante de fenómenos de autoinmunidad en pacientes con predisposición genética.

## Conclusión

Nos encontramos ante un paciente con una patología difícil de clasificar donde los anticuerpos específicos para DM han sido cruciales para esclarecer el diagnóstico. Las lesiones cutáneas indicativas de signo de Gottron, el leve compromiso muscular y la disnea fueron determinantes para la determinación de anticuerpos relacionados con DM. La aparición en el Inmunoblot del autoanticuerpo anti-MDA5, ha dirigido el diagnóstico hacia DM con leve compromiso muscular (hipomiopática). En nuestro caso particular, el cribado de autoinmunidad mediante IFI (anticuerpos antinucleares) fue totalmente negativo, pero el Inmunoblot para anticuerpos relacionados con miositis, reveló la presencia de autoanticuerpos anti-MDA5, por lo que es necesario determinar los autoanticuerpos específicos en los casos presentados con alta sospecha clínica. La presencia de dicho anticuerpo, el electromiograma (EMG) y los estudios pulmonares permitieron realizar un diagnóstico precoz, prever la evolución clínica e iniciar tratamiento inmunosupresor temprano y severo, sobre todo para reducir el compromiso pulmonar, que es el factor pronóstico más importante en estos casos, responsable de la elevada comorbilidad.

Nuestro caso clínico también nos plantea un tema interesante, y es la posibilidad de un aumento en la incidencia de miositis y otras enfermedades autoinmunes postpandemia en personas predispuestas genéticamente, tras la exposición al propio COVID-19 o a las vacunas utilizadas que estimulan y tienen un efecto sobre nuestro sistema inmunitario.

## REFERENCIAS

- 1 Satoh M, Tanaka S, Ceribelli A, Calise SJ, Chan EK. A Comprehensive Overview on Myositis-Specific Antibodies: New and Old Biomarkers in Idiopathic Inflammatory Myopathy. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2017 Feb;52(1):1-19. doi: 10.1007/s12016-015-8510-y. PMID: 26424665; PMCID: PMC5828023.
- 2 Sontheimer RD. MDA5 autoantibody-another indicator of clinical diversity in dermatomyositis. *Ann Transl Med*. 2017 Apr;5(7):160. doi: 10.21037/atm.2017.03.94. PMID: 28480196; PMCID: PMC5401672.
- 3 Bolko L, Gitiaux C, Allenbach Y. Dermatomyosites Nouveaux anticorps, nouvelle classification [Dermatomyositis: new antibody, new classification]. *Med Sci (Paris)*. 2019 Nov;35 Hors série n° 2:18-23. French. doi: 10.1051/medsci/2019178. Epub 2019 Dec 20. PMID: 31859626.
- 4 Chen Z, Cao M, Plana MN, Liang J, Cai H, Kuwana M, Sun L. Utility of anti-melanoma differentiation-associated gene 5 antibody measurement in identifying patients with dermatomyositis and a high risk for developing rapidly progressive interstitial lung disease: a review of the literature and a meta-analysis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2013 Aug;65(8):1316-24. doi: 10.1002/acr.21985. PMID: 23908005.
- 5 Waldman R, DeWane ME, Lu J. Dermatomyositis: Diagnosis and treatment. *J Am Acad Dermatol*. 2020 Feb;82(2):283-296. doi: 10.1016/j.jaad.2019.05.105. Epub 2019 Jul 4. PMID: 31279813.
- 6 Saud A, Naveen R, Aggarwal R, Gupta L. COVID-19 and Myositis: What We Know So Far. *Curr Rheumatol Rep*. 2021 Jul 3;23(8):63. doi: 10.1007/s11926-021-01023-9. PMID: 34216297; PMCID: PMC8254439.
- 7 Sontheimer RD. MDA5 autoantibody-another indicator of clinical diversity in dermatomyositis. *Ann Transl Med*. 2017 Apr;5(7):160. doi: 10.21037/atm.2017.03.94. PMID: 28480196; PMCID: PMC5401672.

