



FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA
MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA – TRABALHO FINAL

HÉLDER MARTINS RANHADA

DERMATOMIOSITE PARANEOPLÁSICA

ARTIGO DE REVISÃO
ÁREA CIENTÍFICA DE DERMATOLOGIA

Trabalho realizado sob a orientação de:
PROFESSORA DOUTORA MARGARIDA GONÇALO

ABRIL, 2019

DERMATOMIOSITE PARANEOPLÁSICA

Artigo de revisão

Hélder Martins Ranhada

Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra, Portugal

(helder94ranhada@gmail.com)

Trabalho final do 6º ano médico com vista à atribuição do grau de mestre no âmbito do ciclo de estudos do Mestrado Integrado em Medicina

Área científica: Dermatologia

Orientadora: Professora Doutora Margarida Gonçalo, professora convidada da Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra

Abril, 2019

Índice

Lista de abreviaturas.....	3
1. Resumo	5
2. Abstract	7
3. Introdução.....	9
4. Materiais e métodos.....	11
5. Desenvolvimento	12
5.1. Dermatomiosite – aspectos gerais.....	12
5.2. Dermatomiosite e risco de neoplasia	17
5.3. Cancros mais frequentes.....	19
5.4. Factores de risco e factores protectores.....	21
5.5. Biomarcadores	24
5.5.1. Anti-TIF1- γ/α e anti-TIF1- β	26
5.5.2. Anti-nuclear matrix protein 2 (anti-NPX-2).....	28
5.5.3. Outros anticorpos.....	29
5.5.4. Soluble programmed death ligand 1 (sPD-L1)	29
5.5.5. Piruvato cinase M2 (PKM2) e ATPase inhibitory factor 1 (IF1).....	30
5.6. Patogénese	31
5.7. Metodologia de diagnóstico.....	34
5.7.1. Evidência para pesquisa de neoplasias	34
5.7.2. A utilidade das técnicas de imagem.....	35
5.7.3. Possível algoritmo de diagnóstico.....	37
5.8. Terapêutica	41
5.9. Prognóstico	42
6. Discussão	44
7. Conclusão.....	46
8. Agradecimentos.....	47
9. Referências.....	48

Lista de abreviaturas

ALT – Alanina aminotransferase
AST – Aspartato aminotransferase
CA – Carbohydrate antigen
CPK – Creatinina fosfocinase
DM – Dermatomiosite
DMJ – Dermatomiosite juvenil
ENA – Extractable nuclear antigen
FDG – Fluorodeoxiglucose
HMGCR – 3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA reductase
IF1 – Inhibitory factor 1
LDH – Lactato desidrogenase
MDA-5 – Melanoma differentiation antigen 5
MII – Miopatias inflamatórias idiopáticas
MNI – Miosite necrotizante imunomediada
MSA – Myositis-specific autoantibodies
NPX2 – Nuclear matrix protein 2
OR – Odds ratio
PCR – Proteína C reactiva
PD-1 – Programmed death ligand 1
PET – Positron emission tomography
PK – Piruvato cinase
PKM2 – Piruvato cinase M2
PM – Polimiosite
PSA – Prostate-specific antigen
RMN – Ressonância magnética nuclear
RNP – Ribonucleoproteins
SAE – Small ubiquitin-like modifier activating enzyme
SIR – Standardized incidence ratio
sPD-L1 – Soluble programmed death ligand 1
SRP – Signal recognition particle
TC – Tomografia computadorizada
TIF1 – Transcriptional intermediary factor 1
VPN – Valor preditivo negativo
VPP – Valor preditivo positivo
VS – Velocidade de sedimentação

Lista de Tabelas

Tabela 1 – Critérios de Bohan e Peter

Tabela 2 – Correlação entre os autoanticorpos específicos ou associados à dermatomiosite e as manifestações clínicas correspondentes

Tabela 3 – Recomendações gerais e *guidelines* para rastreio de cancro

Tabela 4 – Recomendações da *The Myositis Association*

Lista de Figuras

Figura 1 – Pápulas de Gottron e lesões periungueais

Figura 2 – Poiquilodermia em “V” na zona do decote

Figura 3 – Eritema flagelado

Figura 4 – Modelo proposto de auto-imunidade induzida por cancro

1. Resumo

Introdução: A dermatomiosite (DM) é uma miopatia inflamatória idiopática que se caracteriza pela presença de lesões cutâneas e inflamação dos músculos esqueléticos, podendo ainda ter envolvimento de outros órgãos. Em 15-54% dos casos de DM uma neoplasia coexistente é diagnosticada. O risco de ter uma neoplasia associada a DM é 6 vezes superior ao da população em geral, especialmente no intervalo de tempo entre os 3 anos que antecedem e sucedem o diagnóstico de miopatia. Assim, a DM pode ser classificada como uma síndrome paraneoplásica, pelo que se avaliaram quais os marcadores associados a este subtipo de DM.

Materiais e métodos: A pesquisa bibliográfica necessária para a redacção deste artigo de revisão foi efectuada maioritariamente na plataforma *pubmed*. Recorreu-se a artigos de revisão, casos clínicos e artigos científicos publicados nos últimos 10 anos. Pesquisaram-se somente artigos em português e inglês. Foram consultados também 2 livros de texto da área de Dermatologia.

Resultados: Constatou-se a existência de diversos factores que atribuem ao doente com DM um risco aumentado de cancro – idade avançada, sexo masculino, disfagia, ausência de resposta à corticoterapia, progressão rápida da doença e positividade para certos autoanticorpos, anti-TIF1- γ e anti-NPX-2, entre outros – e factores associados a um risco reduzido de cancro – doença pulmonar intersticial, artralguas e fenómeno de Raynaud, entre outros. Relativamente à patogénese, o modelo de auto-imunidade induzida por cancro, segundo o qual a miopatia resulta de um ataque aos autoantígenos presentes na pele e no músculo, fruto de um combate anterior contra os neoantígenos de células tumorais (reação cruzada), é o que reúne maior evidência. Outros biomarcadores de DM paraneoplásica foram já propostos: *soluble programmed death ligand 1* (sPD-L1) e *piruvato cinase M2* (PKM2). Verificou-se que a necessidade de pesquisa de neoplasias nos doentes com DM é transversalmente reconhecida, embora não estejam aprovadas quaisquer *guidelines* que a determinem. A história clínica e exame físico que procurem sinais ou sintomas que possam direccionar a pesquisa são mandatórios. Subsequentemente, os autores divergem quanto à conduta a adoptar – pesquisa “cega” de neoplasias através de testes de rastreio convencionais ou de PET/TC com FDG. Independentemente do método escolhido, se a pesquisa não levar ao diagnóstico de cancro, sugere-se o doseamento de autoanticorpos (anti-TIF1- γ , anti-NPX-2 e anti-SAE) que, se positivos, justificam a pesquisa anual de neoplasias via PET/TC no período de 3-5 anos. Se ausentes, recomenda-se a pesquisa adaptada aos

factores de risco e à idade do doente. A única característica que diferencia o doente com DM paraneoplásica dos restantes é a maior incidência de resistência à corticoterapia, sendo, por isso, mais usados os fármacos destinados a casos refratários. Há discrepâncias significativas na sobrevida dos doentes com DM paraneoplásica, sendo os factores determinantes o tipo de neoplasia diagnosticada e o respectivo estadiamento. Estão em estudo substâncias potencialmente sinalizadoras de um maior risco de mortalidade, tais como a classe IgG2 do anticorpo anti-TIF1- γ .

Conclusão: Com o advento dos anticorpos específicos de miosite e a descrição de outras “substâncias sinalizadoras” de uma propensão aumentada para neoplasias em doentes com dermatomiosite, têm surgido algoritmos de pesquisa de cancro e *follow-up*. O anticorpo anti-TIF1- γ assume-se como o principal marcador de malignidade e o agente central no modelo que sugere que a DM paraneoplásica resulta de autoimunidade induzida por cancro. Faltam *guidelines* que estabeleçam a melhor estratégia e frequência para o rastreio de cancro. O projecto do *International Myositis Assessment & Clinical Studies Group* (IMACS) coordenado pelo Dr. Albert Selva-O’Callaghan e pelo Dr. Roith Aggarwal designado “Cancer-associated Myositis Guidelines” está presentemente em curso com o objectivo de alcançar consenso neste tópico. Espera-se que estes novos avanços quer no diagnóstico, quer no conhecimento etiológico da doença proporcionem melhores perspectivas e prognóstico.

Palavras-chave: Dermatomiosite, neoplasia, cancro, miosite associada a cancro, paraneoplásico.

2. Abstract

Introduction: Dermatomyositis (DM) is an idiopathic inflammatory myopathy characterized by cutaneous lesions and inflammation of the skeletal muscles, and may involve other organs. In 15-54% of cases a coexisting neoplasm is diagnosed. The risk of having a cancer in patients with DM is 6 times higher than in the general population, especially in the time frame between the 3 years preceding and following the diagnosis. Thus, DM can be seen as a paraneoplastic syndrome. It is our objective to perform a review in order to characterize the association between this myopathy and cancer, addressing its statistical strength, the neoplasms that are more frequent, risk factors and protective factors, potential biomarkers, pathogenesis, diagnostic methodology and prognosis of patients with paraneoplastic DM.

Materials and methods: The bibliographic research needed for the writing of this review article was carried out mainly on the *Pubmed* platform. Selected review articles, case reports and scientific articles published in the last 10 years were used. Only articles in Portuguese and English were selected. Two textbooks of Dermatology were also consulted.

Results: Several factors associated to the patient with DM increase the risk of cancer – old age, male sex, dysphasia, lack of response to corticosteroids, rapid disease progression and positivity for certain autoantibodies, anti-TIF1- γ and anti-NPX-2, among others – while others decrease it – interstitial lung disease, arthralgia and Raynaud's phenomenon, among others. Regarding pathogenesis, the cancer-induced autoimmunity model is the one which brings more evidence, according to which myopathy results from an attack on the autoantigens present in the skin and muscle, as a result of a previous fight against neoantigens of tumor cells (cross-reaction). Other biomarkers of paraneoplastic DM have already been proposed: soluble programmed death ligand 1 (sPD-L1) and pyruvate kinase M2 (PKM2). The need for screening programs in patients with DM is globally recognized, although no guidelines have been approved. A medical history and physical examination that look for signs and symptoms that may direct the screening are required. Subsequently, the authors disagree on the course of action to be taken – “blind” cancer screening through conventional screening tests or PET/TC. Regardless of the method chosen, if the research does not lead to the diagnosis of cancer, doctors should ask for assessment of the presence of autoantibodies (anti-TIF1- γ , anti-NPX-2 and anti-SAE), which, if positive, PET / CT in the period of 3-5 years is recommended. If absent, research adapted to the risk factors and

age of the patient is also recommended. The only aspect that distinguishes the patient with paraneoplastic DM from the other types of DM is the higher incidence of resistance to corticosteroid therapy. There are significant differences concerning the survival of patients with paraneoplastic DM, according to the type of cancer diagnosed and the respective staging. Potential substances that can target the patients at higher mortality risk, such as the IgG2 class of anti-TIF1- γ antibody, are being studied.

Conclusion: With the event of myositis-specific antibodies and the discovery of other substances associated with an increased risk of cancer in DM patients, cancer screening and follow-up protocols have emerged. Anti-TIF1- γ antibody is the leading marker of malignancy and the key factor in the model that suggest that paraneoplastic DM results from cancer-induced autoimmunity. Consensus statements or guidelines establishing the best strategy and frequency for cancer screening in the different types of myositis are still lacking. The International Myositis Assessment & Clinical Studies Group (IMACS) project coordinated by Dr. Albert Selva-O'Callaghan and Dr. Roith Aggarwal, "Cancer-associated Myositis Guidelines", is currently undergoing in order to reach consensus on this topic. These new advances, both in diagnosis and in the etiological knowledge of the disease, provide better perspectives and prognosis for those who suffer with this disease.

Key words: Dermatomyositis, malignancy, cancer, cancer-associated myositis, paraneoplastic.

3. Introdução

O termo *paraneoplásico* refere-se aos sinais e sintomas que resultam da disfunção de órgãos e tecidos distantes do tumor primário ou das suas metástases, mas em estreita associação causal e temporal com os mesmos, não sendo, portanto, o resultado de invasão, obstrução, efeitos metastáticos ou intercorrências isquémicas, metabólicas, infecciosas, nutricionais ou terapêuticas decorrentes do tumor primário. As síndromes paraneoplásicas são manifestações raras mediadas pela produção de factores humorais (tais como hormonas ou citocinas) secretados pelas células neoplásicas, ou que surgem no contexto de uma resposta imunitária anómala a uma neoplasia. Os seus efeitos são sistémicos e acompanham a progressão da neoplasia. Os sintomas podem ser neuromusculares, músculo-esqueléticos, cardiovasculares, cutâneos, gastrointestinais, entre outros. (1)

A pele pode fornecer ao médico sinais que sugerem a presença de doenças sistémicas, incluindo neoplasias. Em 1868, Hebra foi o primeiro a associar a pigmentação cutânea à possível existência de uma neoplasia interna maligna. Desde então, mais de 50 dermatoses foram descritas como potenciais indicadores de malignidade. (1)

As dermatoses paraneoplásicas são um vasto conjunto de entidades nosológicas de alterações cutâneas não neoplásicas, mas que dependem da presença de uma neoplasia. São o segundo grupo de síndromes paraneoplásicas mais comum, apenas atrás das síndromes endócrinas. Curth, enquanto estudava a *acantose nigricans* maligna, propôs uma série de critérios definidores de uma dermatose como paraneoplásica: a) início simultâneo de ambas as condições - neoplasia e paraneoplasia; b) curso paralelo - tratamento da neoplasia resulta na regressão das lesões cutâneas e a recidiva da neoplasia implica a recidiva das lesões cutâneas; c) lesão cutânea não associada a uma síndrome genética; d) dermatose rara na população geral; e) dermatose com uma relação estatisticamente significativa com uma determinada neoplasia. Actualmente, são tidos em consideração apenas os dois primeiros critérios. (2)

As dermatoses paraneoplásicas dividem-se em diferentes grupos: a) dermatoses paraneoplásicas obrigatórias, sistematicamente relacionadas com uma neoplasia maligna; b) dermatoses não constantemente paraneoplásicas, que se subdividem em b1) dermatoses com frequente relação com uma neoplasia, sendo que, após a sua

identificação, se deve pesquisar uma neoplasia, e em b2) dermatoses com fraca relação com uma neoplasia, sendo recomendada a pesquisa de uma neoplasia após a exclusão de outras etiologias que justifiquem a presença da dermatose, ou caso não se verifique remissão da dermatose após tratamento apropriado; c) dermatoses excepcionalmente paraneoplásicas. (1)

As miopatias inflamatórias idiopáticas (MII) são um grupo vasto, mas relativamente raro de doenças, no qual se integram a dermatomiosite (DM), polimiosite (PM), miosite por corpos de inclusão e outros subgrupos de miosites, tais como, miosite granulomatosa, miosite nodular focal, miosite orbital, miosite induzida por drogas, miosite eosinofílica, miofasceíte macrofágica, miosite hereditária e miosite ossificans. (3)

A DM é a mais frequente das miopatias inflamatórias idiopáticas. Caracteriza-se pela presença de lesões cutâneas e inflamação dos músculos esqueléticos. Além da pele e do músculo, o envolvimento pode estender-se a outros órgãos, com manifestações clínico-laboratoriais, resposta terapêutica e prognóstico diferentes. Tem uma distribuição bimodal – dermatomiosite juvenil (DMJ) e dermatomiosite do adulto. Consideram-se ainda a dermatomiosite amiopática (ou DM sine miosite), síndromes de sobreposição (DM associada a outra doença do tecido conjuntivo), DM induzida por fármacos e DM paraneoplásica. Não existe consenso geral quanto à classificação mais correcta a adoptar. (3)

Estima-se que nos doentes com DM o risco de neoplasias seja cerca de 6 vezes superior ao da população em geral. A detecção da neoplasia pode preceder (40%), coincidir (26%) ou suceder (34%) o diagnóstico de DM/PM. A frequência de DM paraneoplásica foi calculada em vários estudos, situando-se entre os 15 e os 54% de todos os casos de DM. (4,5)

O presente artigo de revisão propõe-se rever a literatura científica referente à relação entre esta miopatia e cancro, abordando-se a sua força estatística, neoplasias mais frequentes, factores de risco e factores protectores, potenciais biomarcadores, patogénese, metodologia de diagnóstico e prognóstico dos doentes com DM paraneoplásica.

4. Materiais e métodos

A pesquisa bibliográfica necessária para a redacção deste artigo de revisão foi efectuada maioritariamente na plataforma *pubmed*. Recorreu-se a artigos de revisão, casos clínicos e artigos científicos publicados nos últimos 10 anos.

Na pesquisa usaram-se os termos: “dermatomyositis”, “malignancy”, “cancer”, “cancer-associated myositis” e “paraneoplastic”. Pesquisaram-se somente artigos em português e inglês. Foram também consultados 2 livros de texto da área de Dermatologia. Analisaram-se 48 referências bibliográficas.

5. Desenvolvimento

5.1. Dermatomiosite – aspectos gerais

A dermatomiosite é a mais frequente das miopatias inflamatórias idiopáticas (MII) que afecta a pele e músculos, podendo estender-se a outros órgãos, com manifestações clínico-laboratoriais, resposta terapêutica e prognóstico diferentes. (6)

Os dados relativos à incidência e prevalência das MII em todo o mundo são escassos, e porque o diagnóstico e critérios de classificação tidos em conta variam, os resultados são discordantes. Contudo, de acordo com um estudo de base populacional, a incidência de DM situa-se nos 9,63 em 1 milhão de pessoas e a prevalência situa-se nos 21,42 em 100 000 pessoas. Apresenta preponderância de género, afectando mais o sexo feminino numa razão de 2:1. Estima-se que a prevalência de DM seja quatro vezes superior em mulheres negras relativamente à população em geral. (6,7)

A DM ocorre em qualquer idade, mas identifica-se uma distribuição bimodal com dois picos: um entre os 5 e os 15 anos – dermatomiosite juvenil (DMJ) - e outro entre os 40 e os 60 anos - dermatomiosite do adulto. Além destes dois subtipos, consideram-se ainda a dermatomiosite amiopática – 20% dos doentes – (ou DM sine miosite), proposta por Sontheimer em 2002, em que se verifica a presença de alterações cutâneas patognomónicas de DM e ausência de evidência clínico-laboratorial de envolvimento muscular (durante pelo menos 6 meses), síndromes de sobreposição (DM associada a outra doença do tecido conjuntivo), DM induzida por fármacos e DM paraneoplásica. (3)

Bohan e Peter propuseram em 1975 os primeiros critérios de diagnóstico de DM, amplamente aceites pela comunidade científica. Apresentam sensibilidade de cerca de 74-100% e especificidade de cerca de 90%. (3)

Aproximadamente 50% dos doentes possuiu acometimento cutâneo que precede em meses ou anos o envolvimento muscular. Tendo em mente que a distinção entre esta miopatia e outras doenças do tecido conjuntivo é, por vezes, difícil, propôs-se a divisão das lesões cutâneas em 7 grupos: patognomónico, característico, compatível, pouco comum, raro, descrito recentemente e inespecífico. (3)

Tabela 1 – Critérios de Bohan e Peter

- 1) Fraqueza simétrica dos músculos proximais e flexores anteriores do pescoço, que progride ao longo de semanas a meses, associada ou não a disfagia e/ou disfonia ou envolvimento dos músculos respiratórios;
- 2) Elevação das concentrações séricas de creatinina fosfocinase (CPK), aldolase, aspartato aminotransferase (AST), alanina aminotransferase (ALT) e lactato desidrogenase (LDH);
- 3) Electromiografia (EMG) alterada: irritabilidade membranar, evidência de inervação-desinervação e potenciais de fibrilhação;
- 4) Biópsia muscular com evidência de necrose de fibras musculares, atrofia perifascicular, inflamação linfocítica perivascular e do endomísio crónicas;
- 5) Exantema cutâneo típico – critério de diagnóstico obrigatório.

DM possível: Exantema cutâneo típico + 1 critério muscular; **DM provável:** Exantema cutâneo típico + 2 critérios musculares; **DM definitiva:** Exantema cutâneo típico + 3 critérios musculares. Adaptado de Mainetti *et al.* (3)

Nas lesões patognomónicas incluem-se o sinal de Gottron e as pápulas de Gottron. O sinal de Gottron caracteriza-se pela presença de lesões eritematosas com descamação ao longo das bainhas dos extensores dos dedos das mãos, cotovelos, joelhos e maléolo medial, mais raramente. A associação de eritema no dorso das mãos com lesões papulares, purpúricas e infiltrativas na superfície dorsal das articulações metacarpofalângicas e interfalângicas denomina-se pápulas de Gottron. (3)



Figura 1 – Pápulas de Gottron e lesões periungueais. Imagem cedida pelo Serviço de Dermatologia dos Hospitais da Universidade de Coimbra

As lesões características são o eritema em “V” na zona do decote e no pescoço e outra área em V no dorso (sinal do xaile), eritema heliotropo (eritema violáceo, mais nas pálpebras superiores), telangiectasias periungueais e dermatite descamativa do couro cabeludo, formando-se, por vezes, placas atróficas eritematosas que levam a alopecia cicatricial. Inicialmente, estas lesões podem induzir um falso diagnóstico de dermatite seborreica ou psoríase. (3)

As lesões compatíveis são o sinal de *holster*, poiquilodermia fotossensível, edema periorbitário e inflamação facial. A poiquilodermia surge com hipo ou hiperpigmentação, telangiectasias e atrofia, tipicamente na zona superior do tórax e, mais raramente, nas ancas, coxas e região nadequeira. Estas lesões podem ser assimétricas, de curso crónico, cor púrpura e atróficas. O sinal do coldre (*holster sign*) define-se pela existência de lesões nas ancas e face lateral da coxa. (3)



Figura 2 – Poiquilodermia em “V” na zona do decote. Imagem cedida pelo Serviço de Dermatologia dos Hospitais da Universidade de Coimbra.

As manifestações pouco comuns são as lesões vesico-bolhosas e ulceradas, erosivas e necróticas, vasculite e calcinose cutâneas. A presença de lesões vesico-bolhosas deve motivar uma pesquisa de neoplasias mais intensiva. Nos doentes com DMJ a prevalência de vasculite cutânea e calcinose é superior (30%). (3)

A hiperqueratose folicular, eritema flagelado, paniculite, eritrodermia, mucinose, lesões da mucosa oral e a “mão de mecânico” integram o grupo de lesões raras. (3)



Figura 3 – Eritema flagelado. Imagem cedida pelo Serviço de Dermatologia dos Hospitais da Universidade de Coimbra.

Recentemente foram descritas lesões como as pápulas de Gottron inversas ou ulceradas, “pé caminhante” e ulceração da polpa digital. O fenómeno de Raynaud, fotossensibilidade e prurido constituem manifestações inespecíficas. (3)

O envolvimento muscular pode preceder, acompanhar ou suceder as alterações cutâneas em semanas ou meses. A fraqueza muscular ocorre predominantemente nos músculos esqueléticos da cintura escapular (ombros) e da cintura pélvica (ancas), sendo, por isso, proximal. A miosite pode ser subclínica ou modesta, apenas detectável em exames laboratoriais e de imagem –DM hipomiopática. Na sintomatologia incluem-se a dificuldade na elevação dos ombros que condiciona a realização de certas actividades diárias, tais como pentear o cabelo e colocar objectos em prateleiras altas, e fraqueza muscular nos membros inferiores que se manifesta em dificuldade a subir escadas e a levantar da cama ou de uma cadeira. Os doentes queixam-se frequentemente de mialgias, espontâneas ou após palpação da musculatura. A calcinose muscular é mais comum nos doentes com DMJ, ocorrendo na DM do adulto em estádios mais avançados da doença. Nos doentes com DMJ, a calcinose pode ser assintomática e detectada somente através de técnicas de imagem. Os testes clássicos para avaliação laboratorial da inflamação muscular são a medição dos valores plasmáticos de aldolase e CPK. Cerca de 95% dos doentes com DM exhibe concentrações destas enzimas 5 a 50 vezes mais elevadas que o normal em algum

momento no decurso da doença. Esta determinação é de extrema utilidade no reconhecimento de períodos de exacerbação de doença muscular. (3,6)

Além das alterações cutâneas expostas anteriormente, a DM pode condicionar o envolvimento de outros sistemas de órgãos. Um terço dos doentes apresenta miocardite subclínica, sendo que apenas uma minoria desenvolve alterações evidenciáveis clinicamente, tais como: insuficiência cardíaca congestiva, arritmia severa, vasculite das artérias coronárias, angina de Prinzmetal e envolvimento pericárdico. Em 10 a 45% dos doentes observam-se manifestações pulmonares. A doença pulmonar intersticial é a mais comum, presente em 10 a 15% dos doentes. As poliartralgias – mãos, punhos, ombros, tornozelos e joelhos – surgem em 15 a 30% dos doentes. O envolvimento do aparelho gastro-intestinal compreende: disfagia, refluxo gastro-esfágico, aumento do tempo de esvaziamento gástrico, diminuição da motilidade intestinal e incontinência fecal. Raramente, ocorrem outras alterações, nomeadamente: vasculite das artérias retinianas, necrose tubular aguda por rabdomiólise, afecção do sistema nervoso central e glomerulonefrite. (3)

A disfagia é o sintoma mais frequente, observado em 15 a 50% dos doentes, e divide-se em distal (músculo liso) ou proximal (músculo estriado). A presença deste sintoma relaciona-se fortemente com o grau de severidade da miopatia, bem como a um risco acrescido de neoplasias, aspecto retratado mais à frente. (3)

5.2. Dermatomiosite e risco de neoplasia

Em 1916, Stertz estabeleceu pela primeira vez a associação entre DM e malignidade, após analisar um doente com fraqueza muscular proximal, eritema heliotropo, evidência de miosite numa biópsia muscular e cancro gástrico concomitante. Em 1977, Bohan *et al.* publicaram uma análise de 153 doentes com DM, sendo que em 13% deles se verificou esta relação. Porém, foram criticados pela inclusão no estudo de doentes com síndrome de sobreposição, que não têm um risco aumentado de malignidade, e pela falta de um grupo de controlo (população geral). (8)

Uma meta-análise de estudos cohort, que avaliaram a relação entre DM e cancro, publicada em 2015 confirmou que os doentes com DM apresentam um risco aumentado de desenvolvimento de neoplasias. (9)

Quer a DM, quer a PM aumentam a probabilidade de diagnóstico de uma neoplasia (em 6 e 2 vezes, respectivamente). A detecção da neoplasia pode preceder (40%), coincidir (26%) ou suceder (34%) o diagnóstico de DM/PM. O risco é mais

elevado no primeiro ano após o diagnóstico de DM/PM, mantendo-se consideravelmente elevado por três anos, o que sugere que, neste contexto, ambas as doenças se possam considerar um processo paraneoplásico. Liu *et al.*, num estudo cohort retrospectivo, analisaram dados de 1997 a 2016 referentes a 239 doentes do norte da China diagnosticados com DM, com o intuito de estabelecer quais as características e possíveis preditores de malignidade na doença, chegando à conclusão que o risco de cancro se mantém substancialmente elevado por 5 anos. Leatham *et al.*, numa análise retrospectiva de 2 estudos de cohort norte-americanos, relataram que 12% de um grupo de 400 doentes com DM desenvolveu uma neoplasia no período de 5 anos antes ou depois do diagnóstico da doença, englobando 72% de todas as neoplasias descritas nesta população. Contudo, uma pesquisa mais detalhada de neoplasias subsequente ao diagnóstico de DM/PM poderá influenciar esta detecção. A sobreposição entre o curso clínico da miopatia e a neoplasia está descrita sob várias formas na literatura científica. Inúmeros casos documentam o desaparecimento das manifestações cutâneas e da fraqueza muscular proximal após o tratamento da neoplasia, bem como a recidiva da sintomatologia simultânea à recidiva tumoral. A frequência de DM paraneoplásica foi estimada em vários estudos, situando-se entre os 15 e os 54% de todos os casos de DM. (4,5,10,11)

O rácio de incidência standardizada (*standardized incidence ratio* - SRI) – número de casos de cancro observados em doentes com miopatias inflamatórias idiopáticas (MII) dividido pelo número de casos de cancro esperados numa determinada população – é mais elevado em doentes com dermatomiosite (SIR 17.29). Evidência recente sugere que até 60% dos doentes com miosite por corpos de inclusão poderá preencher os critérios de leucemia linfocítica granular T, tipo indolente de cancro, mas outros cancros não foram descritos nestes doentes. Na miosite necrotizante imunomediada (MNI), a positividade para o autoanticorpo anti-3-hidroxi-3-metil-glutaril coenzima A redutase (anti-HMGCR) tem sido inconsistentemente associada a um risco aumentado de cancro. Nos doentes com síndrome de sobreposição, particularmente no caso de síndrome anti-sintetase, não se demonstrou qualquer relação com risco acrescido de neoplasias. (12)

Numa revisão sistemática e meta-análise do risco de neoplasias em doentes com DM/PM, Qiang *et al.* estabeleceram que o SIR de cancro em doentes com DM 1 ano, 1-5 anos e > 5 anos após o diagnóstico da miopatia situa-se nos 17.29, 2.7 e 1.37, respectivamente. (13)

Não parece existir uma associação significativa entre a dermatomiosite juvenil (DMJ) e o surgimento de neoplasias e, portanto, não está indicada a pesquisa criteriosa de neoplasias em idades pediátricas. Todavia, se as manifestações clínicas que acompanham a DMJ forem atípicas (esplenomegalia e adenopatias, p.e.), dever-se-á considerar a pesquisa. (6,8)

A DM amiopática também se pode caracterizar como uma síndrome paraneoplásica, Segundo alguns autores, a DM sine miosite acarreta o mesmo risco para o desenvolvimento de neoplasias que a DM clássica, enquanto outros autores defendem que o risco é menor. Udkoff *et al.*, num artigo de revisão, relatou que 88% dos doentes de entre os estudos de caso analisados apresentaram uma neoplasia no intervalo de 18 meses antes e 36 meses depois do diagnóstico de DM amiopática, sendo que em 68% dos casos a neoplasia precedeu a DM amiopática, em 16% o aparecimento foi concomitante e em 16% sucedeu a doença. De acordo com os mesmos autores, a probabilidade de um doente com DM amiopática ser diagnosticado com uma neoplasia é de 14-28%, semelhante à que se verifica na DM clássica. Concluem ainda que está indicada a pesquisa extensiva de neoplasias nestes doentes. (8,14)

5.3. Cancros mais frequentes

A DM clássica relaciona-se frequentemente com neoplasias de órgãos sólidos - tumores da mama, ovário, útero, colo do útero, cólon ou recto, pulmão e próstata. O risco para certos tipos de cancro varia consoante a região geográfica e a etnia. Em certas populações, tais como no Sudeste Asiático e no Norte de África, o cancro nasofaríngeo representa uma parcela importante de todos os cancros, mais expressiva que nos países ocidentais. Esta neoplasia tem uma relevância epidemiológica na população em geral (com e sem DM) do continente asiático superior à da população ocidental. Nesta última, são mais prevalentes o cancro do pulmão, mama e colo-rectal. (5,6)

Liu *et al.*, num estudo cohort retrospectivo com uma população chinesa, verificaram que, na DM clássica, o cancro do pulmão era o mais frequente, seguindo-se o da mama, estômago, colo-rectal, nasofaríngeo e do ovário. Além disso, a prevalência dos diferentes tipos de neoplasias difere entre sexos, sendo no sexo feminino mais comum o cancro da mama (20%) e o cancro do ovário (16%) e no sexo masculino o cancro nasofaríngeo, estômago e colo-rectal (15,79%, atribuídos a cada tipo). Também o cancro de pequenas células do pulmão foi mais frequente no sexo masculino. O tipo

histológico mais encontrado foi o adenocarcinoma, resultado em linha com outros estudos de cohort elaborados com populações europeias. (10)

Olazagasti *et al.*, numa meta-análise de 10 estudos cohort, concluíram que as neoplasias mais associadas à DM são as do sistema linfático e hematopoiético (SIR 22.72), seguindo-se o pulmão (SIR 19.74), ovário (SIR 5.39), cólon (SIR 4.13), bexiga (SIR 4.05), mama (SIR 3.52), colo do útero (SIR 3.28), pâncreas (SIR 3.07) e esôfago (SIR 3.06). Contudo, este estudo incluiu cohorts com população juvenil, não sendo, por isso, possível excluir o subtipo DMJ, e considerar apenas a DM clássica do adulto. Durante a selecção de cohorts, foram utilizados os estudos que recorreram a populações de doentes com DM diagnosticada apenas através dos critérios de Bohan e Peter ou com patologia muscular, eliminando-se assim o subtipo DM amiopática. Os estudos cohort incluídos nesta meta-análise não tiveram em consideração o consumo de tabaco, factor de risco independente conhecido para o desenvolvimento de cancro do pulmão. Kooistra *et al.*, num estudo de caso-controlo retrospectivo unicêntrico norte-americano, obtiveram resultados referentes às neoplasias mais frequentes em doentes com DM concordantes com a meta-análise referida anteriormente. (9,15)

Travassos *et al.*, num estudo de cohort retrospectivo unicêntrico português (Hospital Santa Maria, Lisboa), verificaram que as neoplasias mais comuns em doentes com DM eram o cancro da próstata e o cancro colo-rectal, com 30% de frequência cada. Os doentes foram seleccionados com base nos critérios de Bohan e Peter, tendo que cumprir pelo menos 4 dos 5 critérios de diagnóstico. Não integraram o estudo os casos de DM amiopática. Foram incluídos apenas doentes com mais de 18 anos, excluindo-se os casos de DMJ. (11)

Como já foi supracitado, na literatura científica a relação entre a DMJ e o cancro é controversa. Stübgen, num artigo de revisão, descreveu uma relação fruste entre DMJ e o desenvolvimento de doenças linfoproliferativas, tais como o linfoma. O linfoma é diagnosticado geralmente no primeiro ano após a confirmação clínica de miopatia. O diagnóstico de um linfoma influencia negativamente o prognóstico da DMJ. São necessários mais estudos com follow-up de longa duração para averiguar se esta população de doentes mantém um risco elevado de desenvolver doenças linfoproliferativas. Estão também descritos alguns casos de neuroblastoma, carcinoma nasofaríngeo, leucemia linfoblástica aguda e hepatocarcinoma em crianças com DMJ. (16)

Udkoff *et al.*, num artigo de revisão, concluíram que em doentes com DM amiopática o padrão de desenvolvimento de neoplasias é semelhante ao constatado na

DM clássica, em que o cancro do ovário e o cancro nasofaríngeo são os mais reportados. Todavia, de entre todos os doentes com este subtipo de DM nos casos clínicos analisados, 19% desenvolveu cancro da mama, o mais comum. (14)

5.4. Factores de risco e factores protectores

Estudos recentes têm demonstrado que a presença de certas características nos doentes com DM pode conferir um risco mais elevado ou reduzido de cancro.

Liu *et al.* verificaram que, através de análise estatística multivariada, apenas a idade avançada de início de sintomas ($p = 0.022$) constitui um factor de risco independente de outras variáveis para o desenvolvimento de neoplasias malignas, enquanto que a existência de artralguas ($p = 0,034$) e de doença pulmonar intersticial ($p = 0.009$) representam factores protectores. Através de análise estatística univariada, estabeleceram que a presença de pápulas de Gottron, hemoglobina > 15.0 g/dL, *carbohydrate antigen (CA) 125*, enolase neuro-específica > 17.0 ng/mL e diabetes mellitus associavam-se a um risco aumentado. De acordo com os autores, trata-se do primeiro estudo publicado a relacionar diabetes mellitus com risco acrescido de neoplasias em doentes com DM. O mecanismo fisiopatológico por detrás desta associação permanece desconhecido, embora se levantem hipóteses como a disfunção do sistema imunitário, presente na diabetes mellitus, a insulino-resistência e a hiperglicemia. Recorrendo ao mesmo tipo de análise, identificaram a positividade para o autoanticorpo anti-Jo1 como factor protector. (10)

Zhang *et al.*, numa meta-análise de 23 estudos retrospectivos, mostraram que, em consonância com os estudos de Liu et al, a presença de uma neoplasia maligna diminui o risco de doentes com DM e PM apresentarem doença pulmonar intersticial ($p = 0.004$). (17)

Encontram-se descritos na literatura científica outros factores de risco, tais como: sexo masculino, fraqueza muscular distal, lesões necróticas e ulceradas sobretudo nas mãos, prurido, vasculite cutânea, eritema periungueal, sintomas constitucionais, heterocromia cutânea, disfagia, hipoalbuminémia, elevação da ALT, AST, LDH, proteína C reactiva (PCR) e velocidade de sedimentação ($VS > 35$ mm/h), presença do antigénio tumoral CA-19-9, diminuição da expressão da fracção C4 do complemento (<16 mg/L), linfocitose, ausência ou reduzida resposta à corticoterapia e rápida progressão das alterações cutâneas e musculares (< 4 meses entre o início dos sintomas e o diagnóstico). Incluem-se ainda dentro dos factores protectores a presença de fenómeno

de Raynaud e a positividade para os autoanticorpos anti-*extractable nuclear antigen* (ENA). (10,18)

A formação de vesículas e bolhas nos doentes com DM parece relacionar-se fortemente com cancro do ovário e do estômago. Doentes com pápulas foliculares hiperqueratósicas generalizadas, pápulas hiperqueratósicas nas palmas das mãos e nas plantas dos pés, e alopecia não cicatricial apresentam frequentemente neoplasias internas malignas. (8)

A associação entre os níveis plasmáticos de CPK e risco de malignidade é controversa. Alguns autores afirmam que níveis diminuídos de CPK conferem maior risco de cancro, enquanto outros relatam que níveis elevados de CPK aumentam o risco de cancro. Liu et al relataram uma discreta conexão entre um nível elevado de CPK e predisposição aumentada para o desenvolvimento de cancro ($p = 0.084$). (10,18)

Best *et al.*, num estudo de cohort prospectivo multicêntrico, identificaram a necrose cutânea como a única manifestação dermatológica, em doentes com DM, consistentemente associada a cancro (Odds Ratio - OR 3.1). Os autores alegam que as lesões que não se encontrem nas mãos e nas superfícies extensoras dos joelhos e dos cotovelos poderão apontar para um risco aumentado de cancro. Reportam ainda que os doentes com lesões orais apresentaram um risco inferior. Manifestam a necessidade de mais estudos com resultados estatisticamente significativos que possam dar robustez às considerações prévias. Integraram-se no cohort os doentes com DM clássica e DM amiopática e foram excluídos aqueles que iniciaram corticoterapia sistémica ou outros agentes imunossupressores antes da inclusão no estudo. (19)

Kooistra *et al.* definiram que a disfagia nos doentes com DM clássica se associava fortemente à presença de uma neoplasia interna maligna, sendo que o número de neoplasias nos doentes com disfagia foi 2.92 vezes superior ao dos doentes sem disfagia ($p = 0.012$). Os doentes com DM amiopática não apresentaram qualquer evidência de disfagia esofágica. Os autores declaram que o seu estudo de caso-controle é o primeiro do tipo a determinar esta relação, e sugerem que a presença de disfagia pode ser um factor de risco independente. (15)

Leatham *et al.* constaram que a idade média de diagnóstico de DM no grupo de doentes que desenvolveu neoplasias era de 58 anos. Já no grupo de doentes que não desenvolveu neoplasias a idade média situava-se nos 48.9 anos. Além disso, descreveram um risco acrescido de neoplasias no sexo masculino ($p = 0.0271$). Não detectaram diferença na incidência de neoplasias entre o grupo de doentes com DM

clássica e o grupo com DM amiopática, bem como discrepâncias estatisticamente significativas entre doentes de raças diferentes. (4)

Kim *et al.*, num estudo retrospectivo, demonstraram pela primeira vez que doentes com um padrão electromiográfico constituído por descargas complexas repetitivas – potenciais eléctricos polifásicos que se repetem a um intervalo de frequências constante – possuem um risco de neoplasias superior (OR de 25.99; $p = 0.034$). Recorrendo a regressão logística multivariada, os autores definiram este achado electromiográfico como um factor de risco independente. Obtiveram resultados congruentes com a classificação da disfagia e ausência de doença pulmonar intersticial como factores de risco. O estudo integrou doentes com DM e PM, diagnosticados com base nos critérios de Bohan e Peter. Dois doentes com DM amiopática foram também incluídos no estudo com base nos critérios de Sontheimer. (20)

Uchino *et al.*, num estudo retrospectivo, analisaram 215 doentes com PM/DM (PM: 161 e DM: 54), que preenchiam os critérios de diagnóstico de Bohan e Peter, e aos quais foi realizada biópsia entre 1970 e 2009. Dos 54 doentes com DM, a maioria apresentou infiltrado inflamatório perivascular com atrofia perifascicular. Contudo, num número reduzido de doentes (20%) identificou-se apenas um padrão de infiltrado inflamatório parco, sem atrofia perifascicular identificável. Deste último grupo, 5 de 11 doentes possuíam neoplasias (45%). Assim sendo, nos doentes com DM paraneoplásica a proporção deste tipo de achados histológicos foi significativamente maior que nos doentes com DM não associada a cancro (14%) – $p = 0.0345$. Além disto, não se verificou a existência de quaisquer depósitos de complexo de ataque à membrana (CAM) na microvasculatura e nas fibras musculares nos doentes com neoplasias e o padrão de infiltrado mencionado, apontando-se para uma resposta imune não mediada pelo complemento. (21)

Lu *et al.*, numa meta-análise de 28 estudos de cohort, referem que doentes do sexo masculino têm um risco 1.5 a 2 vezes superior de desenvolver uma neoplasia. As características mais associadas a malignidade foram a idade avançada, o sexo masculino e um nível elevado de PCR. Os doentes com necrose cutânea, VS > 35 mm/h e positividade para o autoanticorpo anti-p155 possuem um risco de cancro 2 vezes superior ao risco dos doentes que não possuem estes achados. (18)

Pela sua profunda e crescente importância na caracterização da DM e na estratificação do risco de cancro, os autoanticorpos serão abordados noutra secção.

5.5. Biomarcadores

O termo *biomarcadores* inclui os marcadores tumorais, os autoanticorpos e outras moléculas. Contudo, a utilização de marcadores tumorais neste contexto é controversa, sendo que, por vezes, não sustenta o diagnóstico e gera confusão. (22)

Lim *et al.*, num estudo cohort retrospectivo, colheram dados referentes aos níveis plasmáticos de marcadores tumorais de 151 doentes com o diagnóstico de DM/PM segundo os critérios de Bohan e Peter. Os marcadores tumorais estudados foram o CA-125, CEA, CA-19-9, CA-15-3 e a alfa-fetoproteína (AFP). Os autores registaram quais os doentes que apresentaram neoplasias e doença pulmonar intersticial, na tentativa de determinar uma relação entre estas patologias e o nível plasmático dos diferentes marcadores tumorais. Não foi encontrada uma associação estatisticamente significativa entre o aumento sérico dos marcadores tumorais e a ocorrência de cancro ($p > 0.085$). Estabeleceu-se uma correlação positiva entre a presença de doença pulmonar intersticial e a elevação do CA-15-3 ($p = 0.006$). (23)

Na DM, a pesquisa de autoanticorpos permite que o médico possa estratificar o risco que o doente tem de desenvolver certas manifestações clínicas. Além disso, se presentes, certos autoanticorpos poderão determinar qual o prognóstico e a resposta à terapêutica. São classificados em “autoanticorpos específicos de miosite” e “autoanticorpos associados à miosite”. Os autoanticorpos específicos de miosite detectam-se nos vários subtipos de miosite, enquanto que os que se encontram associados à miosite surgem em doentes que têm, simultaneamente, outras doenças reumatológicas. (22)

Tabela 2 – Correlação entre os autoanticorpos específicos ou associados à dermatomiosite e as manifestações clínicas correspondentes

Tipos de autoanticorpos	Manifestações clínicas
Anticorpos específicos de miosite	
Anti-sintetase (Anti-Jo1, anti-PL-7, anti-PL-12, entre outros de menor relevância)	Doença pulmonar intersticial, fenómeno de Raynaud, artrite, “mãos de mecânico”, ausência de envolvimento muscular
Anti-SRP	Miosite necrotizante severa, envolvimento cardíaco, refractário à terapêutica
Anti-Mi-2	Início agudo, boa resposta à terapêutica
Anti-NPX-2/anti-MJ	DMJ, calcinose cutânea, sintomas musculares marcados; risco de cancro aumentando de acordo com alguns estudos
Anti-TIF1-y (anti-p155/140)	DM paraneoplásica no adulto, doença cutânea severa na DM do adulto e na DMJ. Ver figuras 1, 2 e 3 – manifestações cutâneas em doente Anti-TIF1-y positivo.
Anti-SAE	DM do adulto, associada a DM amiopática inicialmente com envolvimento muscular posterior
Anti-MDA-5/anti-CADM140	DM amiopática, doença pulmonar intersticial rapidamente progressiva
Anticorpos associados à miosite	
Anti-Ro	Síndrome de Sjogren
Anti-La	Síndrome de Sjogren/Lúpus eritematoso sistémico
Anti-RNP	Doença mista do tecido conjuntivo
Anti-Sm	Lúpus eritematoso sistémico
Anti-Scl-70 (anti-topoisomerase I)	Esclerose sistémica progressiva

Adaptado de Damoiseaux *et al.* (24)

5.5.1. Anti-TIF1- γ/α e anti-TIF1- β

Targoff *et al.* identificaram um novo autoanticorpo designado anti-p155/140, que apresentava uma forte associação a DM paraneoplásica. O p155 e o p140 viram as suas denominações alterarem-se para TIF1- γ e TIF1- α , respectivamente. Adicionalmente, o anti-TIF1- β foi encontrado em alguns doentes. Todos estes anticorpos têm como alvo o *transcriptional intermediary factor 1* (TIF1), pertencente à família de cofactores implicados na via de sinalização celular do *transforming growth factor- β* (TGF- β). (25)

Esta classe de anticorpos é particularmente específica da DM, visto que poucos são os doentes com PM que o apresentam. A prevalência do anticorpo anti-TIF1- γ/α na DM do adulto é de 7-30% e na DM associada a cancro é de 22-100%. A prevalência de neoplasias em doentes com positividade para o anticorpo anti-TIF1- γ/α é 42-100%. Além disto, o anticorpo possui uma correlação negativa com a doença pulmonar intersticial, factor protector supramencionado. Estes anticorpos são detectados quer na DM do adulto, quer na DMJ. Vários estudos apontam que em 23-30% dos doentes com DMJ se verifica positividade. Porém, sabe-se que a prevalência de malignidade neste subtipo é francamente inferior. (24,25)

Fujimoto *et al.*, num estudo de cohort prospectivo, concluíram que a positividade para o anticorpo anti-TIF1- γ/α confere maior risco de cancro do que apenas para a fracção γ . Confirmou-se que todos os doentes com o anticorpo anti-TIF1 eram positivos para anti-TIF1- γ , podendo existir dupla ou tripla positividade para o anti-TIF1- α e anti-TIF1- β . Foram analisados 445 doentes com DM do adulto e 11 doentes com DMJ. Deste último grupo de doentes, 8 revelaram positividade para o anticorpo e ausência de qualquer associação com cancro. (26)

Trallero-Araguás *et al.*, numa revisão sistemática e meta-análise de 6 estudos cohort que incluíram 312 doentes adultos com DM, mostraram que o autoanticorpo anti-TIF1- γ constitui uma ferramenta importante na marcação dos doentes com risco elevado de cancro. Quase 80% dos doentes que desenvolveram neoplasias possuíam o anticorpo, enquanto cerca de 90% dos doentes com DM não associada a cancro não o apresentavam. O valor preditivo positivo (VPP) e o valor preditivo negativo (VPN) do anticorpo no diagnóstico e exclusão de DM paraneoplásica situaram-se, respectivamente, nos 58% e nos 95%. A sensibilidade e a especificidade fixaram-se nos 78% e nos 89%, respectivamente. Um doente com DM e positividade para o anti-TIF1- γ tem um risco 27 vezes superior de ter uma neoplasia associada que o doente que não possui o anticorpo (OR de 27.26). Integram o estudo apenas cohorts em cujos doentes

com mais de 18 anos tenham sido diagnosticados segundo os critérios de Bohan e Peter (DM) ou de Sontheimer (DM amiopática). (27)

Yang *et al.*, no maior estudo de cohort prospectivo publicado até à data, testaram a positividade para autoanticorpos específicos de miosite em 627 doentes com MII (PM, DM e MNI). Procederam depois à determinação do risco de cancro consoante o perfil de positividade. A presença do anticorpo anti-TIF1- γ conferiu um risco de cancro aumentado em relação à população em geral (SIR 17.28). O estudo demonstrou que existe uma forte relação temporal entre o início da miosite e o diagnóstico de cancro não só no grupo de doentes com anti-TIF1- γ , mas também com outros anticorpos (anti-NXP2 e anti-SAE1). Os autores referem ainda que não se verificaram variações entre a existência do anticorpo e o tipo de neoplasia presente, à excepção dos doentes com neoplasias hematológicas que são seronegativos para autoanticorpos específicos de miosite, incluindo o anti-TIF1- γ . No entanto, neste grupo foram estudados somente 3 doentes. (28)

Já Oldroyd *et al.*, num estudo cohort prospectivo, mostraram que a DM seropositiva para anti-TIF1- γ se associa a um risco elevado de cancro, particularmente, cancro do ovário. 5 dos 53 cancros diagnosticados eram do ovário, sendo que 4 dos 5 doentes com esta neoplasia eram seropositivos para o anticorpo em questão. Além disso, 4 dos 16 cancros documentados no grupo de doentes seropositivos do sexo feminino eram do ovário. O estudo revelou ainda que a associação, válida para qualquer neoplasia, se constatava exclusivamente nos 3 anos que antecedem e sucedem o diagnóstico da miopatia e, especialmente, nos doentes com ≥ 39 anos de idade. Neste grupo não se detectaram quaisquer neoplasias 7.5 anos após o início de DM. Fizeram parte deste estudo doentes com DM e idade ≥ 18 anos diagnosticados de acordo com os critérios de Bohan e Peter. (29)

Venalis *et al.* realizaram um estudo que calculou a frequência do anticorpo anti-TIF1- γ em doentes com outras síndromes reumatológicas associadas a cancro, doentes com cancro sem esta associação e controlos saudáveis, com o intuito de clarificar qual a especificidade do anticorpo na DM paraneoplásica. 3 dos 93 doentes com síndromes reumáticas paraneoplásicas (3.3%), 3 dos 95 doentes com cancro não associado a qualquer doença auto-imune (3.1%) e 1 dos 80 dos controlos saudáveis (1.3%) foram anti-TIF1- γ positivos. Os autores demonstraram assim que o anticorpo em causa não é habitualmente encontrado em doentes com cancro ou com outras síndromes reumatológicas paraneoplásicas que não a DM. Estes factos estão em linha com a noção de que o anticorpo anti-TIF1- γ constitui um biomarcador específico de DM

paraneoplásica. (30)

5.5.2. Anti-nuclear matrix protein 2 (anti-NPX-2)

Os anticorpos anti-nuclear matrix protein 2 (anti-NXP-2), também chamados anti-MJ, atacam a proteína 2 da matriz nuclear, que desempenha um papel vital no metabolismo do RNA e na manutenção da arquitetura do núcleo celular. Inicialmente descritos na DMJ (em 23-25% dos doentes), na DM do adulto a prevalência do autoanticorpo é de 1.6-30%. Vários estudos estabelecem uma relação entre a presença do anticorpo com o desenvolvimento de calcinose, disfagia, fraqueza muscular proximal severa e menor prevalência de doença intersticial pulmonar. A associação com maior risco de neoplasias é disputada, havendo, contudo, estudos que a descrevem nos doentes com DM do adulto. (25)

Albayda *et al.*, num estudo de cohort retrospectivo, avaliaram 235 doentes com DM clássica e DM amiopática diagnosticadas com base nos critérios de Bohan e Peter e nos critérios de Sontheimer, respectivamente. Incluíram-se igualmente os doentes com DM de acordo com os critérios do *European Neuromuscular Center* (ENMC). Testou-se a positividade para o anticorpo anti-NXP-2 em todos os doentes. Somente se verificou a presença do anticorpo em 56 doentes (23.8%). Dentro deste último grupo, detectaram-se 5 neoplasias - 9% - (macroglobulinemia de Waldenstrom, carcinoma de células claras do rim, adenocarcinoma do cólon, carcinoma de pequenas células do pulmão e carcinoma papilar da tiroide) durante os 3 anos que antecederam e sucederam o diagnóstico de miopatia. Os autores afirmam que, comparativamente ao número de casos esperados de cancro nos doentes na população em geral com a mesma idade e sexo (1.36 casos), os doentes com o anticorpo anti-NXP-2 possuem um risco de neoplasia 3.68 vezes superior. Apesar deste achado, não se observou diferença estatisticamente significativa entre o número de neoplasias nos doentes com DM e anticorpo e os doentes com DM e sem anticorpo (9% vs. 8%, $p = 0.9$). Segundo os autores, a explicação poderá estar no facto de um número apreciável de doentes sem anticorpo anti-NXP-2 ser portador do anticorpo anti-TIF1- γ , que também confere um risco aumentado de cancro. (31)

Yang *et al.* demonstraram que o risco de cancro em doentes anti-NXP-2 positivos é mais elevado do que o da população em geral (SIR 8.14), resultados concordantes com os anteriormente expostos. (32)

5.5.3. Outros anticorpos

A maioria dos estudos não confirma uma relação entre o anticorpo anti-SAE e um risco acrescido de neoplasias. Contudo, Yang *et al.* num estudo cohort longitudinal recente constataram precisamente o inverso. Comparativamente à população em geral, os doentes com este anticorpo possuem um risco aumentado de cancro (SIR 12.92). Do mesmo modo, os doentes sem quaisquer autoanticorpos específicos de miosite detectáveis no plasma estão mais susceptíveis, ainda que a correlação não seja tão significativa. (SIR 3,99). (32)

Um estudo de cohort descreve uma população de doentes com DM em que não coexiste a positividade para o anticorpo anti-MDA-5 com a positividade para anticorpo anti-TIF1- γ . Sabe-se que o anticorpo anti-MDA-5 se associa a doença pulmonar intersticial, factor protector de cancro. Os autores concluem que os doentes com o anticorpo têm um risco menor de neoplasias que os que não o possuem. (10)

Vários estudos declaram que a presença do anticorpo anti-Mi-2 atribui um menor risco de neoplasias surgirem em doentes com DM. O anticorpo parece condicionar uma boa resposta à corticoterapia e um prognóstico favorável. (25)

5.5.4. Soluble programmed death ligand 1 (sPD-L1)

O PD-L1, em condições normais, liga-se a receptores específicos presentes nos linfócitos T, linfócitos B, macrófagos e células dendríticas, enquanto que o PD-L2 liga-se apenas a células dendríticas e macrófagos. Pertencente à família inibitória B7, a via PD-1/PD-L1 limita, atenua ou cessa a acção dos linfócitos T, prevenindo assim a sua hiperactivação e contribuindo para a homeostase imunitária. A expressão do PD-L1 é induzida por citocinas inflamatórias (IFN- γ ou IL-10). Posteriormente, a activação do PD-1 pelo seu ligando suprime a acção dos linfócitos T. As células neoplásicas apresentam uma expressão aumentada de PD-L1, inibindo ou desencadeando a morte de linfócitos T. Desta forma, o tumor silencia o sistema imunitário e, conseqüentemente, a resposta anti-tumoral. A forma solúvel do PD-L1 (sPD-L1) pode ser detectada no plasma de doentes, e a sua concentração determina a quantidade de células que manifestam o ligando. O nível de expressão do PD-L1 relaciona-se negativamente com o prognóstico de uma neoplasia. (25)

Num estudo de Chen *et al.* foram medidos os níveis plasmáticos de sPD-L1 de 88 doentes com DM e sem neoplasias, 40 doentes com DM associada a cancro e 78 controlos doentes (24 doentes com lúpus eritematoso sistémico, 24 doentes com artrite

reumatoide, 30 doentes com neoplasias de órgãos sólidos) e 30 controlos saudáveis. Os doentes com DM associada a cancro foram subdivididos em dois grupos: doentes com cancro diagnosticado 6 meses depois da DM e que não receberam qualquer tratamento nesse período (ncDM), e doentes com cancro em remissão após cirurgia curativa ou quimioterapia (scDM). Foi testada também a presença do anticorpo anti-TIF1- γ . Calcularam-se o VPP, VPN, sensibilidade e especificidade na detecção de neoplasias em doentes com DM através da sPD-L1, do anti-TIF1- γ e de ambos. Nos doentes com neoplasias e sem DM verificaram-se os valores mais elevados de sPD-L1 (≈ 27.6 ng/mL) e nos controlos saudáveis os valores mais baixos (≈ 1.3 ng/mL). No grupo de doentes com DM e sem neoplasias constatou-se uma subida ligeira de sPD-L1 (≈ 12.3 ng/mL), semelhante à observada nos doentes com artrite reumatoide e lúpus eritematoso sistémico. Já os doentes do grupo ncDM apresentaram níveis de sPD-L1 mais altos (≈ 18.5 ng/mL) do que os do grupo scDM (≈ 8.5 ng/mL) e do que os doentes apenas com DM (≈ 12.3 ng/mL). As concentrações de sPD-L1 em 4 doentes com ncDM diminuíram após tratamento curativo. (33)

Recorrendo a análise estatística, os autores definiram que a concentração sérica de sPD-L1 que distingue o grupo de doentes com ncDM do grupo de doentes apenas com DM situa-se nos 16.1 ng/mL. A sensibilidade deste biomarcador é de 68%, menor que a do anticorpo anti-TIF1- γ (72%). Contudo, a combinação da sPD-L1 e do anti-TIF1- γ confere maior especificidade e VPP no diagnóstico de cancro que a pesquisa isolada do anticorpo, atingindo-se os valores de 95% e 70%, respectivamente. Os autores apontam como principal limitação do estudo o facto de integrarem o cohort doentes com neoplasias muito diversas. Além disso, para que a utilização do biomarcador seja validada na prática clínica serão necessários mais estudos multicêntricos. (33)

5.5.5. Piruvato cinase M2 (PKM2) e ATPase inhibitory factor 1 (IF1)

Um aspecto distintivo das células cancerígenas é o facto de nestas a glicólise aeróbica estar aumentada. A piruvato-quinase (PK) é a enzima que catalisa a etapa final da glicólise, convertendo o fosfoenolpiruvato (PEP) em piruvato. Existem quatro isoformas de piruvato quinase: tipo-R, tipo-L, PKM1 e PKM2. A tipo-R e tipo-L são geradas por splicing alternativo do gene PKLR e encontram-se em eritrócitos e no fígado, respectivamente. A PKM1 é a isoforma do músculo esquelético adulto, enquanto a PKM2, que resulta do splicing alternativo do gene PKM, é exclusiva de tecidos embrionários e em proliferação. A PKM2 é regulada alostericamente devido à sua capacidade de passar de uma forma dimérica pouco activa para uma forma tetramérica

muito activa, que promove a glicose aeróbia. Além disso, a PKM2 transloca-se para o núcleo celular, regulando a transcrição de genes envolvidos no metabolismo celular, na proliferação celular e na oncogénese. (34)

A expressão aumentada do factor inibidor 1 (IF1) interfere com fosforilação oxidativa através da inibição da H⁺-ATP sintetase. A limitação da disponibilidade de ATP celular conduz ao reforço da glicólise aeróbia e, conseqüentemente, ao aumento da produção de espécies reactivas de oxigénio (ROS). Estas espécies actuam igualmente sobre o núcleo celular, favorecendo a angiogénese e a proliferação, invasão e resistência à apoptose celulares. Vários estudos afirmam que a expressão aumentada deste factor em carcinomas hepatocelulares, vesicais e gástricos associa-se a um prognóstico reservado. (34)

Santacatterina *et al.*, num estudo de cohort que incluiu 32 biópsias musculares e 40 amostras de plasma de doentes com PM, DM e miosite por corpos de inclusão e controlos saudáveis, compararam a expressão de proteínas do metabolismo celular nos grupos estudados. Verificaram que a expressão de PKM2 e de IF1 era consideravelmente superior nos doentes com DM, quando comparada à de outras miopatias. A PKM2 sozinha ou em combinação com outros biomarcadores permitiu a discriminação entre controlos e doentes com uma sensibilidade e especificidade altas (>95%). Porém, os níveis plasmáticos de PKM2 em doentes com DM não se encontravam tão alterados que permitissem a sua utilização como marcador específico da doença. Os autores sugerem que a expressão aumentada de PKM2 e de IF1 na DM cria um fenótipo metabólico que torna os portadores desta miopatia mais susceptíveis ao desenvolvimento de neoplasias. Demonstraram ainda que no músculo de doentes com DM a fracção de piruvato desidrogenase activa presente nas mitocôndrias era inferior à dos controlos. Concluem dizendo que é necessário aprofundar a pesquisa destes marcadores na DM para que se antevêja o início da oncogénese. (34)

5.6. Patogénese

Foram já propostos diversos mecanismos que pretendem esclarecer a associação entre DM e cancro. A desregulação imunitária no decurso da DM e/ou as terapêuticas imunossupressoras utilizadas no tratamento da doença poderão explicar o risco aumentado de malignidade. Contudo, a relação temporal evidente entre a miopatia e o cancro, que na sua esmagadora maioria é diagnosticado 3 anos antes ou depois da DM, aponta para um forte nexos de causalidade entre os dois eventos. Além disso, estão

descritos casos de DM paraneoplásica que melhoraram ou cessaram após tratamento da neoplasia subjacente, sugerindo que o tumor desempenha um papel activo na doença. (35)

Actualmente, sabe-se que nem todos os doentes com DM têm um risco aumentado de cancro. Certos autoanticorpos predispõem significativamente o aparecimento de neoplasias – anti-TIF1- γ e anti-NXP-2 –, enquanto outros não. A especificidade da relação entre malignidade e presença destes anticorpos fornece a base para compreensão do mecanismo que propõe que a auto-imunidade seja induzida pelo cancro. As células neoplásicas expressam proteínas aberrantes na sua membrana designadas antigénios específicos tumorais (neoantigénios), que surgem através de mutações somáticas do DNA nuclear. Estas proteínas têm um elevado potencial imunogénico, e, por reacção cruzada com células hospedeiras normais, iniciam uma resposta imunitária robusta. (35)

Uchino *et al.*, num estudo retrospectivo descrito previamente, concluíram que na DM paraneoplásica é mais frequente o infiltrado inflamatório escasso, assinalando, por isso, este achado histológico como potencial preditor de malignidade. São constituintes deste padrão os linfócitos T CD45RO-positivos, linfócitos T de memória que estimulam a produção de anticorpos por linfócitos B. A coloração com anticorpo anti-IgG contra o anticorpo anti-TIF1- γ mostrou uma reacção positiva na membrana das fibras musculares. (21)

Hida *et al.* analisaram retrospectivamente 349 doentes com MII, sendo que 75 doentes foram classificados como portadores de miosite associada a cancro – 40 com DM. Do grupo de 75 doentes, 36 eram anti-TIF1- γ positivos – 34 com DM e 2 com DM amiópática. Os autores afirmam que a presença de fibras musculares vacuoladas e depósitos de C5b-9 nos capilares sanguíneos constitui um achado histológico característico dos doentes com miosite associada a cancro, particularmente nos anti-TIF1- γ positivos. (36)

Pinal-Fernandez *et al.*, num estudo cohort, analisaram amostras sanguíneas e DNA de células neoplásicas de doentes anti-TIF1- γ positivos com DM associada a cancro e de controlos (anti-TIF1- γ positivos com DM clássica e anti-TIF1- γ negativos com DM clássica ou DM paraneoplásica). Pesquisaram a presença de mutações somáticas e perda de heterozigotia nos genes TIF1. A génese e a manutenção do processo auto-imune foram imunohistoquimicamente estudadas através da expressão de TIF1- γ nos diferentes tecidos dos doentes com DM paraneoplásica (pele, músculo e neoplasia). Os autores demonstraram que os doentes anti-TIF1- γ positivos com DM

associada a cancro apresentavam nas suas células neoplásicas um número aumentado de alterações genéticas – mutações somáticas e perda de heterozigotia (mecanismo de evasão tumoral) nos genes TIF1. O mesmo grupo de doentes exibia uma expressão elevada de TIF1- γ na neoplasia, pele e músculo. (37)

De acordo com os autores, estas descobertas sustentam a hipótese de que a ocorrência de mutações nas regiões do DNA de células neoplásicas que codificam os factores TIF1 (γ , β , γ e δ) e a presença de intensa expressão de proteínas TIF1 nas células neoplásicas pode iniciar uma resposta imunitária adquirida contra as células neoplásicas com as mutações. Daqui advém dois desfechos possíveis: ou o tumor escapa à resposta imunitária, eliminando o antigénio-alvo, ou a resposta é eficaz e o tumor é debelado. Os autores justificam assim, através do segundo desfecho possível, os 25-50% de doentes adultos anti-TIF1- γ positivos com DMJ sem quaisquer neoplasias diagnosticáveis, descritos na literatura científica. (37)

Referem ainda que os péptidos (neoantigénios) resultantes do gene mutado TIF1- γ ligam-se fortemente ao *human leukocyte antigen* – HLA – (A, B e C), teorizando que serão responsáveis por desencadear uma resposta imunitária cruzada na pele e músculo, ambos grandes reservatórios de TIF1 (auto-imunidade). Tendo em conta que as células em regeneração manifestam concentrações mais elevadas de auto-antigénios, o ataque inicial contra o músculo e a pele intensificam a expressão de TIF1 pelo aumento de células em regeneração. Por feedback positivo, cria-se um ciclo vicioso que perpetua a miopatia. (37)

A fraca associação entre a presença do anticorpo anti-TIF1- γ e cancro em doentes com DMJ sugere que: ou os doentes foram imunizados contra o TIF1- γ através de outra fonte que não células neoplásicas (microrganismos, p.e.) ou o antigénio reconhecido pelos anticorpos anti-p155/140 corresponde a um conjunto de proteínas com o mesmo peso molecular que as do grupo TIF1. Também é concebível que a produção de anti-TIF1- γ e de anti-NXP-2 nos doentes com DMJ seja despoletada por uma resposta imunitária anti-tumoral vigorosa contra os neoantigénios, eliminando-se a neoplasia antes da sua detecção. (35,37)

Scholtissek *et al.* estudaram a expressão de autoantigénios TIF1- γ , SAE, MDA-5 e de marcadores de stress celular (p53 e MxA) na pele e no músculo de doentes com DMJ e em controlos. Os autores demonstraram uma forte correlação entre o aumento de expressão de TIF1- γ e de p53 ($p < 0.05$) e MxA ($p < 0.01$) nos doentes com DMJ,

constatando-se uma intensidade menor desta associação entre os restantes autoantígenos e os marcadores de stress celular na mesma amostra. (38)

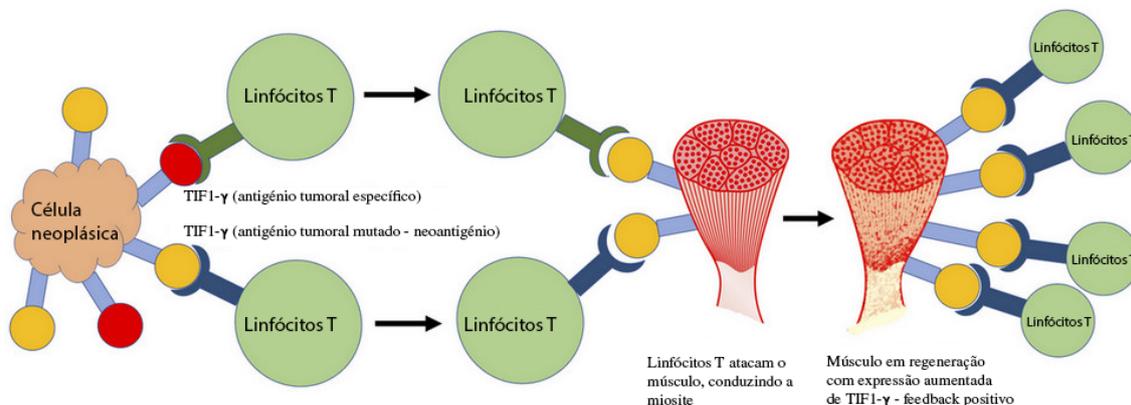


Figura 4 – Modelo proposto por Adler *et al.* de auto-imunidade induzida por cancro. (35)

5.7. Metodologia de diagnóstico

5.7.1. Evidência para pesquisa de neoplasias

Embora não estejam definidas quaisquer *guidelines* e não exista consenso relativamente a qual o melhor algoritmo para a pesquisa de cancro em doentes recém-diagnosticados com MII (particularmente DM, PM e MNI), a maioria dos autores concorda que a pesquisa nestes doentes é indispensável. Os estudos com as maiores amostras de doentes com DM não fornecem dados sobre o método pelo qual se detectaram neoplasias. É globalmente recomendada a realização de uma história clínica e exame objectivo rigorosos. Como o risco de cancro é mais elevado 1 ano após o diagnóstico de miopatia, a pesquisa deve ser mais intensiva nesse período. Avaliações subsequentes até 3 anos após o diagnóstico devem ser consideradas de acordo com o risco de cada doente. (6,12)

Dutton *et al.* convidaram os 386 membros da *Australian Rheumatology Association* a preencher um questionário *online* sobre como pesquisar cancro nos doentes com MII (informação quantitativa e qualitativa). Obteve-se a colaboração de apenas 60 médicos (16% do total), sendo que a maior parte destes afirmou pesquisar neoplasias (93%). Os maiores desafios referidos pelos profissionais de saúde foram: a falta de consenso na comunidade científica e ausência de *guidelines* (77%), a escolha do teste para pesquisa

(58%), a necessidade de repetição do teste (53%) e os riscos inerentes ao teste (65%). (39)

Leatham *et al.* expuseram numa análise retrospectiva de 2 estudos cohort norte-americanos os testes mais frequentemente seleccionados para procura de neoplasias. Os doentes com confirmação histológica de neoplasia foram identificados. Para cada caso, assinalaram-se quais os exames escolhidos conducentes ao diagnóstico. Os testes foram divididos em dois grupos: um que incluiu aqueles cujo pedido se sustentou em sinais ou sintomas e outro que incluiu aqueles que foram pedidos sem qualquer motivação além da pesquisa. Detectaram-se 53 neoplasias em 48 dos 400 doentes com DM (12%). Neste subgrupo, 27 doentes (6.8%) possuíam uma neoplasia oculta à data do diagnóstico de miopatia, tendo a determinação de neoplasia sido feita maioritariamente (58%) por meio de tomografia computadorizada (TC). (4)

Destes 27 doentes, 11 foram submetidos a exames pela presença de sinais e sintomas suspeitos (41%) e 16 foram examinados igualmente, embora não apresentassem quaisquer queixas subjectivas ou alterações no exame objectivo (59%). Os sinais e sintomas mais frequentemente observados foram: hematória, perda ponderal, melenas, dor abdominal, hemorragia uterina pós-menopausa, epistáxis e pigmentação cutânea suspeita ou nódulos cutâneos. Posto isto, os autores consideraram essencial a procura de neoplasias em doentes recém-diagnosticados com DM recorrendo a métodos de imagem. (4)

Os clínicos devem estar cientes da prevalência de certos tipos de cancro na sua área geográfica de actuação. A idade, o sexo e a etnia são factores importantes a ter em consideração no rastreio de neoplasias. Os protocolos recomendados para o rastreio de neoplasias específicas (mama, colo do útero, colo-rectal e próstata) são os mesmos que os aplicados na população em geral. (12)

5.7.2. A utilidade das técnicas de imagem

As técnicas de imagem convencionais podem ser úteis no diagnóstico de neoplasias ocultas em doentes com DM paraneoplásica. A maioria dos esquemas de pesquisa actualmente usados inclui a mamografia e a ultrassonografia ginecológica em mulheres e a TC toraco-abdomino-pélvica em todos os indivíduos. A tomografia por emissão de positrões (PET)/TC com fluorodeoxiglicose (FDG) tem sido apontada como um bom exame para este efeito. (12)

Leatham *et al.*, num estudo já mencionado, referem que a TC toraco-abdomino-pélvica constituiu uma opção altamente eficaz na determinação de neoplasias. Todavia, alertam para o facto de não ser possível afirmar que outras técnicas menos dispendiosas (ecografia pélvica, p.e.) não detectariam igualmente as neoplasias. Dada a localização dos tumores encontrados, requerer-se-ia a pesquisa ecográfica em várias regiões (tiroide, rim, entre outras). Além disso, algumas das neoplasias descobertas pela TC tinham dimensões demasiado reduzidas que permitissem a detecção pela ecografia. Os autores assinalam ainda que duas doentes com carcinoma endometrial foram diagnosticadas por TC, após estudo ecográfico sem alterações no ano anterior. Dão nota também de dois doentes assintomáticos que 1 ano após a pesquisa de neoplasias repetiram o estudo com mamografia e TC, identificando-se um cancro da mama e linfoma difuso de linfócitos B, respectivamente. Estes dados reiteram a necessidade de uma pesquisa periódica de neoplasias, embora os autores não avancem um intervalo de tempo recomendável. Não foi avaliado o potencial diagnóstico da PET/TC. (4)

Li *et al.*, num estudo retrospectivo, analisaram uma amostra de 38 doentes com MII submetidos a PET/TC com FDG e 22 controlos, na tentativa de definir qual o valor do exame no diagnóstico de neoplasias, *follow-up* da miopatia e detecção de doença pulmonar intersticial. A PET/TC revelou imagens suspeitas de malignidade em 8 dos 38 doentes, tendo-se procedido à análise anatomo-patológica em todos eles (resseção do tumor, biópsia ganglionar e medulograma). Em 7 dos 8 doentes (6 com DM e 1 com PM – 18.4% do total) confirmou-se a existência de uma neoplasia. Registou-se, portanto, apenas um falso positivo – doente com elevada captação de FDG na medula óssea. Após realização de medulograma, excluiu-se a hipótese de neoplasia. (40)

Selva-O'Callaghan *et al.* publicaram um estudo cohort prospectivo multicêntrico concebido com o intuito de determinar o valor da PET/TC com FDG no diagnóstico de neoplasias ocultas em doentes com DM/PM comparativamente aos protocolos convencionais de pesquisa de cancro – TC toraco-abdominal, mamografia, exame ginecológico, ecografia e marcadores tumorais. Em 9 dos 55 doentes estudados foi diagnosticada miosite paraneoplásica (DM/PM). A PET/TC com FDG motivou a confirmação de neoplasias em 7 doentes (1 falso-positivo) e descartou-a em 44 doentes (3 falsos-positivos). Em 4 doentes o resultado do exame foi inconclusivo. Os VPP e VPN deste exame no diagnóstico de cancro fixaram-se nos 85.7% e 93.8%, respectivamente. O protocolo convencional de testes levantou a suspeita de cancro em 9 doentes (2 falsos-positivos) e afastou-a em 46 doentes (2 falsos-positivos). Os VPP e VPN desta abordagem na detecção de cancro situaram-se nos 77.8% e 95.7%, respectivamente. Não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas entre os dois métodos,

constatando-se especificidade e sensibilidade semelhantes. Os autores sugerem que a PET/TC com FDG se trata de uma boa alternativa ao amplo protocolo convencional de pesquisa de neoplasias. Por fim, chamam à atenção para a necessidade de um *score* que classifique os achados imagiológicos e minimize o número de casos inconclusivos. (41)

Num estudo retrospectivo, Maliha *et al.* chegaram a conclusões contrárias às do estudo supracitado. Porém, integraram o estudo não só doentes com DM, mas também doentes com PM, miosite orbital, miosite por corpos de inclusão e miosite inespecificada. Em 3 dos 63 doentes (todos com DM), durante o *follow-up* que se seguiu ao diagnóstico da miopatia, foram detectadas neoplasias através de testes de rastreio convencionais. A PET/TC com FDG não identificou quaisquer neoplasias e conduziu à realização de mais biópsias que os testes de rastreio convencionais (8 versus 5). (42)

Huang *et al.* avaliaram 129 doentes (30 com PM e 99 com DM) num estudo retrospectivo que se propôs determinar o valor diagnóstico da ressonância magnética nuclear (RMN) de todo o corpo na detecção de lesões musculares e extra-musculares – doença pulmonar intersticial, neoplasias, osteonecrose, entre outras. Quase 10% dos doentes possuía uma neoplasia, maligna em 5 dos 12 casos. Três doentes apresentavam carcinoma nasofaríngeo, um tipo de cancro difícil de diagnosticar. Os autores não constataram diferenças estatisticamente significativas entre a sensibilidade da RMN e a TC ($p = 0.146$). Contudo, a RMN trata-se de um exame não-invasivo e inócuo, aspecto frisado pelos autores. Nos doentes com disfagia severa, a RMN em tempo real pode assumir-se uma excelente ferramenta na distinção entre disfagia causada pela inflamação do músculo ou por uma neoplasia do esófago. (12,43)

5.7.3. Possível algoritmo de diagnóstico

Selva-O'Callaghan *et al.* construíram um algoritmo (EUCLIDES – *Epidemiological Useful Clinical-Laboratory-Imaging Development Screening*) para otimizar o diagnóstico de MII associadas a cancro, definindo assim a elegibilidade de cada doente para a realização de exames complementares de diagnóstico. Esta abordagem contempla cinco passos:

- a)** Primeiro passo: os clínicos devem ter em consideração a prevalência dos diversos tipos de cancro na sua população de doentes. Um dos exemplos que melhor ilustra esta necessidade é o cancro nasofaríngeo, cuja prevalência é

bastante superior no continente asiático. Ademais, devem consultar as *guidelines* para o rastreio de neoplasias na população em geral.

- b)** Segundo passo: consiste na avaliação detalhada do fenótipo de miosite, ou seja, do tipo de MII. O risco de cancro é semelhante ao da população em geral nos doentes com miosite por corpos de inclusão. Já nos doentes recém-diagnosticados com DM o risco é extremamente elevado.
- c)** Terceiro passo: é fundamental realizar uma história clínica minuciosa. Ao exame objectivo, o médico deverá estar atento a sinais que reconduzam a pesquisa para neoplasias alvo.

Tabela 3 – Recomendações gerais e *guidelines* para rastreio de cancro

Guidelines para rastreio de neoplasias na população em geral	Achados importantes e exames potencialmente úteis
Rastreio de cancro da mama: Mamografia cada 2 anos em mulheres com idade compreendida entre os 50-69 anos. Mamografia cada 2-3 anos em mulheres com idade > 69 anos.	Nódulo mamário (mamografia) Adenopatia (TC toraco-abdomino-pélvica)
Rastreio de cancro do colo do útero: Citologia cervical nas mulheres com idade de início não antes dos 20 e não depois dos 30 anos e até aos 60 anos.	Corrimento vaginal (ecografia endovaginal)
Rastreio de cancro do cólon: Pesquisa primária de sangue oculto nas fezes nos doentes com idade compreendida entre os 50-74 anos. Se pesquisa positiva, proposta colonoscopia.	Anemia ferropénica - microcítica e hipocrómica (endoscopia digestiva alta e colonoscopia)
Rastreio de cancro da próstata: Não recomendado na maioria dos países. A determinação do antigénio específico da próstata (PSA) para rastreio oportunístico só deve ser prescrita em homens entre os 50 e 75 anos.	Hematúria (citologia urinária)
Rastreio de cancro do pulmão: Não recomendado na maioria dos países. TC torácica de baixa dose ou raio-X de tórax (Austrália).	Tosse persistente/crónica (>8 semanas de evolução) e/ou produtiva num fumador (TC torácica)

TC: Tomografia computadorizada; Recomendações da Direcção Geral de Saúde (DGS).

- d)** Quarto passo: recomenda-se a pesquisa de autoanticorpos, particularmente de anti-TIF1- γ e anti-NXP-2. Outros anticorpos, tais como anti-HMGCR (mais associado a MNI) ou anti-SAE poderão ser pedidos. A determinação da concentração plasmática de sPD-L1 é também aconselhada.
- e)** Quinto passo: em todas as mulheres está indicada a mamografia e a ecografia endovaginal. Além disso, se possível, recomenda-se a RMN de todo o corpo e a PET/TC com FDG, úteis na avaliação da actividade da miopatia e na identificação de neoplasias ocultas. (12)

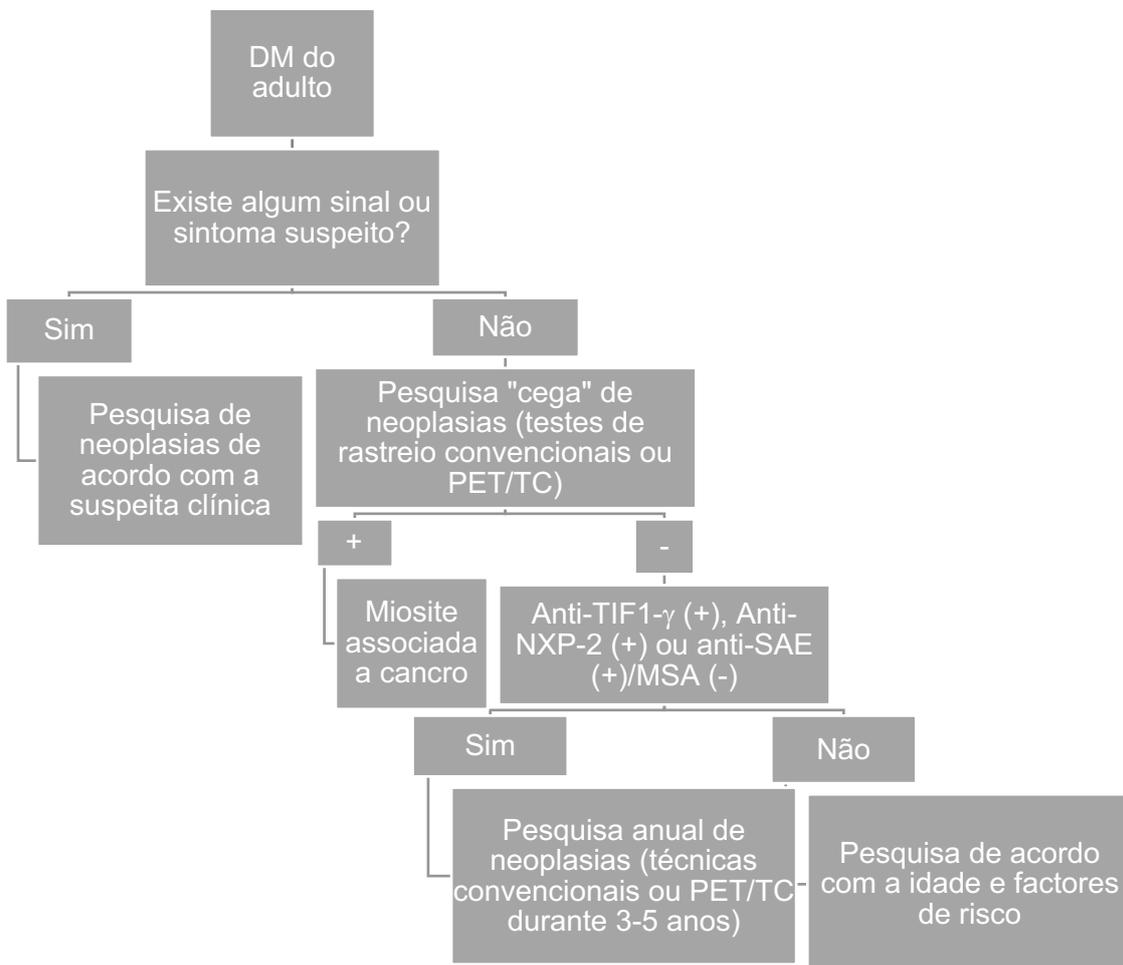


Figura 2 – Algoritmo para a pesquisa de neoplasias em doentes com dermatomiosite do adulto. Após 5 anos, a pesquisa de neoplasias cingir-se-á aos protocolos definidos para a população em geral, tendo em conta a idade e o sexo. DM: Dermatomiosite; Testes de rastreio convencionais: mamografia e ecografia endovaginal nas mulheres e tomografia computadorizada em todos os doentes (tórax/abdómen/pélvis); PET: Positron emission tomography; TC: Tomografia computadorizada; TIF1: Transcriptional intermediary factor 1; NXP: Nuclear matrix protein; SAE: Small ubiquitin-like modifier activating enzyme; MSA: Myositis-specific autoantibodies. Adaptado de Selva-O'Callaghan *et al.* (12)

Segundo McGrath *et al.*, os doentes com DM devem ser sujeitos a uma pesquisa de neoplasias que tenha em consideração a história clínica e o exame físico. No exame físico devem constar o exame mamário, pélvico, testicular e prostático. Os exames complementares de diagnóstico a pedir são os seguintes: hemograma e leucograma, ionograma, função renal (creatinina plasmática e azoto ureico), electroforese de proteínas plasmáticas com imunofixação e cadeias leves livres séricas, sumária de urina, TC toraco-abdomino-pélvica, ecografia pélvica e mamografia nas mulheres, e colonoscopia nos doentes com mais de 50 anos ou que têm sintomas sugestivos de neoplasias do aparelho gastro-intestinal (obstipação, tenesmo, rectorragias, melenas e/ou perda ponderal). A PET/TC encontra-se reservada para os doentes com um elevado nível de suspeita clínica de neoplasia maligna interna após testes de rastreio iniciais negativos. (44)

Tabela 4 – Recomendações da *The Myositis Association* – organização internacional não governamental, sem fins lucrativos:

Pesquisa geral de neoplasias – recomendada para todos os recém-diagnosticados com DM	Pesquisa de neoplasias nos indivíduos com elevado risco, especialmente nos anti-TIF1- γ positivos*
<ul style="list-style-type: none"> i) Mamografia para todas as mulheres com > 30 anos; ii) Exame ginecológico e citologia cervical para todas as mulheres; iii) Colonoscopia para todos os doentes com > 50 anos; iv) Determinação do PSA para todos os homens com > 50 anos; v) Raio-x tórax simples; vi) Hemograma com leucograma, anualmente; vii) Pesquisa de lesões cutâneas suspeitas em todos os doentes. 	<ul style="list-style-type: none"> i) TC toraco-abdomino-pélvica; ii) PET em todos os doentes anti-TIF1-γ positivos e com > 50 anos; iii) Ecografia pélvica para todas as mulheres. <p>*Adicionalmente, os doentes que não respondam à terapêutica preconizada, com ulceração cutânea severa e perda ponderal.</p>

In: <https://www.myositis.org/about-myositis/complications/cancer-associated-myositis/>

(45)

5.8. Terapêutica

O tratamento de doentes com DM permanece bastante complexo, especialmente naqueles que apresentam uma neoplasia subjacente, dada a maior resistência à terapêutica instituída (corticoterapia, p.e.). A abordagem terapêutica deve ser personalizada de acordo com o subtipo de DM, a severidade da doença, as comorbilidades e a idade do doente. Assim sendo, é premente tratar inicialmente a neoplasia de base, de acordo com o estadiamento e as opções terapêuticas indicadas. Aproximadamente 40% dos doentes com DM associada a cancro vêm a sua miopatia melhorar após a cirurgia do tumor, embora estejam descritos também casos de agravamento paradoxal, bastante mais raros. Os principais objectivos do tratamento são a melhoria da força muscular e das lesões cutâneas, bem como evitar o desenvolvimento de complicações extra-musculares. A base do tratamento é a terapêutica imunossupressora, em conjugação com a fisioterapia. (8,46)

As lesões cutâneas da DM são fotossensíveis. Posto isto, é fundamental evitar a exposição solar, utilizar vestuário adequado e creme protector solar. (6)

Os corticosteroides afiguram-se a abordagem terapêutica de eleição na DM, apesar de relatadas várias situações de resistência nos doentes com DM paraneoplásica. Embora a sua administração seja empírica, está indicado que os doentes comecem pela prednisolona oral na dose diária de 1 mg/kg (dose máxima de 80-100 mg/dia) durante 4-6 semanas, sendo que a maioria melhora após este ciclo terapêutico. A determinação da eficácia do tratamento deve ser feita tendo em conta a avaliação da força muscular e dos níveis plasmáticos de CPK. É esperado que a concentração da enzima se reduza 2 semanas após o início do tratamento. Depois deste período, a dose de fármaco administrada deve diminuir 10 mg por semana até que a dose de 40 mg/dia seja atingida. Posteriormente, deve reduzir-se a dose 5 mg na primeira semana, 2.5 mg na segunda semana e 1 mg até que se alcance a dose de 5 mg/dia. Este esquema pode ser alterado em casos de recidiva da doença e, como resultado, os pacientes devem ser monitorizados de perto. (46)

Existem outras opções terapêuticas, particularmente recomendadas nos casos de doença recorrente ou resistente. Integram este grupo fármacos como o metotrexato (7.5-20 mg/semana), ciclofosfamida (1-2 mg/kg/dia per os ou 0.75-1 g/m²/mês IV durante 5-6 meses), ciclosporina A (3-4 mg/kg/dia per os), tacrolimus, azatioprina e micofenolato de mofetil. São usados igualmente imunoglobulina intravenosa (IVIg) – 2 g/kg/mês – e rituximab, anticorpo monoclonal anti-CD20. (6,46)

A eficácia de IVIg na DM paraneoplásica é sustentada com base em diversos casos clínicos e estudos retrospectivos publicados. Sampson *et al.* reportam o caso de 2 doentes com DM paraneoplásica refratária à administração de 80 mg/dia de prednisolona. Num dos doentes com adenocarcinoma do cólon, internado por pneumonia aspirativa e choque séptico no decurso da miopatia, iniciaram-se pulsos mensais de IVIg 2 g/kg, tendo sido registada melhoria franca do quadro. Quando a IVIg foi suspensa, a doença recidivou. Após a reintrodução, verificou-se nova melhoria da condição clínica. O segundo doente apresentava um cistoadenocarcinoma peritoneal, disfagia e fraqueza muscular proximal. Prescreveu-se IVIg na dose 1g/kg cada 2 semanas, constando-se melhoria marcada. (47)

Num estudo retrospectivo com 35 anos que envolveu a análise de 27 doentes com miosite associada a cancro, demonstrou-se que 73% dos doentes não atingiu remissão da miopatia apesar do tratamento da neoplasia. Quatro doentes receberam IVIg (0.4g/kg/dia durante 5 dias), juntamente com elevadas doses de corticosteroides, testemunhando-se melhoria da doença em 3 deles. (48)

Segundo a *The Myositis Association*, não se recomenda a utilização simultânea do mesmo fármaco no tratamento de uma neoplasia e de DM. É dado o exemplo da ciclofosfamida, imunossupressor usado nos doentes com doença pulmonar intersticial refratária à terapêutica com outros agentes, também usada em esquemas de quimioterapia em doenças linfoproliferativas. Acrescentam que, durante o tratamento oncológico, os fármacos mais indicados são aqueles que não aumentem os efeitos secundários atribuíveis aos quimioterápicos, tais como os corticosteroides (p.e. prednisolona) e imunoglobulinas (IVIg ou Ig subcutânea). (45)

5.9. Prognóstico

Apesar da melhoria da sobrevida dos doentes com DM nos últimos anos, vários estudos estimam que o risco de mortalidade é duas a três vezes maior do que o da população em geral. As causas de morte mais frequentes são: cancro, envolvimento cardíaco, infecções e doença pulmonar intersticial. A disfagia, presente em alguns doentes, poderá conduzir à aspiração de alimentos e, conseqüentemente, desenvolvimento de pneumonia, fatal em alguns doentes. Alguns factores afectam classicamente o prognóstico de DM tais como a idade do doente (>55 anos), sexo masculino, presença de anticorpos anti-Jo-1 e anti-SRP e resistência à terapêutica instituída. (8,44)

Num estudo de cohort retrospectivo, Liu *et al.* relataram que a sobrevida aos 5 e aos 10 anos nos doentes com DM não associada a cancro fixou-se nos 85.36 e 80.33%, respectivamente. Já nos doentes com DM paraneoplásica, a sobrevida aos 5 anos foi de 58.14%. A taxa de mortalidade no grupo sem neoplasias foi de 20.08%. No grupo com neoplasias situou-se nos 41.86%. Os autores declaram que os seus resultados se encontram em linha com os de estudos anteriores. (10)

Num estudo de cohort retrospectivo multicêntrico, Aussy *et al.* determinaram os níveis plasmáticos de anti-TIF1 γ e das correspondentes subclasses de imunoglobulina G (IgG) – 1, 2, 3 e 4 – em doentes anti-TIF1 γ positivos com DM, > 18 anos de idade e *follow-up* mínimo de 3 anos após diagnóstico da miopatia, sem associação a cancro nesse momento. Dos 51 doentes seleccionados, 40 tiveram cancro (78%) e 21 faleceram (41%), com sobrevida média de 10 \pm 6 meses. A detecção de anti-TIF1 γ IgG2 mostrou-se significativamente associada a mortalidade ($p = 0.0011$) e a surgimento de cancro durante o *follow-up* ($p < 0.0001$), com um VPP para cancro de 100% quando a intensidade da fluorescência média de anti-TIF1 γ IgG2 foi > 385. Nenhum doente desenvolveu neoplasias passados 24 meses de *follow-up*. A análise univariada demonstrou que a mortalidade se relacionou positivamente com idade > 60 anos ($p = 0.0003$), DM activa ($p = 0.0042$), cancro ($p = 0.0031$), sexo masculino ($p = 0.011$) e níveis plasmáticos de CK > 1084 U/L ($p = 0.005$). Análise multivariada revelou que idade > 60 anos ($p = 0.015$) e a presença de anti-TIF1 γ IgG2 ($p = 0.048$) se associavam independentemente com mortalidade. Os autores afirmam que o anti-TIF1 γ IgG2 se assume como um promissor biomarcador de cancro, útil na determinação do risco de mortalidade em doentes anti-TIF1 γ positivos com DM. (49)

6. Discussão

A dermatomiosite é uma miopatia inflamatória idiopática rara que confere um risco aumentado de cancro. Esta relação verifica-se com maior frequência nos 3 anos que antecedem e sucedem o diagnóstico da doença. Em 15 a 54% dos doentes com DM será detectada uma neoplasia no intervalo de tempo mencionado anteriormente. As meta-análises mais robustas declaram que os cancros mais observados neste grupo de doentes são os do sistema linfático e hematopoiético, pulmão, ovário, mama e cólon.

Estão descritos diversos factores que atribuem ao doente com DM um risco mais elevado de cancro: idade avançada, sexo masculino, disfagia, ausência de resposta à corticoterapia, progressão rápida da doença e positividade para certos autoanticorpos, anti-TIF1- γ e anti-NPX-2, entre outros. Os principais factores associados a um risco reduzido de cancro são a presença de doença pulmonar intersticial, artralguas e fenómeno de Raynaud, entre outros.

A prevalência de neoplasias nos doentes anti-TIF1- γ positivos é de tal forma significativa – na ordem dos 42-100% - que começaram a ser desenvolvidos vários estudos com o intuito de clarificar esta associação e, na tentativa de definir a etiologia da DM paraneoplásica, chegar a algum modelo teórico explicativo. É então proposto o modelo de auto-imunidade induzida por cancro, segundo o qual a miopatia resulta de um ataque aos autoantígenos presentes na pele e no músculo, fruto de um combate anterior contra os neoantígenos de células tumorais (reação cruzada). Além do anticorpo anti-TIF1- γ , outros biomarcadores de DM paraneoplásica foram já propostos. Contudo, nenhum deles apresenta valor diagnóstico comparável.

É amplamente reconhecida a necessidade de pesquisa de neoplasias nos doentes com DM, pese embora a ausência de *guidelines* que a determinem. Vários autores definiram algoritmos que têm em comum a realização, *ad initium*, de uma história clínica e exame físico criteriosos que procurem sinais ou sintomas que possam direcionar a pesquisa. Caso não se identifiquem quaisquer achados suspeitos, os autores divergem quanto à conduta a adoptar – pesquisa “cega” de neoplasias através de testes de rastreio convencionais ou de PET/TC com FDG. Independentemente do método escolhido, se a pesquisa não conduzir ao diagnóstico de cancro, sugere-se o doseamento de autoanticorpos (anti-TIF1- γ , anti-NPX-2 e anti-SAE) que, se positivos, justificam a pesquisa anual de neoplasias via PET/TC no período de 3-5 anos, o de

maior risco. Caso não se constate a positividade para esses anticorpos, recomenda-se a pesquisa adaptada aos factores de risco e à idade do doente.

No que concerne à terapêutica deste grupo de doentes, não existem grandes diferenças comparativamente aos doentes com DM clássica. A única característica que diferencia o doente com DM paraneoplásica dos restantes é a maior incidência de resistência à corticoterapia, sendo, por isso, mais usados os fármacos destinados a casos refratários. Há autores que afirmam que estes doentes beneficiam da utilização de imunoglobulina intravenosa.

Relativamente ao prognóstico, há discrepâncias significativas na sobrevida dos doentes com DM paraneoplásica. Os principais factores determinantes são o tipo de neoplasia diagnosticada e o respectivo estadiamento. A presença de outros sintomas como a disfagia condiciona um percurso desfavorável podendo motivar quadros de pneumonia aspirativa, frequentemente fatais. Encontram-se em estudo diversas substâncias potencialmente sinalizadoras de um maior risco de mortalidade neste grupo de doentes, tais como a classe IgG2 do anticorpo anti-TIF1- γ .

7. Conclusão

Com o advento dos anticorpos específicos de miosite e a descrição de outras “substâncias sinalizadoras” – biomarcadores – de uma propensão aumentada para desenvolver neoplasias em doentes com dermatomiosite, têm surgido diversas propostas de algoritmos de pesquisa de cancro e *follow-up* neste grupo de doentes. De igual forma, o conhecimento aprofundado destes marcadores permitiu um melhor entendimento da patogénese da DM paraneoplásica.

Um número significativo de doentes não possui qualquer anticorpo específico de miosite (MSA negativos), sendo, por isso, necessário recorrer a outros biomarcadores. O anticorpo anti-TIF1- γ assume-se como o principal marcador de malignidade e o agente central no modelo que sugere que a DM paraneoplásica é o resultado de auto-imunidade induzida por cancro. Por conseguinte, a fraca associação entre a presença do anticorpo anti-TIF1- γ e cancro em doentes com dermatomiosite juvenil carece de explicação.

Apesar da estreita relação entre miosite e cancro, faltam *guidelines* que estabeleçam a melhor estratégia e frequência para o rastreio de cancro. O projecto do *International Myositis Assessment & Clinical Studies Group* (IMACS) coordenado pelo Dr. Albert Selva-O’Callaghan e pelo Dr. Roith Aggarwal designado “Cancer-associated Myositis Guidelines” está presentemente em curso com o objectivo de alcançar consenso neste tópico.

Espera-se que estes novos avanços quer no diagnóstico, quer no conhecimento etiológico da doença proporcionem melhores perspectivas e prognóstico para quem sofre deste subtipo de dermatomiosite.

8. Agradecimentos

À Professora Doutora Margarida Gonçalo, pelo imprescindível contributo que me dispensou na orientação deste trabalho final.

À minha mãe, pela inesgotável paciência e tremenda dedicação que sempre me reservou.

9. Referências

1. Darnell R, Posner J. Paraneoplastic Syndromes. Oxford University Press; 2011. 3-5 p.
2. Igreja AC de SM, Oliveira SM de, Campbell IT, Mesquita K de C, Lucas ICRN, Freitas AF, et al. Paraneoplastic cutaneous manifestations: concepts and updates*. *An Bras Dermatol*. 2013;88(1):09-22.
3. Mainetti C, Beretta-piccoli BT, Selmi C. Cutaneous Manifestations of Dermatomyositis : a Comprehensive Review. 2017;53(3):337–56.
4. Leatham H, Schadt C, Chisolm S, Fretwell D, Chung L, Callen JP, et al. Evidence supports blind screening for internal malignancy in dermatomyositis: Data from 2 large US dermatology cohorts. *Med (United States)*. 2018;97(2).
5. Sellami K, Mseddi M, Snoussi M, Gharbi H, Frikha F, Salah R Ben, et al. Malignancy in a retrospective cohort of 17 patients with Dermatomyositis or Polymyositis in southern Tunisia. *Rom J Intern Med*. 2018;56(4):243–9.
6. Bogdanov I, Kazandjieva J, Darlenski R, Tsankov N. Dermatomyositis: Current Concepts of Skin and Systemic Manifestations. *Clin Dermatol*. 2018;36(4):450–8.
7. Rosa J, Garrot LF, Navarta DA, Saucedo C, Scolnik M, Bedran Z, et al. Incidence and prevalence of polymyositis and dermatomyositis in a health management organization in Buenos Aires. *J Clin Rheumatol*. 2013;19(6):303–7.
8. Dourmishev L, Dourmishev A. Dermatomyositis: Advances in Recognition, Understanding and Management. Springer. 2009. 110-120, 141, 151-153, 157-160, 212-215, 225-226, p.
9. Olazagasti JM, Baez PJ, Wetter DA, Ernste FC. Cancer Risk in Dermatomyositis: A Meta-Analysis of Cohort Studies. *Am J Clin Dermatol*. 2015;16(2):89–98.
10. 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):5960–8.
11. Travassos AR, Borges-Costa J, Filipe P, Marques MS. Malignancy associated with dermatomyositis - a retrospective single-center study with 33 patients. *Acta Reum Port*. 2013;38(2):92–7.
12. Selva-O'Callaghan A, Martinez-Gómez X, Trallero-Araguás E, Pinal-Fernández I. The diagnostic work-up of cancer-associated myositis. *Curr Opin Rheumatol*. 2018;30(6):1.
13. Qiang JK, Kim WB, Baibergenova A. Risk of Malignancy in Dermatomyositis and Polymyositis : A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Cutan Med Surg*.

- 2017;21(2):131–6.
14. Udkoff J, Cohen PR. Amyopathic Dermatomyositis : A Concise Review of Clinical Manifestations and Associated Malignancies. *Am J Clin Dermatol*. 2016;
 15. Kooistra L, Ricotti C, Galimberti F, Gota C, Fernandez AP. Malignancy-associated dermatomyositis: Retrospective case–control study from a single tertiary care center. *J Am Acad Dermatol*. 2018;79(1):152–5.
 16. Stübgen J. Juvenile dermatomyositis/polymyositis and lymphoma. *J Neurol Sci*. 2017;
 17. Zhang L, Wu G, Gao D, Liu G, Pan L, Ni L, et al. Factors Associated with Interstitial Lung Disease in Patients with Polymyositis and Dermatomyositis : A Systematic Review and. 2016;
 18. Lu X, Yang H, Shu X, Chen F, Zhang Y, Zhang S, et al. Factors Predicting Malignancy in Patients with Polymyositis and Dermatomyostitis : A Systematic Review and Meta-Analysis. 2014;9(4).
 19. Best M, Jachiet M, Molinari N, Manna F, Girard C, Pallure V, et al. Distinctive cutaneous and systemic features associated with specific antimyositis antibodies in adults with dermatomyositis: a prospective multicentric study of 117 patients. *J Eur Acad Dermatology Venereol*. 2018;32(7):1164–72.
 20. Kim NR, Nam EJ, Kang JW, Song HS, Im CH, Kang YM. Complex repetitive discharge on electromyography as a risk factor for malignancy in idiopathic inflammatory myopathy. *Korean J Intern Med*. 2014;29(6):814–21.
 21. Uchino M, Yamashita S, Uchino K, Mori A, Hara A. Muscle biopsy findings predictive of malignancy in rare infiltrative dermatomyositis. *Clin Neurol Neurosurg*. 2013;115(5):603–6.
 22. Fayyaz B, Rehman HJ, Uqdah H. Cancer-associated myositis: an elusive entity. *J Community Hosp Intern Med Perspect*. 2019;9(1):45–9.
 23. Lim CH, Lin C-T, Chen D-Y, Chen Y-M, Huang W-N, Tseng C-W, et al. The clinical application of tumor markers in the screening of malignancies and interstitial lung disease of dermatomyositis/polymyositis patients: A retrospective study. *SAGE Open Med*. 2018;6(2):205031211878189.
 24. Damoiseaux J, Vulsteke JB, Tseng CW, Platteel ACM, Piette Y, Shovman O, et al. Autoantibodies in idiopathic inflammatory myopathies: Clinical associations and laboratory evaluation by mono- and multispecific immunoassays. *Autoimmun Rev*. 2019;18(3):293–305.
 25. Cassius C, Le Buanec H, Bouaziz J-D, Amode R. Biomarkers in Adult Dermatomyositis: Tools to Help the Diagnosis and Predict the Clinical Outcome. *J Immunol Res*. 2019;1–15.

26. Fujimoto M, Hamaguchi Y, Kaji K, Matsushita T, Ichimura Y, Kodera M, et al. Myositis-Specific Anti-155 / 140 Autoantibodies Target Transcription Intermediary Factor 1 Family Proteins. 2012;64(2):513–22.
27. Review AS, Trallero-aragua E, Jose A, Marti X, Bosch X, Grau-junyent JM, et al. Usefulness of Anti-p155 Autoantibody for Diagnosing Cancer-Associated Dermatomyositis. 2012;64(2):523–32.
28. 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. 2017;1–9.
29. 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*. 2018;58(4):650–5.
30. Venalis P, Selickaja S, Lundberg K, Ruziene R, Lundberg I. Anti-TIF1-gamma antibodies are not associated with other paraneoplastic rheumatic syndromes than dermatomyositis. *Arthritis Care Res*. 2017;70(4):648–51.
31. 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):1771–6.
32. 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.
33. Chen H, Peng Q, Yang H, Yin L, Shi J, Zhang Y, et al. Increased levels of soluble programmed death ligand 1 associate with malignancy in patients with dermatomyositis. *J Rheumatol*. 2018;45(6):835–40.
34. Santacatterina F, Sánchez-Aragó M, Catalán-García M, Garrabou G, Arenas CN, Grau JM, et al. Pyruvate kinase M2 and the mitochondrial ATPase Inhibitory Factor 1 provide novel biomarkers of dermatomyositis: A metabolic link to oncogenesis. *J Transl Med*. 2017;15(1):1–13.
35. Adler BL, Christopher-Stine L. Triggers of inflammatory myopathy: insights into pathogenesis. *Discov Med*. 2018;25(136):75–83.
36. Hida A, Yamashita T, Hosono Y, Inoue M, Kaida K, Kadoya M, et al. Anti-TIF1-gama antibody and cancer-associated myositis: a clinicohistopathologic study. *Neurology*. 2016;87(3):299–308.
37. Pinal-fernandez I, Ferrer-fabregas B, Trallero-araguas E, Ce J, Balada E, Marti MA, et al. Tumour TIF1 mutations and loss of heterozygosity related to cancer-

- associated myositis. *Rheumatol*. 2018;57(2):388–96.
38. Scholtissek B, Ferring-Schmitt S, Maier J, Wenzel J. Expression of the autoantigen TRIM33/TIF1 γ in skin and muscle of patients with dermatomyositis is upregulated, together with markers of cellular stress. *Clin Exp Dermatol*. 2017;42(6):659–62.
 39. Dutton K, Soden M. Malignancy screening in autoimmune myositis among Australian rheumatologists. *Intern Med J*. 2017;47(12):1367–75.
 40. Li Y, Zhou Y, Wang Q. Multiple values of 18F-FDG PET/CT in idiopathic inflammatory myopathy. *Clin Rheumatol*. 2017;36(10):2297–305.
 41. Selva-O'Callaghan A, Grau JM, Gámez-Cenzano C, Vidaller-Palacín A, Martínez-Gómez X, Trallero-Araguás E, et al. Conventional Cancer Screening versus PET/CT in Dermatomyositis/Polymyositis. *Am J Med*. 2010;123(6):558–62.
 42. Maliha P, Hudson M, Abikhzer G, Singerman J, Probst S. 18F-FDG PET/CT versus conventional investigations for cancer screening in autoimmune inflammatory myopathy in the era of novel myopathy classifications. *Nucl Med Commun*. 2019;40(4):337–82.
 43. Chan Q, Chen H, Gao B, Yan R, Shi K, Wang G, et al. An efficacy analysis of whole-body magnetic resonance imaging in the diagnosis and follow-up of polymyositis and dermatomyositis. *PLoS One*. 2017;12(7):e0181069.
 44. McGrath ER, Doughty CT, Amato AA. Autoimmune Myopathies: Updates on Evaluation and Treatment. *Neurotherapeutics*. 2018;15(4):976–94.
 45. Cancer-associated myositis | The Myositis Association [Internet]. Available from: www.myositis.org/about-myositis/complications/cancer-associated-myositis/
 46. Zerdas I, Tolia M, Nikolaou M, Tsoukalas N, Velentza L, Hajjiioannou J, et al. How can we effectively address the paraneoplastic dermatomyositis: Diagnosis, risk factors and treatment options. *J BUON*. 2017;22(4):1073–80.
 47. Anh-Tu Hoa S, Hudson M. Critical review of the role of intravenous immunoglobulins in idiopathic inflammatory myopathies. *Semin Arthritis Rheum*. 2017;46(4):488–508.
 48. Neri R, Simone B, Iacopetti V, Iacopetti G, Pepe P, D'Ascanio A, et al. Cancer-associated myositis: A 35-year retrospective study of a monocentric cohort. *Rheumatol Int*. 2014;34(4):565–9.
 49. Aussy A, Fréret M, Gallay L, Bessis D, Vincent T, Jullien D, et al. The IgG2 isotype of anti-transcription intermediary factor 1-gamma autoantibodies is a biomarker of mortality in adult dermatomyositis. *Arthritis Rheumatol*. 2019;