

Alfonso Fernández-Corona^a
E Lorenzo^a
A Luengo^a
V Zornoza^a
J.S. Salas^b
C González^a

^aServicio de Obstetricia y Ginecología. Complejo Asistencial de León. León España.

^bServicio de Anatomía Patológica. Complejo Asistencial de León. León. España.

Correspondencia:

Dr. A. Fernández Corona.
República Argentina, 30 7.º B. 24004. León. España.
Correo electrónico: alfonsofernandezcorona@yahoo.es

Fecha de recepción: 25/8/06.

Aceptado para su publicación: 18/6/07.

Dermatomiositis paraneoplásica en una paciente con cáncer de ovario

Sertoli-Leydig cell ovarian tumor

RESUMEN

Se presenta el caso de una paciente de 67 años de edad con dermatomiositis (DM) asociada a cáncer de ovario. El término de síndrome paraneoplásico se refiere a la capacidad de ciertos tumores para producir diversos signos y síntomas a distancia del tumor primario o de sus metástasis.

La DM es un síndrome paraneoplásico infrecuente que se asocia al diagnóstico de diferentes tumores y cursa con inflamación muscular (polimiositis) y manifestaciones cutáneas (dermatomiositis). Se estima que la incidencia de cáncer en pacientes con DM es del 15-30%. En las pacientes con dermatomiositis debe investigarse un tumor maligno subyacente.

PALABRAS CLAVE

Dermatomiositis. Síndrome paraneoplásico. Cáncer de ovario.

ABSTRACT

We present the case of a 67-year-old woman who developed dermatomyositis preceding diagnosis of ovarian carcinoma. Paraneoplastic syndromes are a

group of disturbances associated with malignant neoplasms, but not directly related to invasion by the primary tumor or its metastases.

Dermatomyositis is an uncommon paraneoplastic syndrome often associated with different tumors. This entity produces muscular inflammation (polymyositis) and cutaneous manifestations (dermatomyositis). The incidence of cancer in patients with dermatomyositis is estimated to be between 15 and 30%. In patients with dermatomyositis, underlying malignancy should be investigated.

KEY WORDS

Dermatomyositis. Paraneoplastic syndrome. Ovarian carcinoma.

INTRODUCCIÓN

El término síndrome paraneoplásico se refiere a la capacidad de ciertos tumores para producir diversos signos y síntomas a distancia del tumor primario o de sus metástasis, es decir, son alteraciones de diversos tipos que tienen su origen, directo o indirecto, en ciertos productos tumorales y no estrictamente en la invasión tumoral.

El estudio, la detección y el estrecho seguimiento de los síndromes paraneoplásicos tienen una gran importancia clínica porque pueden ser el primer signo de malignidad. Asimismo, pueden ser el origen de una grave sintomatología capaz de comprometer la calidad de vida y la supervivencia de los pacientes. Además, tienen uso como marcadores de seguimiento de la actividad tumoral.

La dermatomiositis (DM) es un síndrome poco frecuente que se ha descrito como manifestación paraneoplásica asociada al diagnóstico de diferentes tumores malignos, entre ellos los cánceres de ovario¹.

CASO CLÍNICO

Paciente de 67 años de edad, que no presentaba antecedentes familiares de relevancia clínica. Entre los antecedentes personales destacaba una hipertensión arterial con cardiopatía secundaria, fibrilación auricular crónica, episodios previos de insuficiencia cardíaca, en tratamiento con digitálicos y anticoagulantes, y una histerectomía vaginal y colporrafias a los 53 años.

Se ingresó a la paciente por presentar una erupción cutánea muy pruriginosa, sin fiebre, pero con sensación distérmica. Hacía 9 meses había presentado un cuadro similar y había sido diagnosticada de necrólisis epidérmica tóxica con sobreinfección esta-filocócica. Tras una mejoría inicial con tratamiento esteroide, fue reingresada por presentar nuevas lesiones cutáneas muy pruriginosas, generalizadas y progresivas, de 2 meses de evolución.

En la exploración general se objetivaban lesiones eritematosas y violáceas, con eritema periorbicular, no sobreelevadas y generalizadas en los brazos, los muslos, los glúteos y la raíz de la espalda, y papulosas descamativas en la cara extensora de los dedos de ambas manos; en la exploración ginecológica destacaba ausencia quirúrgica de útero y tumoraciones pélvicas bilaterales irregulares de 5-6 cm, de consistencia dura.

La ecografía abdominal se informó de múltiples masas en la región paraaórtica y paracava, y en la zona de la cabeza del páncreas, compatibles con adenopatías. La tomografía computarizada mostró hepatomegalia y adenopatías subcentimétricas en las axilas, en torno al hilio hepático y al tronco celiaco,

así como en el retroperitoneo, el espacio vascular entre la aorta y la cava, masas anexiales, ausencia de líquido y ascitis. En la ecografía ginecológica se identificaban ambas gónadas aumentadas de tamaño, de unos 5 cm, de ecogenicidad mixta, aunque de predominio sólido, con mapa color positivo y vasos de baja resistencia, sin líquido libre peritoneal, por lo que era compatible con neoplasia de ovario bilateral.

En la mamografía bilateral se observaba abundante tejido fibroglandular, con microcalcificaciones dispersas, de aspecto benigno, sin signos específicos de malignidad; la ecografía mamaria evidenció la ausencia de nódulos.

La analítica informó de un hemograma, una velocidad de sedimentación glomerular y una coagulación normales. En la bioquímica se objetivaba una elevación de la lactodeshidrogenasa (520 U/l); el resto de los parámetros era normal. La serología frente al virus de la hepatitis B era compatible con infección antigua, con antígeno de superficie del virus de la hepatitis B negativo; la serología para los virus de la hepatitis C y de inmunodeficiencia adquirida, el lúes, la toxoplasmosis, el virus del herpes simple y el citomegalovirus era negativa. En el estudio inmunológico destacaban anticuerpos antinucleares (ANA) positivos (1/80); los anticuerpos citoplasmáticos anti-neutrófilos, anti-ENAS, anti-ácido desoxirribonucleico, anticentrómero, la proteína C reactiva, el factor reumatoide, los anticuerpos anti-SCL-70, los anticuerpos anti-Ro (SS-A), anti-La, anti Sm, anti-Jo-1 y anti-Ku, fueron negativos. En los marcadores tumorales se objetivaba una elevación de Ca 12,5 (4120 U/ml), Ca 15,3 (641,9 U/ml), beta-2-microglobulina (3,84 mg/l), ENS (24,1 μ g/l), y eran normales el Ca 19,9 (9,1 U/ml), Ca 72,4 (1,2 U/ml), antígeno carcinoembrionario (3,13 μ g/l) y la alfafetoproteína (0,5 U/l). Fueron normales los valores de tiroxina libre (1,2 ng/%) y hormona tirotrópica (2,03 μ U/ml). El sistemático y sedimento de orina fueron normales.

Se realizaron una biopsia cutánea (figs. 1 y 2), compatible con DM, y una punción-aspiración con aguja fina del ganglio pélvico, compatible con carcinoma.

Se realizó una laparotomía exploratoria que objetivó una carcinomatosis peritoneal y una pelvis congelada, por lo que se realizó una biopsia tumoral y una omentectomía; la histopatología definitiva (fig. 3) se informó de carcinoma de ovario sólido pobre-

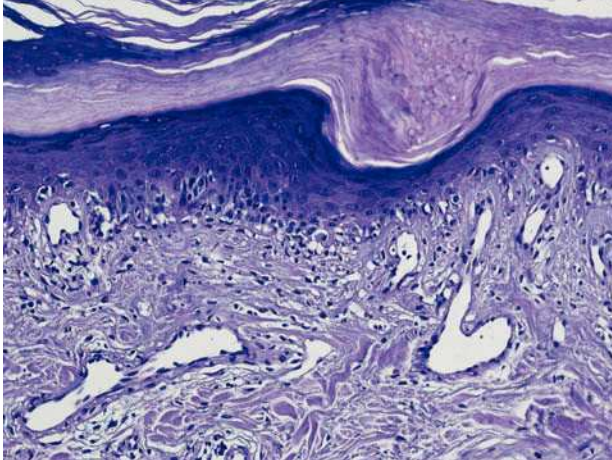


Figura 1. Epidermis y dermis: hiperqueratosis e infiltrado inflamatorio en membrana basal (HE, $\times 10$)

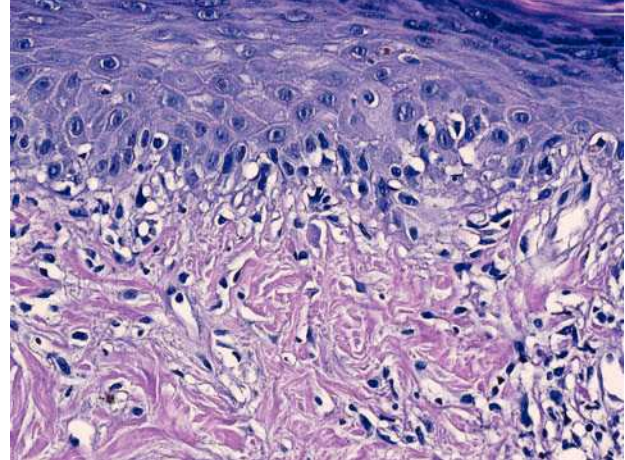


Figura 2. Dermis: infiltrado inflamatorio y algún cuerpo coloide (HE, $\times 20$)

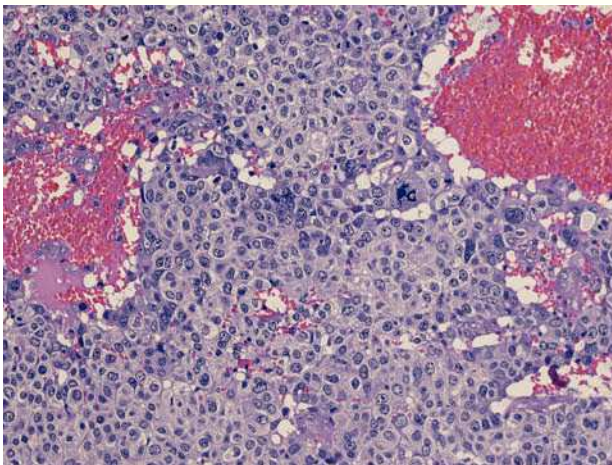


Figura 3. Ovario: carcinoma sólido pobremente diferenciado de alto grado histológico (HE, $\times 20$)

mente diferenciado de alto grado histológico de malignidad, con zonas de patrón de células claras y áreas papilares y múltiples implantes tumorales en el epiplón.

DISCUSIÓN

Se han publicado diversos síndromes paraneoplásicos relacionados con los tumores ginecológicos y mamarios: los neurológicos, como la degeneración cerebelar por anticuerpos anti-Yo (PCA-1) contra las células de Purkinje, la ataxia cerebelosa y opsoclo-

nus-mioclónus por anticuerpos anti-Ri (ANNA-2) contra los núcleos neuronales, el síndrome de *stiff-man* y encefalomiелitis por anticuerpos anti-amifisina contra las vesículas sinápticas, la encefalitis límbica, la polineuropatía periférica, la esclerosis lateral amiotrófica y la retinopatía; reumatológicos, como la fascitis plantar y el síndrome poliartrítico; metabólicos, como la hipercalcemia por hiperparatiroidismo, el síndrome de Cushing por secreción ectópica de hormona adenocorticotropa, el síndrome nefrótico y la glomerulonefritis membranosa; y los mucocutáneos, como la DM, el penfigoide y las alteraciones orofaríngeas²⁻¹².

La DM cursa con inflamación muscular (polimiositis) y manifestaciones cutáneas. La sintomatología es de debilidad y dolor muscular generalizado, de predominio proximal en las extremidades y lesiones cutáneas características en las regiones malares, periorbitarias y superior del cuello, fundamentalmente. En nuestra paciente se observaron lesiones pruriginosas eritematosas y violáceas, con eritema periorbicular, no sobreelevadas y generalizadas en los brazos, los muslos, los glúteos y la raíz de la espalda, y papulosas descamativas en cara extensora de los dedos de ambas manos.

Aunque la creatinina resulta un marcador muy sensible, ya que su elevación está presente en el 90% de los casos, este dato no se objetivó en nuestro caso. Otros autores han señalado este hecho como un factor de mal pronóstico¹³.

Con frecuencia, el electromiograma presenta un patrón miopático.

El diagnóstico de confirmación se realiza mediante biopsia. En la biopsia muscular se describe necrosis de las células musculares y presencia de infiltrado perifascicular y perivascular. En la biopsia cutánea, tal como se informó en el caso que presentamos, se observan lesiones dérmicas características: en la epidermis, discreta hiperqueratosis ortoqueratósica y compacta, ligera acantosis y leve degeneración hidrópica de la basal, con presencia de algunos cuerpos coloides; en la dermis superficial, capilares dilatados y moderado infiltrado inflamatorio crónico perivascular, junto con algunos melanófagos dispersos, secundarios a la incontinencia pigmentaria, y algunos neutrófilos dispersos fragmentados, y en la dermis media, degeneración basófila del colágeno.

La relación entre DM y cáncer se ha descrito en diferentes estudios retrospectivos¹⁴⁻¹⁸. Hill et al¹⁸ estiman que la incidencia de cáncer en pacientes con DM se encuentra entre el 15 y el 30%. Los tumores malignos asociados con más frecuencia a DM son los mamarios, ováricos, gastrointestinales, broncopulmonares y linfomas, y se han publicado muy pocos casos de cánceres de vías biliares¹⁹.

En nuestra paciente se sospechó afección neoplásica maligna ovárica por el hallazgo en la tomografía de masas anexiales de hasta 5,5 cm en la fosa ilíaca derecha, y por el ascenso de los marcadores tumorales (Ca 12,5: 4.120 U/ml, entre otros). La sospecha fue mayor aún por la presencia, en la exploración y la ecografía ginecológicas, de ambas gónadas aumentadas de tamaño hasta 5 cm, de ecogenicidad mixta aunque de predominio sólido, con mapa color positivo y vasos de baja resistencia.

Lamentablemente, en la laparotomía exploradora se observó la irresecabilidad del tumor y sólo pudo realizarse una biopsia que confirmó el diagnóstico de carcinoma de ovario sólido pobremente diferenciado de alto grado histológico de malignidad, con zonas de patrón de células claras y áreas papilares, y múltiples implantes tumorales en el epiplón.

En las pacientes con DM, sobre todo después de los 50 años, debe investigarse la existencia de un tumor maligno subyacente y realizarse un seguimiento periódico. Las recomendaciones son variables,

desde la anamnesis y la exploración física exhaustivas exclusivamente hasta la realización de pruebas de imagen y maniobras invasivas rutinarias¹⁸.

La asociación temporal entre DM y cáncer puede ser de gran utilidad. Frecuentemente, como sucedió en nuestro caso, el diagnóstico de la DM precede al del cáncer en varios meses e incluso hasta en 5 años; en ocasiones, sin embargo, puede cursar simultáneamente o incluso presentarse meses o años después^{14,16,17}. Se han descrito casos de mejoría clínica del síndrome paraneoplásico tras la respuesta favorable al tratamiento oncológico, así como de exacerbación de la sintomatología de la DM coincidiendo con la recurrencia o la progresión tumoral²⁰.

El tratamiento de la DM paraneoplásica incluye la administración de corticoides a dosis de 1 a 2 mg/kg/día, disminuyendo la dosis conforme mejoran los síntomas, además del control de la enfermedad tumoral de base.

La supervivencia a los 5 años de las pacientes con diagnóstico de DM oscila, en general, entre el 79 y el 57%. Sin embargo, la supervivencia a los 2 años de las pacientes con DM asociada a cáncer es del 25%²¹.

Se han descrito diversos factores de peor pronóstico en caso de DM, aunque con resultados poco concluyentes, como exacerbación de una neumonitis intersticial, necrosis cutánea, aumento de la velocidad de sedimentación glomerular > 40 mm en la primera hora y, como sucedía este caso, concentraciones séricas bajas de creatinina¹³.

Para un diagnóstico y una predicción mejores del pronóstico de la enfermedad, como en otros síndromes paraneoplásicos, es de interés y utilidad la determinación de autoanticuerpos relacionados con esta afección. En nuestra paciente sólo se observó una positividad de los ANA: 1/80.

CONCLUSIÓN

La DM es un síndrome infrecuente descrito como manifestación paraneoplásica asociada a diferentes tumores malignos, como los cánceres ováricos; por ello, cuando se diagnostica debe investigarse una afección maligna subyacente.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ben-Zvi N, Shani A, Ben-Baruch G, Agmon-Levin N, Sthoeger Z, Huszar M, et al. Dermatomyositis following the diagnosis of ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer*. 2005;15:1124-6.
2. Santillan A, Bristow RE. Paraneoplastic cerebellar degeneration in a woman with ovarian cancer. *Nat Clin Pract Oncol*. 2006;3:108-12.
3. Dorn C, Knobloch C, Kupka M, Morakkabati-Spitz N, Schmolting J. Paraneoplastic neurological syndrome: patient with anti-Yo antibody and breast cancer: a case report. *Arch Gynecol Obstet*. 2003;269:62-5.
4. Bloch MH, Hwang WC, Baehring JM, Chambers SK. Paraneoplastic limbic encephalitis: ovarian cancer presenting as an amnesic syndrome. *Obstet Gynecol*. 2004;104:1174-7.
5. Ivanaj A, Pautier P, Rixe O, Duvillard P, Dubard T. Peripheral neuropathy in association with an ovarian dysgerminoma. *Gynecol Oncol*. 2003;89:168-70.
6. Giannakopoulos ChK, Kyriakidou GK, Toufexi GE. Palmar fasciitis and polyarthritis associated with secondary ovarian carcinoma. Case report. *Eur J Gynaecol Oncol*. 2005;26:339-41.
7. Suwaki N, Masuyama H, Mizutani Y, Kodama J, Hiramatsu Y. Parathyroid hormone-related protein as a potential tumour marker: a case report of ovarian clear cell carcinoma. *J Obstet Gynaecol Res*. 2006;32:94-8.
8. Pelte MF, Schwaller J, Cerrato C, Meier CA. Proopiomelanocortin expression in a metastatic breast carcinoma with ectopic ACTH secretion. *Breast J*. 2004;10:350-4.
9. Kim YT, Rha SY, Shim CY, Sohn JH, Kim C, Yu NC, et al. A case of paraneoplastic nephrotic syndrome in a patient with ovarian carcinoma. *Yonsei Med J*. 2003;44:539-43.
10. Meydanli MM, Erguvan R, Altinok MT, Ataoglu O, Kafkasli A. Rare case of neuroendocrine small cell carcinoma of the endometrium with paraneoplastic membranous glomerulonephritis. *Tumori*. 2003;89:213-7.
11. Just T, Bombor I, Pau HW, Klautke G, Fietkau R. Paraneoplastic changes of oropharyngeal mucosa in breast cancer. *Strahlenther Onkol*. 2006;182:112-5.
12. Niimi Y, Kawana S, Hashimoto T, Kusunoki T. J. Paraneoplastic pemphigus associated with uterine carcinoma. *Am Acad Dermatol*. 2003;48 Suppl 5:S69-72.
13. Wakata N, Kurihara T, Saito E, Kinoshita M. Polymyositis and dermatomyositis associated with malignancy: a 30-year retrospective study. *Intern J Dermatol*. 2002;41:729-34.
14. Sigurgeirsson B, Lindelof B, Edhag O, Allander E. Risk of cancer in patients with dermatomyositis or polymyositis. A population-based study. *N Engl J Med*. 1992;326:363-7.
15. Chow WH, Gridley G, Møller M, McLaughlin K, Olsen JH, Fraumeni JF Jr. Cancer risk following polymyositis and dermatomyositis: a nationwide cohort study in Denmark. *Cancer Causes Control*. 1995;6:9-13.
16. Zantos D, Zhang Y, Felson D. The overall and temporal association of cancer with polymyositis and dermatomyositis. *J Rheumatol*. 1994;21:1855-9.
17. Ario A, Pukkala E, Isomaki H. Elevated cancer incidence in patients with dermatomyositis: a population based study. *J Rheumatol*. 1995;22:1300-3.
18. Hill CL, Zhang Y, Sigurgeirsson B, Pukkala E, Møller M, Ario A, et al. Frequency of specific cancer types in dermatomyositis and polymyositis: a population-based study. *Lancet*. 2001;357:96-100.
19. Martínez E, Sánchez A, García AM, Dueñas R, Lozano AM. Dermatomiositis en el diagnóstico del cáncer: carcinoma de mama y de vesícula biliar. *Oncología*. 2005;28:193-6.
20. Goyal S, Noursari HC. Paraneoplastic amyopathic dermatomyositis associated with breast cancer recurrence. *J Am Acad Dermatol*. 1999;41:874-5.
21. Basset-Seguin N, Roujeau JC, Gherardi R, Guillaume JC, Revuz J, Touraine R. Prognostic factors and predictive signs of malignancy in adult dermatomyositis. A study of 32 cases. *Arch Dermatol*. 1990;126:633-7.