

Síndrome paraneoplásico en un cáncer de mama

M. Fernández Hernández^a, I. Zamanillo Rojo^b y R. González Peredo^c

^aResidente 3 Medicina Familiar y Comunitaria. Centro de Salud Palacio de Segovia. Área 7. Madrid.

^bResidente 3 Medicina Familiar y Comunitaria. Centro de Salud Calesas. Área 11. Madrid.

^cResidente 3 Medicina Familiar y Comunitaria. Centro de Salud Zapatón. Torrelavega. Santander.

La dermatomiositis es una miopatía inflamatoria con afectación cutánea que se puede presentar de manera aislada, como un síndrome paraneoplásico (asociada a diferentes tipos de neoplasias) o asociada a conectivopatías. La etiología no está clara y tampoco hay estudios concluyentes en el momento actual de la asociación entre dermatomiositis y cáncer.

El síndrome paraneoplásico puede aparecer antes, al mismo tiempo o después de la neoplasia, siendo la relación temporal entre ambas enfermedades difícil de establecer por el pequeño número de casos de los estudios.

Presentamos en este artículo un caso de dermatomiositis paraneoplásica. El tumor con el que se relacionaba fue un cáncer de mama cuya presentación coincidió en el tiempo con la dermatomiositis (el diagnóstico se realizó dos meses después de la aparición de la dermatomiositis). El diagnóstico de la neoplasia no se hubiese podido llevar a cabo de no tener un protocolo adecuado para el estudio de la dermatomiositis.

Palabras clave: paraneoplásico, dermatomiositis, miositis.

Dermatomyositis is an inflammatory myopathy with skin involvement that can occur in an isolated way as a paraneoplastic syndrome (associated to different types of neoplasms) or associated to connective tissue diseases. Its etiology is not clear and there are no conclusive studies at present on the association between dermatomyositis and cancer.

The paraneoplastic syndrome may appear before, at the same time, or after the neoplasm, the temporal relationship between both diseases being difficult to establish due to the small number of cases in the studies.

In this article, we present a case of paraneoplastic dermatomyositis. The tumor it was related to was a breast cancer whose presentation coincided in time with the dermatomyositis (the diagnosis was made 2 months after the appearance of dermatomyositis). The diagnosis of the neoplasm could not be done as there was no adequate protocol for the study of dermatomyositis.

Key words: paraneoplastic, dermatomyositis, myositis.

INTRODUCCIÓN

La dermatomiositis es una miopatía inflamatoria que se caracteriza por la coexistencia de una miositis no supurativa con alteraciones cutáneas que pueden preceder en dos años a las musculares, aunque parecen existir casos sin afectación muscular: dermatomiositis amiopática^{1,2}. Es más frecuente en mujeres y la edad media de presentación alrededor de los 50 años. Puede comenzar junto a una conectivopatía, generalmente en mujeres más jóvenes o asociada a malignidad, con una edad media de inicio clínico de 55-60 años.

Correspondencia: M. Fernández Hernández.

C/ Campogiro 5, 1º K.

39011. Santander. Cantabria.

Correo electrónico: martafhdez@hotmail.com

Recibido el 28-04-05; aceptado para su publicación el 24-11-05.

CASO CLÍNICO

Se trata de una paciente de 70 años con antecedentes personales de poliomielitis, en tratamiento con antiinflamatorios no esteroideos (AINE) para los dolores articulares. Acudió a urgencias por presentar desde hacía dos meses lesiones cutáneas, inicialmente en cara y posteriormente en la extremidad superior derecha a nivel de los codos (más en el derecho), antebrazo, espalda y rodillas (zona de extensión), que empeoraban con el sol, así como por una sensación de debilidad en extremidades inferiores y superiores, y en las cinturas escapular y pelviana.

En la anamnesis por aparatos destaca astenia, sin anorexia ni pérdida de peso. A la inspección destacan livedo reticularis; lesiones eritematoescamosas en zona nasal, supraciliar (fig. 1), codos y en extremidad superior derecha (fig. 2) que se irradia hacia el antebrazo; pápulas violáceas en el dorso de la mano, en los nudillos y en falanges proximales (fig. 3); eritema periungueal (fig. 4), y lesiones en zonas fotoexpuestas (fig. 2).



Figura 1. Dermatomiositis con lesiones eritematoescamosas en la cara.



Figura 3. Dermatomiositis con pápulas violáceas en la mano.



Figura 2. Dermatomiositis con lesiones eritematoescamosas en el brazo.



Figura 4. Dermatomiositis con eritema periungueal.

En la exploración física hay disminución de fuerza cervical (III-IV/V) y en extremidades superiores parte proximal (III-IV/V).

Con esta sintomatología se decidió ingresar a la paciente para estudio. Se le realizaron las siguientes pruebas complementarias: hemograma, bioquímica, marcadores tumorales, orina elemental y sedimento, radiografía de tórax, enema opaco, eco abdominal, hormonas tiroideas y hemorragia oculta en heces, que fueron normales. También se realizan otras pruebas: electromiograma (patrón miopático con actividad espontánea de denervación de intensidad moderada con predominio en extremidades superiores), resonancia magnética nuclear que fue informada como atrofia muscular avanzada generalizada en el muslo izquierdo, y cambios de tipo inflamatorio (enfermedad activa) en músculos deltoides, infraespinoso, musculatura glútea y la totalidad de los grupos musculares del muslo derecho. Dichos cambios inflamatorios son más acusados en los aductores y en el deltoides del lado derecho; en la gammagrafía de Tc 99 se encontró desestructuración en la columna vertebral lumbar, con un foco hiper captador en la porción derecha de últimas vértebras lumbares y de

la cadera derecha en relación con la izquierda, relacionado con patología osteoarticular a ese nivel; también se efectuó una exploración ginecológica que fue normal y una ecografía mamaria en la que se halló nódulo de 12 mm de bordes mal definidos en el cuadrante superoexterno de la mama izquierda sugerente de malignidad y adenopatías, probablemente metastásicas, en la región axilar izquierda. La punción-aspiración del nódulo informó de celularidad compatible con carcinoma ductal infiltrante de mama y en el estudio inmunohistoquímico, siendo negativos los receptores de estrógeno y progesterona y positivos C-erb B2, catepsina D (estromal y epitelial), P-53, BCL-2 y Ki-67. No se realizó estudio anatomopatológico de las lesiones cutáneas ni del músculo por cumplirse ya tres criterios diagnósticos más el exantema (fig. 2).

Con estos resultados se diagnosticó a la paciente de dermatomiositis asociada a carcinoma ductal infiltrante de mama.

Se sometió a la paciente a tratamiento para la dermatomiositis con inmunoglobulinas (25 g/d durante 5 días). La neoplasia de mama, con estadiaje IIa (T1N1M0) localmente avanzado (lesión primaria pequeña de mama y extensa

Tabla 1. Criterios diagnósticos de Bohan y Peter

1. Debilidad simétrica de los músculos de la cintura pelviana y flexores del cuello que progresa en semanas o meses con/sin afección de la musculatura respiratoria o disfagia
2. Evidencia en la biopsia muscular de necrosis, fagocitosis y regeneración de las fibras musculares, atrofia de distribución perifascicular, con variación en el tamaño de las fibras musculares y un exudado inflamatorio, a menudo perivascular
3. Elevación sérica de enzimas musculoesqueléticas, en particular de la CK y a menudo de la aldolasa, AST, ALT y LDH
4. Patrón electromiográfico de carácter miopático
5. Manifestaciones cutáneas propias de la dermatomiositis
 - Enfermedad definida: tres criterios + exantema
 - Enfermedad probable: dos criterios + exantema
 - Enfermedad posible: un criterio + exantema

CK: creatinincinasa; AST: aspartato-amino-transferasa; ALT: alanin-amino-transferasa; LDH: deshidrogenasa láctica.

afectación axilar), se comenzó con quimioterapia neoadyuvante (con 5-FU, ciclofosfamida y adriamicina) y posteriormente cirugía.

El seguimiento a largo plazo no fue posible por traslado de la paciente a otra comunidad autónoma.

DISCUSIÓN

La paciente presenta muchas de las manifestaciones clínicas propias de la dermatomiositis: signo de Gottron, placas eritematosas en nudillos y zona de extensión de codos, eritema heliotropo, eritema periungueal, eritema violáceo en distintas localizaciones y debilidad muscular proximal insidiosa simétrica, todos ellos reflejados en los criterios diagnósticos de Bohan y Peter³ (tabla 1). En este caso la dermatomiositis se presentó como síndrome paraneoplásico que permitió, tras su estudio, el diagnóstico de una neoplasia de mama.

Los cambios histopatológicos cutáneos son variables. Unas veces son sutiles, apreciándose un infiltrado perivascular superficial parcheado de linfocitos, asociado a edema variable y cambios mucinosos en la dermis superficial. Más frecuentemente existen las características de un patrón de reacción tisular que consta de cambios vacuolares en la capa basal. Los cuerpos de Civatte (masas eosinófilas globulares homogéneas en zona de la membrana basal) están presentes sólo de forma ocasional. A veces hay algunos neutrófilos en el infiltrado, particularmente en aquellos casos con material fibrinoide en la dermis papilar y alrededor de los vasos superficiales. La neutrofilia dérmica difusa es un hallazgo raro. Estos aspectos son indistinguibles

del lupus eritematoso agudo. Los hallazgos frecuentes incluyen vesiculación subepidérmica, paniculitis lobular y calcificación distrófica⁴. Por todo esto y por cumplir ya los criterios diagnósticos no se consideró necesaria la toma de biopsia cutánea ni muscular.

Aunque la asociación entre dermatomiositis y cáncer se sugirió por primera vez en 1916⁵ todavía no se conoce la magnitud de tal asociación. La incidencia de dermatomiositis asociada a cáncer en adultos varía del 6% al 60%⁵⁻⁸ según los diferentes estudios.

El curso de la dermatomiositis asociada a neoplasia es variable, pudiendo manifestarse antes, al mismo tiempo o tras el diagnóstico de la neoplasia (dándose estas variantes a partes iguales según Callen⁹). La relación temporal entre ambas enfermedades es difícil de establecer por el pequeño número de casos de los estudios.

Se observa un aumento de la incidencia en el diagnóstico de cáncer en los años posteriores al diagnóstico con una variación en la duración de este período según los distintos autores: en los primeros 5 años tras el diagnóstico de la miositis¹⁰ (en el estudio de la población escandinava se asociaba a cáncer en un 15% en el caso de la dermatomiositis y a un 9% en el caso de la polimiositis⁵), en el estudio danés se sugiere que el riesgo es mayor durante el primer año tras el diagnóstico y vuelve a niveles normales a los tres años¹¹, por el contrario otros estudios observaron que el riesgo se incrementa durante los tres primeros años tras el diagnóstico¹², y en otros en los dos primeros años⁸. Aunque todos coinciden en señalar que la asociación a neoplasia es mayor en el caso de la dermatomiositis que en el de la polimiositis y que la asociación a dermatomiositis indica mal pronóstico, produciéndose la muerte del paciente en la mayoría de los casos por diseminación metastásica de la neoplasia.

La edad de presentación de la dermatomiositis asociada a cáncer es cercana a los 60 años, que es una edad media de presentación mayor que la de la forma idiopática⁵.

La forma asociada a cáncer no presenta manifestaciones clínicas distintas a la forma idiopática, aunque parece presentarse asociada a alteraciones analíticas (aumento de la velocidad de sedimentación globular y de la creatinina fosfoquinasa), lesiones necróticas cutáneas y en mayores de 40 años⁷. En esta forma de presentación las manifestaciones cutáneas y de miositis responden peor al tratamiento con corticoides sistémicos, por eso en nuestra paciente se optó por tratamiento con inmunoglobulinas. En algunos casos bien documentados el tratamiento definitivo de la neoplasia ha llevado a la resolución de la dermatomiositis, y la re-

Tabla 2. Relación de casos de cáncer asociados a dermatomiositis

	Cánceres de mama asociados a DM (%)	Cánceres totales asociados a DM (%)	Total casos DM
Estudio escandinavo ¹⁴	12	115	198
Estudio australiano ¹²	4	36	85
Revisión asiática ¹⁵	9	229	
Estudio en tunecina ¹⁵	7	20	130
Revisión Mebazâa et al ¹⁵	83	759	

DM: dermatomiositis.

currencia del tumor ha sido asociada con la reaparición de la dermatomiositis¹³.

Los tumores más frecuentemente asociados a la dermatomiositis son ovario y cérvix en mujeres y gástrico y de pulmón en hombres, otras neoplasias asociadas son la colorrectal, pancreáticas y linfomas no Hodgkin. En el caso del cáncer de mama se ha visto una variabilidad según las distintas series. Así en la revisión escandinava de Hill et al vieron 12 casos de cáncer de mama respecto a un total de 115 casos de cáncer asociados a dermatomiositis¹⁴. En un estudio realizado en la población australiana se vieron 4 casos de cáncer de mama de un total de 36 casos de cáncer asociados a dermatomiositis¹². En una revisión hecha por Mebazâa et al de datos asiáticos encontraron 9 casos de cáncer de mama de entre 229 cánceres asociados a dermatomiositis y en otra revisión bibliográfica 83 casos de cáncer de mama de entre 759 cánceres asociados a dermatomiositis¹⁵ (tabla 2).

Según estos hallazgos se han de hacer búsquedas activas de neoplasias empleando: tomografía axial computarizada (TAC) de tórax, hemorragia oculta en heces, ecografía o TAC abdominal y pruebas ginecológicas^{8,14}, y algunos van más allá sugiriendo la realización de colonoscopia, mamografía, tránsito gastrointestinal con bario y pielografía intravenosa¹⁶.

BIBLIOGRAFÍA

1. Rockerbie NR, Woo TY, Callen JP, et al. Cutaneous changes of dermatomiositis precede muscle weakness. *J Am Acad Dermatol.* 1989;4:629-32.
2. Euwer RL, Subtheimer RD. Amyopathic dermatomyositis (dermatomyositis sine myositis). *J Am Acad Dermatol.* 1991;24:959-66.
3. Bohan A, Peter J. Polymyositis and dermatomyositis. *N Engl J Med.* 1975;292:344-7.
4. Janis JF, Winkelmann RK. Histopathology of the skin in dermatomyositis. *Arch Dermatol.* 1971;103:120-35.
5. Sigurgeirsson B, Lindelof B, Edhag O, et al. Risk of cancer in patients with dermatomyositis or polymyositis. *N Engl J Med.* 1992;326:363-7.
6. Callen JP. Relation between dermatomyositis and polymyositis and cancer. *Lancet.* 2001;357:85-6.
7. Whitmore SE, Rosenshein NB, Provost TT. Ovarian cancer in patients with dermatomyositis. *Medicine.* 1994;73:153-60.
8. Stockton D, Doherty VR, Brewster DH. Risk of cancer in patients with dermatomyositis or polymyositis, and follow-up implications: a scottish population-based cohort study. *Br J Cancer.* 2001;85:41-5.
9. Callen JP. Dermatomyositis and malignancy. *Clin Rheum Dis.* 1982;8:369-81.
10. Zantos D, Zhang Y, Felson D. The overall and temporal association of cancer with polymyositis and dermatomyositis. *J Rheumatol.* 1994;21:1855-9.
11. Ario A, Pukkala E, Isomaki. Elevated cancer incidence in patients with dermatomyositis: a population based study. *J Rheumatol.* 1995;22:1300-3.
12. Buchbinder R, Forbes A, Hall S, et al. Incidence of malignant disease in biopsy-proven inflammatory myopathy. *Ann Intern Med.* 2001;134:1087-95.
13. Callen JP. Dermatomyositis and malignancy. *Clin Dermatol.* 1993;11:161.
14. Hill CL, Zhang Y, Sigurgeirsson B, et al. Frequency of specific cancer types in dermatomyositis and polymyositis: a population based study. *Lancet.* 2001;357:96-100.
15. Mebazâa A, Boussen H, Nouria R, et al. Dermatomyositis and malignancy in Tunisia: A multicenter national retrospective study of 20 cases. *J Am Acad Dermatol.* 2003;48:530-4.
16. Callen JP. When and how should the patient with dermatomyositis or amyopathic dermatomyositis be assessed for possible cancer? *Arch Dermatol.* 2002;138:969-71.