



## CASO CLÍNICO

# Necrosis isquémica digital asociada a cáncer de ovario. Caso clínico

Mariana Ortiz-Reyes<sup>a</sup>, Ana Isabel Espinosa-Martínez<sup>a,\*</sup>, Dinnaru González-Tolosa<sup>a</sup>, Erik Efraín Sosa-Durán<sup>a,b</sup>, Francisco Mario García-Rodríguez<sup>a,b</sup>, Onésimo Zaldivar-Reyna<sup>c</sup> y Carlos Mancera-Steiner<sup>b</sup>

<sup>a</sup>Facultad Mexicana de Medicina, Universidad La Salle, México D.F., México

<sup>b</sup>Unidad de Oncología, Hospital Juárez de México, México D.F., México

<sup>c</sup>Unidad de Angiología y Cirugía Vasculár, Hospital Juárez de México, México D.F., México

### PALABRAS CLAVE

Síndrome paraneoplásico;  
Síndrome de Raynaud;  
Cáncer de ovario;  
México.

**Resumen** Las manifestaciones clínicas no relacionadas a la invasión local o compresión por un tumor maligno, han sido ampliamente descritas en la literatura como síndromes paraneoplásicos; la prevalencia de todos los tipos existentes de paraneoplasias, incluyendo la reumatológica es del 8%. La isquemia digital asociada a las neoplasias malignas es un fenómeno inusual que puede ser originada por una vasculitis periférica como el síndrome de Raynaud, el cual está caracterizado por aparición espontánea y rápida progresión de isquemia o necrosis digital, en pacientes mayores de 50 años con poca respuesta al tratamiento y posible mejoría al tratar la neoplasia maligna. El objetivo de presentar este caso es revisar el estado actual del manejo en la literatura médica.

Se presenta el caso de una mujer de 51 años de edad, multipara, posmenopáusica que acude con sintomatología abdominal inespecífica, sangrado transvaginal y aumento del perímetro abdominal asociado a isquemia bilateral del dedo índice, que progresó rápidamente a necrosis. Sus estudios revelaron Ca-125 en 3,160 U/mL, ascitis y tumor de ovario bilateral, por lo cual se llevó a laparotomía con estudio transoperatorio, encontrando ambos ovarios tumorados y carcinomatosis no citorreducible.

El síndrome de Raynaud asociado a cáncer de ovario está brevemente descrito en la literatura médica y debe considerarse el diagnóstico en pacientes con ciertas características, su manejo es difícil y de pobre respuesta.

### KEYWORDS

Paraneoplastic syndrome; Raynaud's phenomenon; Ovarian

### Digital ischemic necrosis associated with ovarian cancer. Case report

**Abstract** The clinical manifestations that are not related to the local invasion or compression of a malignant tumor have been widely described in the literature as paraneoplastic syndromes;

\* Autor para correspondencia: Facultad Mexicana de Medicina, Universidad La Salle. Fuentes N° 17, Colonia Tlalpan Centro, Delegación Tlalpan, C.P. 14000, México D.F., México. Teléfono: (045) 2224021992. Correo electrónico: anaisabel.em1929@gmail.com (Ana Isabel Espinosa-Martínez).

cancer; Mexico.

the prevalence of all the existent paraneoplastic syndromes including the rheumatologic ones is 8%. Digital ischemia associated with malignant neoplasms is an unusual phenomenon and it can be originated by a peripheral vasculitis such as Raynaud's syndrome, which is characterized by sudden onset and rapid progression of ischemia or digital necrosis in patients older than 50 years old with poor response to treatment and amelioration after treating the malign neoplasm. The objective of presenting this case is to review the actual management in the literature.

We report the case of a 51-year-old multipara postmenopausal woman who presented nonspecific abdominal symptoms, vaginal bleeding and abdominal swelling associated with bilateral ischemia of the index fingers with rapid progression to necrosis. Her tests revealed Ca-125 of 3,160 U/mL, ascites and a bilateral ovarian tumor; therefore she was taken to a laparotomy with transoperative study that led to the diagnosis of ovarian cancer with unresectable peritoneal carcinomatosis.

The Raynaud's syndrome associated with ovarian cancer has been briefly described in the literature and it must be considered as a diagnosis in patients with certain characteristics, it has a difficult management and a poor response to treatment.

1665-9201 © 2014 Gaceta Mexicana de Oncología. Publicado por Masson Doyma México S.A. Todos los derechos reservados.

## Introducción

Desde 1865, fecha en que Armand Trousseau, médico francés, describió por primera vez la tromboflebitis *migrans*<sup>1</sup>, se tiene conocimiento de la existencia de diferentes síndromes inherentes al cáncer, que no están directamente relacionados con la invasión del tumor o su metástasis, a estos se les denominó síndromes paraneoplásicos. En la actualidad, alrededor del 8% de los pacientes que presenta algún tipo de cáncer manifiesta un síndrome paraneoplásico de alguno de los siguientes tipos: reumatológico, hematológico, neurológico, dermatológico o endocrinológico<sup>2</sup>.

La isquemia digital asociada a neoplasia fue reportada por primera vez en 1866 por Fagge y Payne Smith, quienes publicaron el caso de una mujer joven que presentó isquemia distal de los dedos acompañada de dolor y coloración azul; la necropsia reveló una tumoración que infiltraba el primer nervio dorsal del tronco simpático, por lo tanto se descartó como una verdadera paraneoplasia al ser una consecuencia directa de la enfermedad maligna<sup>1</sup>. Dieciocho años más tarde, O'Connor asoció la gangrena digital al cáncer de mama<sup>1,3,4</sup>. A partir de éstos y algunos otros reportes de caso en los que existía la asociación isquemia digital-neoplasia, se comenzó a investigar la patogénesis de este fenómeno como una paraneoplasia. Años más tarde, esta manifestación se relacionó con el fenómeno de Raynaud, descrito en 1862 por Maurice Raynaud<sup>1,5,6</sup>. Este fenómeno puede ser primario, cuando está causado por afección propia del tejido conectivo, o secundario a fármacos o neoplasias<sup>5,6</sup>. La importancia de conocer más acerca de esta presentación paraneoplásica radica en que en todo paciente que presente isquemia o necrosis distal de los dedos, que no tenga manifestaciones ni antecedentes de enfermedad reumatológica, se debe pensar en cáncer como una posible causa.

## Presentación del caso

Mujer de 51 años de edad, multipara posmenopáusica sin antecedentes de importancia, que acude con dolor abdominal

tipo cólico mal localizado de 5 meses de evolución y sangrado transvaginal anormal, a su ingreso presenta dolor tipo ardoroso en el dedo índice de ambas manos que progresó rápidamente a necrosis (fig. 1), así como isquemia en ambos pies (fig. 2). A la exploración física se encontró abdomen globoso secundario a ascitis y una masa anexial izquierda infraumbilical de aproximadamente 18 cm, móvil y dolorosa a la palpación profunda. El ultrasonido pélvico reveló una masa pélvico-abdominal con áreas sólidas y quísticas en su interior y líquido libre en el abdomen. Durante la laparotomía exploratoria se observó una tumoración de 20 x 20 cm (fig. 3), dependiente de anexo izquierdo y una tumoración de 8 x 4 cm, adjunta a anexo derecho, así como 3 L de ascitis, implantes mayores de 2 cm en pelvis, abdomen y omento que no permitieron la citorreducción. Se le realizó una ooforectomía bilateral, en el posquirúrgico la necrosis isquémica digital se limitó a la primera falange y remitió la isquemia en ambos pies.

## Discusión

El fenómeno de Raynaud es un fenómeno paroxístico que consta de 3 fases: isquémica, caracterizada por vasoconstricción de las arterias y arteriolas digitales y *shunts* arteriovenosos; hiperémica, que consiste en el retorno espontáneo del flujo normal y que se presenta como una coloración roja de las manos, y la regresión o retorno completo a la normalidad<sup>5,6</sup>. La presentación clínica del fenómeno de Raynaud primario, se relaciona con la exposición al frío o estrés y se caracteriza por su presentación en mujeres jóvenes, sin evolución a necrosis y con respuesta al tratamiento convencional (calcio antagonistas, antagonistas de alfa-adrenorreceptores, prostaglandinas, antagonistas del receptor de endotelina, inhibidores de la fosfodiesterasa, inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina)<sup>6</sup>; cuando exista una presentación diferente: en personas mayores de 50 años y sin antecedentes personales ni familiares de enfermedad reumatológica, de inicio súbito, evolución rápida a necrosis y falta de respuesta al tratamiento, es importante descartar



Figura 1 A), B) Se muestra la evolución de isquemia a necrosis en ambos dedos índices.

una neoplasia, ya que se puede tratar de la primera manifestación de un cáncer oculto<sup>3,5,7,8</sup>. Por otro lado, cuando se presente en personas con diagnóstico confirmado de cáncer es importante iniciar el tratamiento contra la enfermedad maligna lo más pronto posible, pues es la única manera de lograr mejoría o limitación de la paraneoplasia<sup>1,3,4,5,9</sup>.

El fenómeno de Raynaud paraneoplásico es una manifestación rara que se presenta generalmente en etapas avanzadas de diferentes tipos de cáncer, entre los que se encuentran: pulmón, ovario, mama, linfomas, leucemia y mieloma múltiple<sup>1,3,7,10</sup>. Hablando específicamente de cáncer de ovario, se encuentran pocos casos reportados; en la búsqueda bibliográfica realizada a través de PubMed por medio de los términos “Digital ischemia AND ovarian cancer” y “Raynaud’s phenomenon AND ovarian cancer”, sólo aparece el reporte de 8 casos.

Las teorías propuestas para explicar los síndromes paraneoplásicos vasculares, incluyen un aumento en la producción de autoanticuerpos secundario a un incremento del *turnover* celular, así como la liberación de factores angiogénicos y citocinas que causan daño endotelial, incremento de la permeabilidad, inflamación y fibrosis vascular<sup>3,7</sup>. En la génesis del fenómeno de Raynaud primario o secundario, se propone la participación de diferentes mecanismos como hiperactividad de los adrenorreceptores alfa-2 en las células del músculo liso que aumenta la vasoconstricción, el incremento de la producción de endotelina-1 y la hiperactividad de la tirosin cinasa por las células endoteliales, así como la pérdida de fibras nerviosas que inervan los capilares y la consiguiente disminución en la producción de sustancias vasodilatadoras como neuropéptidos (sustancia P, neurocinina A, neuropéptido Y, péptido vasointestinal y el péptido relacionado con el gen de la calcitonina)<sup>5,6</sup>.

La realización de anticuerpos antinucleares y antígenos nucleares extractables tiene un uso limitado en el diagnóstico de fenómeno de Raynaud paraneoplásico, sin embargo su negatividad puede estar estrechamente relacionada a una neoplasia<sup>11</sup>. La capilaroscopia normal es útil para la confirmación del diagnóstico<sup>6</sup>. A pesar de la utilidad de estas pruebas, en los escenarios en los que no sea posible realizarlas, la presentación clínica característica de paraneoplasia o el diagnóstico previo de cáncer pueden ser suficientes para la toma de decisiones relacionadas con la búsqueda de neoplasia de base o las conductas terapéuticas encaminadas a tratar la enfermedad y por consiguiente, limitar la paraneoplasia.

Con lo anterior podemos determinar que la necrosis digital de la paciente del caso reportado es resultado de un fenómeno de Raynaud paraneoplásico, ya que la evolución entre el primer síntoma: dolor de tipo ardoroso y el establecimiento de la necrosis se llevó a cabo en un lapso de aproximadamente 12 días, no presentó respuesta al tratamiento, es mayor de 50 años y quizá lo más importante, al momento de la presentación de los síntomas existía una alta sospecha de cáncer de ovario. Además, el fenómeno se limitó posterior a la cirugía y el diagnóstico de adenocarcinoma de ovario fue confirmado mediante biopsia.

## Conclusión

La presentación de isquemia digital puede ser la manifestación paraneoplásica de un cáncer avanzado que sólo respondería al tratamiento de la enfermedad de base, por lo tanto ante cualquier sospecha clínica se deben hacer búsquedas exhaustivas de malignidad o bien iniciar tratamiento inmediato si existe un diagnóstico previo de cáncer.



**Figura 2** Se observa la isquemia bilateral en ambos pies.

### Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

### Financiamiento

Los autores no recibieron patrocinio para llevar a cabo este artículo.

### Referencias

1. Hawley P, Johnston A, Rankin J. Association between Digital Ischaemia and Malignant Disease. *Brit Med J* 1967;3:208-212.
2. Pelosof L, Gerber D. Paraneoplastic Syndromes: An Approach to Diagnosis and Treatment. *Mayo Clin Proc* 2010;85(9):838-854.
3. Ju Park H, Ranganathan P. Neoplastic and Paraneoplastic Vasculitis, Vasculopathy and Hypercoagulability. *Rheumatic Diseases Clinics of North America* 2011;37(4):593-606
4. Onitilo A, Demos-Bertrand J, Depke J, et al. Digital Ischemia as a Paraneoplastic Consequence of Squamous Cell Lung Carcinoma. *WMJ* 2012;111(3):138-141.
5. Bouzaiene H, Chemlali M, Triki A, et al. Syndrome De Raynaud Paraneoplastique: A Propos D'un Cas. *JDMS* 2013;3(6):01-03.



**Figura 3** Tumoración de 20 x 20 cm hallada durante la laparotomía exploratoria.

6. Gayraud M. Raynaud's phenomenon. *Joint Bone Spine* 2007;74:e1-e8.
7. Racanelli V, Prete M, Minoia C, et al. Rheumatic disorders as paraneoplastic syndromes. *Autoimmunity Reviews* 2008;7(5):352-358.
8. Rivero M, Noga A, Vila D, et al. Raynaud y síndrome paraneoplásico. *Revista Argentina de Reumatología* 2008;19(3):35-36.
9. Robati S, Madhavan RK, Gajjar K. Paraneoplastic vasculitis with digital necrosis: a rare presentation of advanced ovarian cancer. *Arch Gynecol Obstet* 2012;286:813-814.
10. Raimondo L, Cella C, Moretto R, et al. Digital Ischemia in Patients with Solid Tumors: A Case Report and Review of the Literature. *Journal of Cancer Therapy* 2011;2:281-284.
11. Rugiené R, Dadoniené J, Aleknavicius E, et al. Prevalence of paraneoplastic rheumatic syndromes and their antibody profile among patients with solid tumors. *Clin Rheumatol* 2011;30:373-380.
12. Pronk W, Baars J, De Jong P, et al. Paraneoplastic Raynaud's Phenomenon- Good Palliation After a Multidisciplinary Approach. *Journal of Pain and Symptom Management* 2010;39(4):779-783.
13. Solans-Laqué R, Bosch-Gil J, Pérez-Bocanegra C, et al. Paraneoplastic Vasculitis in Patients with Solid Tumors: Report of 15 Cases. *Journal of Rheumatology* 2008;35(2):294-304.