

Mujer de 43 años con síndrome paraneoplásico

Guadalupe Fabián San Miguel,* Sara Parraguirre-Martínez,** Víctor Hugo Córdova-Pluma*

Caso clínico

Mujer de 43 años de edad, con fecha de ingreso el 30/04/99 y egreso el 14/05/99.

Originaria y residente de México, D. F.; el nivel de estudios es de secundaria, profesora la religión católica, vive en unión libre y se dedica a las actividades del hogar, Sus hábitos higiénico dietéticos son deficientes, pero negó tabaquismo y alcoholismo, cuadro de inmunizaciones completo. Entre los antecedentes familiares patológicos destaca la abuela materna viva de 80 años de edad con "reumatismo". y de los antecedentes personales patológicos declaró sarampión en la infancia. Actualmente es estudiada en el Instituto Nacional de Cancerología para descartar probable tumor abdominal.

Antecedentes gineco-obstétricos: menarca, pubarca y telarca a los 11 años, ritmo 28X4; FUR: marzo de 1998, eumenorrea. Inicia vida sexual activa a los 19 años, tres parejas sexuales. G II, P I, C 0, A I (hace 16 años), FUP: hace 15 años, lactancia positiva. Método de planificación familiar: preservativo y anticonceptivos orales durante 14 años, suspendidos hace un año. Detección oportuna de cáncer cervicouterino, 45 días previos a su ingreso, con resultado negativo.

Inició su padecimiento con los siguientes síntomas y signos de dos meses de evolución:

1. Edema facial asociado a eritema malar.
2. Disfagia inicialmente a sólidos y progresando a líquidos, acompañada de odinofagia.

3. Debilidad generalizada, sobre todo a nivel de extremidades inferiores, acompañada de edema, mialgias y artralgias.
4. Edema de extremidades superiores de 45 días de evolución.
5. Fiebre de 45 días de evolución, sin predominio de horario y no cuantificada.
6. Úlceras orales y caída de cabello.

Exploración física de ingreso: TA: 130/90 mmHg, FC: 22X', T: 36oC, FR: 22X'.

Paciente con edema generalizado, duro y doloroso a la palpación, eritema en heliotropo y en alas de mariposa, cabello quebradizo y fácilmente desprendible, cavidad oral sin alteraciones, faringe hiperémica. Cuello y glándulas mamarias sin patología, presencia de soplo holosistólico mitral II/IV. Campos pulmonares sin patología. En abdomen se palpó un tumor de 28X22 cm a nivel de fosa ilíaca izquierda, flanco izquierdo, hipogastrio, hipocondrio derecho, de consistencia dura, fijo a planos profundos; en fondo de saco posterior se palpó el mismo tumor, en el tacto rectal se encontró desplazamiento de la pared anterior. Extremidades inferiores con edema duro, doloroso, disminución de la fuerza muscular 2/5 y disminución de los reflejos osteotendinosos.

Durante su estancia hospitalaria, del 1o. al 5 de mayo de 1999, la paciente evolucionó con presencia de tos frecuente no productiva y a la exploración física se auscultaron estertores subcrepitantes disminuidos. Se incrementó el ataque al estado general,

*Departamento de Medicina Interna, **Departamento de Anatomía Patológica

secreciones por vía oral, evidencia de dislalia, aumento del edema de miembros inferiores, así como de secreciones de vías respiratorias.

Su evolución (5 al 10 de mayo) con incremento en la disfagia, exacerbación del dolor muscular y presencia de insuficiencia respiratoria, sin disminución del edema.

El día 10 de mayo se incrementó la insuficiencia respiratoria, presentó taquicardia, cianosis y bradicardia, por lo que se apoyó con ventilación mecánica.

Presentó (11 al 13 de mayo) broncoespasmo que se acentuó (14 de mayo) y no respondió al empleo de broncodilatadores. Finalmente desarrolló bradicardia, fibrilación ventricular y paro cardiorespiratorio irreversible.

Resultado de los exámenes de laboratorio más relevantes

Cuadro I. Citometría hemática

Fecha	Leucocitos	Glóbulos rojos	Hb	VGM	Plaquetas
30/05/99	13,900	2.93 x 10 ³	8.7 g/dl	94	72,000
05/05/99	9,600	2.72 x 10 ³	8.6 g/dl	94	93,000

La diferencial del día cinco, mostró 91% de segmentados y 9% de linfocitos.

Cuadro II. Química sanguínea

Examen	Mayo						
	1	5	6	7	10	11	12
CPK	2076	570				415	267
Glucosa	115				309		118
BUN	16.6			15.5	18		19.3
Creatinina	0.48		0.48	0.42		0.91	0.48
Sodio		143	142	136		132	
Potasio		3.8	3.1	3.3		3.9	
Cloro		110	106	108		106	
BD					0.15		
BT					0.80		
TP					5.0		
Albumina					1.8		
ALT					24		
AST					28		
DHL					380		
ALP					125		
Amilasa				190			

Pruebas inmunológicas: Proteína C reactiva: 7.06, Factor Reumatoide: menor de 20, C3: 95, C4: 19, IgA: 364, IgG: 1940, IgM: 184, C3: 95, C4: 19, Anticuerpos antinucleares negativos.

Examen general de orina: sin alteraciones.

Depuración de creatinina: 28/04/99 con 16 ml/min.

Cuadro III. Gasometría arterial

	Mayo		
	1	10	14
pO2 mmHg	68.2	162.6	89
pCO2 mmHg	27.3	17.4	96
BE mmol/l	-2.8	-1.7	-2
HCO3 mmol/l	19.3	19.1	23
SO2 %	94.4	99.7	86
pH	7.46	7.59	7.29

Estudios de imagen

RX con ingesta de bario: se observó obstrucción a nivel de la porción proximal pasando a laringe y tráquea, observándose grupo basal medial del lóbulo inferior del lado derecho.

Tomografía helicoidal: se observa tumor bilobulado, probablemente de ovario, de bordes y contornos irregulares, con variedad en la densidad, ocasiona desplazamiento de asas intestinales hacia arriba, compresión de ureteros y ectasia renal bilateral (Figura 1), desplazamiento y compresión de vejiga. A nivel pulmonar se aprecia derrame pleural bilateral de predominio derecho (Figura 2).

RX Tele de tórax: (Figura 3) Corazón en gota, aumento de la trama vascular, imagen sugestiva de metástasis en costilla inferior izquierda, derrame pleural bilateral de predominio derecho.

La paciente recibió tratamiento a base de esteroides del tipo de la metilprednisolona (IV), continuado con prednisona vía oral, bloqueadores H2 del tipo de la ranitidina, broncodilatadores como la aminofilina (IV), clindamicina como antibiótico y dopamina, furosemide y propofol, entre otros medicamentos.



Figura 1. Tomografía de ovario



Figura 2. Tomografía abdominal



Figura 3. Teleradiografía de tórax

Comentario clínico

Nos encontramos ante un caso de síndrome paraneoplásico cuyas principales manifestaciones clínicas y de laboratorio correspondían a una polidermatomiositis, como eran el ataque al estado general, la debilidad muscular, la disfagia y la elevación enzimática de la CPK. En este caso el diagnóstico diferencial deberá ir encaminado a descartar si se trata de una patología primaria ó secundaria; como se puede observar en la de la clasificación de la polimiositis dermatomiositis (Cuadro IV). En pacientes con dolor muscular y debilidad muscular puede ser debido a un proceso neurótico o histérico.

Cuadro IV. Clasificación de Polimiositis-Dermatomiositis

Grupo	Características
I	Polimiositis idiopática primaria
II	Dermatomiositis idiopática primaria
III	Dermatomiositis (ó poliomyositis) asociada con neoplasia
IV	Dermatomiositis de la infancia (ó poliomyositis) asociada con vasculitis
V	Poliomyositis (o dermatomiositis) asociada con enfermedades vasculares de la colágena

Otras posibilidades diagnósticas serían la polimialgia reumática y la fibrositis.

En este caso la paciente no presentó factor reumatoide ni anticuerpos antinucleares, para sospechar otra colagenopatía.

El síndrome de fatiga crónica sería otra de las posibilidades en el diagnóstico diferencial, asociada esta última a una infección previa, con debilidad muscular, fiebre, odinofagia, linfadenopatía dolorosa, artralgias, alteraciones del sueño y cefalea.

Hallazgos patológicos. En la disección se encontraron ambos ovarios aumentados de tamaño, el izquierdo de 35 cm. de eje mayor y el derecho de 12 cm, la superficie externa era lobulada, café clara, la neoplasia de mayor tamaño rechaza ambos ureteres, los comprime y dilata levemente la superficie de corte es quística, con zonas papilares

que alternan con áreas sólidas que presentan necrosis (Figura 4), el útero no mostró alteraciones y se encontraron implantes en epiplón. En los cortes histológicos se observan estructuras papilares revestidas por células de núcleos pleomórficos, claros o hipercromáticos, citoplasma escaso y mitosis escasas, el estroma está invadido por estructuras tubulares que muestran el mismo tipo de revestimiento.

El corte de piel revela hiperqueratosis, aplanamiento de las clavazas interpapilares y escaso infiltra-



Figura 4. Superficie de corte de la neoplasia ovárica, esquistosa con zonas papilares y áreas sólidas con necrosis

do inflamatorio mononuclear perivascular. Se realizó inmunofluorescencia (IgA, IgG, IgM, complemento) y el resultado fue negativo. El músculo estriado presentó infiltrado inflamatorio de linfocitos y células plasmáticas.

Otro hallazgo importante fue a nivel pulmonar, que mostró cambios histológicos de broncoaspiración caracterizados por la presencia de fragmentos de músculo estriado en la luz alveolar, células gigantes multinucleadas del tipo de cuerpo extraño, inflamación aguda intra-alveolar y tapones de moco en ambos bronquios principales.

Diagnóstico: Dermatomiositis, cistadenocarcinoma seroso de ovario bilateral con implantes en epiplón, neumonía por broncoaspiración.

Comentario final

El presente caso se trata de un síndrome paraneoplásico secundario a un tumor de ovario (cistadenocarcinoma seroso de ovario). Los síndromes paraneoplásicos son manifestaciones no metastásicas de un tumor maligno coexistente.

En esta ocasión se trata de un caso de dermatopolimiositis, la cual se ha asociado a una variedad de neoplasias entre las que se encuentran de pulmón, colon, ovario, glándula mamaria, linfoproliferativos y próstata, entre otras.

En nuestra paciente el cuadro clínico aunado a la elevación enzimática apoyó el diagnóstico. Desafortunadamente las alteraciones gastroenterológicas como la disfagia y la broncoaspiración, complicó el cuadro que la llevó a insuficiencia respiratoria, siendo ésta la causa principal de la muerte.

La etiología de la miositis es secundaria a una alteración inmune, probablemente una reacción cruzada entre los antígenos del tumor y del músculo (autoinmunidad) o secundaria a una infección viral. Sin embargo, su mecanismo fisiopatológico de esta asociación no está totalmente claro.¹

El tumor puede producir factores de crecimiento que explicarían las manifestaciones del síndrome paraneoplásico, o bien se causadas por un mecanismo de respuesta inmunológica como sería el de una respuesta deficiente a nivel celular.

Según la clasificación de Bohan et al, corresponde al grupo III: Dermatomiositis (o polymiositis) asociada con neoplasia.² Este síndrome comprende 8% de todos los casos de miositis, aunque los cambios en piel y músculo son indistinguibles de otros grupos. La neoplasia puede presentarse antes o después de la aparición de la miositis y en ocasiones con una diferencia de hasta dos años. Los cuadros de miositis que se presentan en la infancia no se asocian con neoplasias malignas.

Como en el caso que nos compete, la incidencia de neoplasia es mayor en pacientes mayores de 40 años y particularmente elevada por arriba de los 60.

La asociación de dermatomiositis y cáncer se ha reportado en diferentes series que van de 15 a 40%.^{3,4} en particular con cáncer bronquial, seguido de mama, ovario, cervico-uterino y tracto gastrointestinal.⁵

Es importante comentar que la rebeldía al tratamiento esteroide que tuvimos con esta paciente se puede ver precisamente en casos de polidermatomiositis asociada a neoplasia.^{6,7}

Se han descrito algunos parámetros que pueden predecir malignidad, como son la edad, los niveles bajos de albúmina y los niveles elevados de proteína C reactiva.⁸ Estos tres se encontraban presentes en nuestra paciente.

El cáncer de ovario es la neoplasia maligna que se asocia más a dermatomiositis, desafortunadamente la exploración ginecológica infrecuentemente detecta este tipo de tumor y es hasta la presencia de metástasis o síndromes paraneoplásicos cuando se encuentra. La exploración física y los estudios de imagen, como ultrasonido y la tomografía computada, en ocasiones fallan para detectarlos tempranamente;⁹ es por esta razón la búsqueda de nuevos marcadores como es el caso del antígeno CA-125 que se utiliza en pacientes con dermatomiositis, el cual puede ser detectado anticipadamente a la presencia del cáncer de ovario, existen estudios donde se detectó de cinco a 19 meses previo al diagnóstico,¹⁰ con una sensibilidad de 50% y especificidad de 100%.

De cualquier forma no debemos pasar por alto la revisión periódica ginecológica de la paciente que incluya citología vaginal, control de endometrio, ovarios y glándulas mamarias; ya que este tipo de neoplasias son frecuentes. El cáncer de ovario es la 6a. causa de neoplasias en la mujer, con una presentación de cerca de 1% de la población.¹¹

Para realizar el diagnóstico de polimiositis/dermatomiositis el paciente debe contar con los siguientes criterios: debilidad muscular simétrica proximal, de los músculos flexores del cuello, más alteraciones de músculos respiratorios y esofágicos, biopsia de músculo con cambios histológicos, enzimas elevadas, cambios electromiográficos y cutáneos. El paciente puede presentar cuatro de los primeros criterios mencionados o tres de cuatro, más los cambios cutáneos (dermatomiositis).

La manifestación esofágica (disfagia) correlaciona con la presencia de un proceso maligno.

Los síntomas pueden indicar involucro paraesofágico debido a la debilidad del músculo cricofaríngeo. Las secuelas incluyen regurgitación nasal y neumonía por aspiración, ésta última cursa con mortalidad alta.

Las alteraciones cardíacas que se presentan pueden ser taquicardia, alteraciones electrocardiográficas como bloqueo de rama, insuficiencia

cardíaca y cardiomegalia.

En la literatura se reporta asociación del anticuerpo anti-Jo.1, fibrosis pulmonar y dermatomiositis; más del 50% de pacientes que presentan este anticuerpo desarrollan fibrosis pulmonar y disminuye el riesgo de presentación de una neoplasia maligna.

La inmunofluorescencia en piel y músculo es positiva en el 35% de los pacientes.

La patología muscular difiere en polimiositis y dermatomiositis; en la segunda el infiltrado es septal o perivascular, mientras que en la polimiositis es intrafascicular. La necrosis en la dermatomiositis involucra pequeños grupos, mientras que en la polimiositis las fibras afectadas son escasas o solitarias.¹²

Referencias

1. **Roselino A, Souza C, Andrade J, Tone L, Soares F, Llorach-Velludo M, Foss N.** Dermatomyositis and acquired ichthyosis as paraneoplastic manifestations of ovarian tumor. *Int J Dermatol* 1997;36(8):1-5.
2. **Harrison's.** Principles of Internal Medicine. 14th edition. McGraw-Hill. 1988 pp. 1897.
3. **Mehregan DR, Oursler JR, Leiferman KM, et al.** Paraneoplastic pemphigus: a subset of patients with pemphigus and neoplasia. *J Cutan Pathol* 1993;20:203-210.
4. **Lefebvre C, Tonsignant J, Chartier S, Demers D.** Colonic adenocarcinoma and scleroderma. *Ann Dermatol Venerol* 1993;102:293-295.
5. **Cash JM, Klipfel JH.** Rheumatic diseases and cancer. *Clin Exp Rheumatol* 1991;9:109-112.
6. **Litoux P, Stalder J-F, Dreno B.** Dermatoses paranéoplasiques. *Encyclopédie Médico-Chirurgicale (Paris)* 1994;12-575-A-10:8p.
7. **Callen JP.** Dermatomyositis and malignancy. *Clin Dermatol* 1993;11:61-65.
8. **Rose C, Hatron PY, Brouillard M.** Predictive signs of cancers in dermatomyositis. Study of 29 cases. *Rev Med Interne* 1994;15:19-24.
9. **Davis MD, Ahmed I.** Ovarian malignancy in patients with dermatomyositis and polymyositis: a retrospective analysis of fourteen cases. *J Am Academic Dermatol* 1997;37(5 Pt 1):730-3.
10. **Whitmore SE, Anhalt GJ, Provost TT, Zacur HA, Hamper UM, Helzlsouer KI, Rosenshein NB.** Serum Ca-125 screening for ovarian cancer in patients with dermatomyositis. *Gynecologic Oncolog.* 1997;65(2):241-4.
11. **Cherin P, Piette JC, Herson S, Bletty O, Wechsler B, Frances C.** Godeau P. Dermatomyositis and ovarian cancer: a report of 7 cases and literature review. *J of Rheumatology* 1993;20(11):1897-9.
12. **McKee PH, Marsden RA, Santa Cruz DJ.** Pathology of the skin with clinical correlations. Second edition. Barcelona: Mosby, 1996.

