

REPORTE DE CASOS

Cáncer de mama triple negativo asociado a dermatomiositis paraneoplásica: Reporte de caso y revisión de la literatura

Triple-negative breast cancer associated with paraneoplastic dermatomyositis: Case report and literature review

Miller Lasso-Carlosama^a, Eduardo Rojas-Andrade^a, Carolín Gómez-Torres^b, July A. Russi^c

Fecha de sometimiento: 07/07/2020, fecha de aceptación: 18/09/2020

Disponible en internet: 01/07/2021

<https://doi.org/10.35509/01239015.707>

Abstract

Dermatomyositis (DM) is a well-defined immune-mediated inflammatory myopathy, with specific involvement of skeletal muscle and variable involvement of skin and other organs. It is characterized by proximal muscle weakness, pathognomonic skin lesions of dermatomyositis such as Gottron's sign, violaceous or heliotrope rash, and evidence of muscle inflammation due to elevated enzymes, myopathic changes on electromyography, and abnormal muscle biopsy. It has a well-established association with different types of cancer, but its association with breast cancer is rare. When they occur concomitantly, their diagnosis requires a multidisciplinary study to confirm the paraneoplastic origin versus a primarily autoimmune etiology that may require targeted immunosuppressive therapy. We describe the case of a patient with a simultaneous diagnosis of triple-negative infiltrating breast carcinoma and criteria for dermatomyositis as a paraneoplastic manifestation.

Keywords: dermatomyositis, paraneoplastic syndrome, triple-negative breast carcinoma, Raynaud's phenomenon, chemotherapy, cytotoxic therapy, corticosteroid.

Resumen

La dermatomiositis (DM) es un tipo de miopatía inflamatoria bien definida, inmunomediada, con afectación específica del músculo esquelético y con compromiso variable de piel y otros órganos. Se caracteriza por debilidad muscular proximal, lesiones cutáneas patognomónicas de dermatomiositis como el signo de Gottron, eritema violáceo o heliotropo, y evidencia de inflamación muscular por enzimas elevadas, cambios miopáticos en electromiografía y biopsia muscular anormal. Tiene una asociación bien establecida con diferentes tipos de cáncer pero es rara su asociación con cáncer de mama. Cuando se presentan de manera concomitante, su diagnóstico requiere un estudio multidisciplinario para orientar el origen paraneoplásico frente a una etiología propiamente autoinmune que requiera terapia inmunosupresora dirigida. Describimos el caso de una paciente con diagnóstico simultáneo de carcinoma infiltrante de mama triple negativo y criterios de dermatomiositis como manifestación paraneoplásica.

Palabras clave: Dermatomiositis, Síndrome paraneoplásico, Carcinoma de mama triple negativo, fenómeno de Raynaud, quimioterapia, terapia citotóxica, corticoesteroide.

Presentación del caso

Paciente femenina de 63 años de edad, con antecedente de hipertensión arterial y dislipidemia mixta, historia familiar de cáncer en hermana fallecida a los 50 años y sobrina fallecida a los 34 años por carcinoma de mama de biología tumoral desconocida. En el año 2018 consultó al Instituto Nacional de Cancerología

por masa palpable de crecimiento progresivo en mama derecha, asociado a mialgias generalizadas, con disminución de la fuerza de predominio proximal en las cuatro extremidades que limitaba la marcha. En la evaluación médica inicial se documentó una masa tumoral de 4.5 X 4.5 cm con edema de piel 20-30 %, y adenopatía tumoral de 1.5 cm palpable en axila. Además, signos de isquemia digital en el tercer

^a. Departamento de Oncología Clínica, Instituto Nacional de Cancerología, Bogotá, Colombia

^b. Departamento de Medicina Interna, Universidad de La Sabana, Bogotá, Colombia

^c. Departamento de Oncología Clínica, Hospital Universitario San Ignacio, Bogotá, Colombia

Autor para correspondencia: Miller Lasso Carlosama **Correo electrónico:** mlasso@hotmail.com

y cuarto dedo de mano derecha, con fenómeno de Raynaud de dos fases y pérdida de los dermatoglifos en todos los dedos de las manos con esclerosis leve.

Fue evaluada mediante mamografía, ecografía mamaria, tomografías contrastadas de tórax, abdomen y pelvis con hallazgos de lesión de aspecto neoplásico en cuadrantes externos de mama derecha, signos de compromiso secundario ganglionar retropectoral y axilar derecho, sin lesiones pulmonares sugestivas de metástasis; a nivel abdominal, lesiones focales hepáticas de aspecto quístico también visualizadas por resonancia contrastada. Gamagrafía ósea sin lesiones de aspecto metastásico; sin embargo, con hallazgos sugestivos de miositis en diferentes grupos musculares.

Se le practicó una biopsia en Tru-Cut cuya patología informó carcinoma infiltrante Grado III (Score Nottingham 8/9), de tipo no especial extensamente necrosado, con invasión linfática y perineural en los 5 fragmentos revisados, ocupando el 90% del tejido representado; inmunohistoquímica con receptores hormonales negativos, receptor HER-2 no sobreexpresado y un índice de proliferación Ki67 40%.

Fue valorada en consulta bidisciplinaria de oncología clínica y cirugía de seno y tejidos blandos, en la cual se orienta al origen paraneoplásico de la miopatía inflamatoria, teniendo en cuenta resultados de electromiografía indicativos de enfermedad subaguda intrínseca severa de la fibra muscular, con compromiso generalizado, mayor afección en miembros inferiores, sin evidencia electrofisiológica para polineuropatía de grandes fibras. Laboratorios que evidenciaron transaminasas elevadas entre 8-10 veces del límite superior normal, creatin quinasa total mayor de 10.000, factor reumatoideo cuantitativo negativo, anticuerpos antinucleares (ANAs) positivo 1:160, patrón citoplasmático, anti-DNA negativo, anticitoplasmáticos negativos (anti-mieloperoxidasa y antiproteína 3), anticardiolipinas IgG positivo / IgM negativo, y anticuerpos antinucleares extractables negativos (Anti Ro, Anti Sm). Hepatitis B AgS y anticore negativo, Anticuerpo de Hepatitis C negativo, VIH negativo. Habiéndose descartado hepatitis de otras causas, las enzimas hepáticas elevadas se consideraron secundarias al compromiso inflamatorio muscular, y con los mencionados anticuerpos negativos. Se realizó prueba terapéutica no exitosa con corticoide oral a dosis de 1 mg / kg / día.

Se indicó inicio de poliquimioterapia con esquema de doxorrubicina más ciclofosfamida y dexametasona, del cual recibió un ciclo. Posteriormente, presentó deterioro de estado general hasta ECOG 4, finalmente disnea súbita mMRC 4/4, no otros síntomas; decidió de manera voluntaria no consultar, con progresión de la enfermedad y posteriormente su fallecimiento.

Discusión

La dermatomiositis (DM) es un tipo de miopatía inflamatoria bien definida, inmunomediada, con afectación específica del músculo esquelético y con compromiso variable de la piel y otros órganos. Se caracteriza por debilidad muscular proximal, lesiones cutáneas patognomónicas de dermatomiositis como el signo de Gottron, eritema violáceo o heliotropo, y evidencia de inflamación muscular por enzimas elevadas, cambios miopáticos en electromiografía y biopsia muscular anormal (1). Es considerada una enfermedad sistémica, que puede estar asociada con artritis inflamatoria, enfermedad pulmonar intersticial, fenómeno de Raynaud y presencia de autoanticuerpos.

Existen diferentes criterios diagnósticos y clasificatorios para las miopatías inflamatorias. Bohan y Peter proponen, además de los criterios clínicos, laboratorios, electromiográficos y biopsia, una clasificación etiológica en 5 grupos, que incluye la DM (o también polimiositis) asociada a neoplasia correspondiente al Grupo IV, con una sensibilidad de 74-100% y una especificidad del 29% (2). Posteriormente, la Liga Europea contra el Reumatismo y el Colegio Americano de Reumatología (EULAR/ACR) presentan una clasificación basada en un puntaje de síntomas, signos, laboratorio y biopsia; se considera miopatía inflamatoria cuando la suma del puntaje da una probabilidad mayor a 55% (3), con una sensibilidad entre 87-93% con validación interna y externa (4).

La asociación de miopatías inflamatorias con cáncer se ha descrito en la literatura desde 1919 (5), y desde entonces reportada en múltiples estudios (6, 7, 8, 9, 10, 11), incluidos estudios poblacionales que informan una relación de riesgo de desarrollar cáncer de 3 a 6 veces superior en pacientes con dermatomiositis, comparados con la población general, documentándose la patología neoplásica antes, simultáneamente o después del diagnóstico de miopatía inflamatoria (12, 13, 14). Así mismo, el

diagnóstico de la miopatía inflamatoria puede ser simultáneo a la evidencia de un tumor primario y/o durante la recurrencia, mientras que en otros casos una miopatía inflamatoria previamente diagnosticada puede reactivarse cuando aparece un cáncer (15). El 70% de los cánceres que cursan con miopatías inflamatorias corresponden a adenocarcinomas de cérvix, pulmón, ovarios, páncreas, vejiga y estómago (16). Es rara la asociación con cáncer de mama.

Una revisión de la literatura de DM asociado a cáncer de mama entre 1999-2016, identificó 44 casos de los cuales se analizó una cohorte de 25 casos que cumplieron con los criterios de inclusión. La edad promedio de diagnóstico de cáncer fue 58 años (39-74), el tipo histológico más frecuente fue el carcinoma ductal invasivo en un 75%, y el tiempo promedio entre el diagnóstico de cáncer y la presentación de DM fue de un mes; el 24% de las pacientes manifestaron los síntomas de DM antes del diagnóstico de cáncer. El 72% de los casos se encontraron en estadios avanzados (III o IV) y no hubo diferencias significativas en la biología tumoral, siendo similar la distribución de triple negativo, HER2 positivo y receptor hormonal positivo (17). El cáncer asociado DM tiene un comportamiento usualmente paraneoplásico; aparece entre 2 a 3 años antes o después del diagnóstico de miopatía inflamatoria, y la mayoría mejoran tras el tratamiento quimioterápico, ya sea por resolución de la neoplasia o por la acción inmunodepresora del tratamiento antineoplásico (18). Las manifestaciones sistémicas incluyen afectación pulmonar intersticial en casi la mitad de los casos, el compromiso cardíaco es raro pero cuando se presenta lo hace como una miocarditis que puede evolucionar a una miocardiopatía dilatada (18), lo cual es de gran importancia en los pacientes oncológicos con terapias cardiotóxicas o neumotóxicas, sumando una gran carga de comorbilidad.

Los mecanismos fisiopatológicos no son completamente entendidos a la fecha, pero se han observado niveles elevados de autoantígenos en varios cánceres asociados con el desarrollo de miopatía inflamatoria que no se expresan en el tejido normal (19), los cuales son los mismos antígenos que se sobreexpresan en células afectadas por miositis. Por ende, sugiere que la respuesta inmune dirigida a las células tumorales también puede atacar autoantígenos similares en el tejido muscular, que resultan en daño muscular.

Se han descrito anticuerpos en miositis que presentan una asociación de mayor riesgo para cursar con cáncer,

como los anticuerpos contra el factor de transcripción intermediario (TIF)-1 gamma o anti-p155/140, y los anticuerpos contra la proteína de la matriz nuclear-2 (anti-NXP2 o anti-MJ o anti p140) (20,21,22). Inclusive, proponiendo un alto valor predictivo negativo para el anti-p155 (23). Pese a esto, en la práctica clínica puede resultar compleja la diferenciación entre el origen paraneoplásico de una miopatía inflamatoria versus una etiología propiamente autoinmune de la enfermedad que requiera terapia dirigida inmunosupresora.

En cuanto al tratamiento de la DM, el objetivo principal es mejorar la fuerza muscular y prevenir el daño progresivo de otros órganos afectados, en especial las complicaciones a nivel cardíaco y pulmonar que representan el 44% de la mortalidad (24). No existe una guía de manejo específica para el escenario de asociación con cáncer de mama. La quimioterapia es el eje del tratamiento de las neoplasias, con frecuentes efectos adversos; presenta un potencial de causar miopatías, específicamente casos descritos con ciclofosfamida, taxanos, gemcitabina y los esteroides, que son utilizados en el tratamiento de este caso (25). Se recomienda ajuste de la dosis de los fármacos, asegurar la premedicación adecuada, hidratación exhaustiva y monitoreo estrecho clínico y paraclínico con creatina fosfocinasa (cpk), electrolitos función renal, función hepática.

El pilar del tratamiento de la DM, de presentación primaria autoinmune, consiste en altas dosis de glucocorticoides, típicamente iniciando con una dosis diaria entre 1 a 1,5 mg/kg, y en casos que cursen con criterios de severidad como disfagia o disnea, se debe iniciar corticoide endovenoso en pulso de 1 g al día durante 3 días; también puede requerir, dependiendo de la severidad, el uso de inmunoglobulina G endovenosa (IVIG) a dosis de 2 g/kg por 5 días durante el episodio agudo, y debido a que la IVIG puede tardar hasta 3 a 4 meses en ejercer efecto, se recomienda la continuidad a 1 g/kg/día durante 2 días mensualmente, por un mínimo de 6 a 12 meses (26). Otras terapias disponibles como el metotrexato, azatioprina y micofenolato mofetilo deben ser evaluadas de forma multidisciplinaria con reumatología en caso de refractariedad al manejo de primera línea. En el escenario de DM de presentación paraneoplásica, se ha observado mejoría de los signos inflamatorios posteriormente al tratamiento del tumor primario.

Conclusión

La DM como manifestación paraneoplásica es una enfermedad rara y compleja que requiere un enfoque multidisciplinario y una alta sospecha clínica, apoyándose en paraclínicos en aras del inicio temprano de la terapia, y con esto disminuir la probabilidad de complicaciones en diferentes sistemas que sumen comorbilidad a los pacientes oncológicos. No existe una terapia dirigida, en el escenario específico de DM asociada a cáncer, más allá del tratamiento oncológico de la neoplasia, con lo cual se ha observado mejoría; en casos de complicaciones asociadas a DM y/o criterios de gravedad, se recomienda el uso de corticoides a altas dosis o pulso endovenoso, y según el caso, soporte con inmunoglobulina G endovenosa y otras terapias disponibles en consenso con reumatología.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales.

Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales. Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado.

Los autores han obtenido el consentimiento informado de las pacientes referidas en el artículo. Este documento obra en poder del autor de correspondencia.

Fuente de financiación

Ninguna.

Conflicto de intereses

Ninguno que declarar.

Bibliografía

1. Bohan A, Peter JB. Polymyositis and dermatomyositis (second of two parts). *N Engl J Med* 1975; 292 (8): 403-7. <https://doi.org/10.1056/NEJM197502202920807>
2. Linklater H, Pipitone N, Rose MR, Norwood F, Campbell R, Salvarani C, et al. Classifying idiopathic inflammatory myopathies: comparing the performance of six existing criteria. *Clin Exp Rheumatol* 2013; 31 (5):767-9.
3. Bottai M, Tiärnlund A, Santoni G, Weth V, Pilkington C, de Visser M, et al. EULAR/ACR classification criteria for adult and juvenile idiopathic inflammatory myopathies and their major subgroups: a methodology report. *RMD Open* 2017; 14; 3 (2): e000507. <https://doi.org/10.1136/rmdopen-2017-000507>
4. Leclair V, Lundberg I. New myositis classification criteria-what we have learned since Bohan and Peter. *Curr Rheumatol Rep* 2018. <https://doi.org/10.1007/s11926-018-0726-4>
5. Stertz O. Polymyositis. *Berl Klin Wochenschr* 1916; 53:489.
6. Bohan A, Peter JB. Polymyositis and dermatomyositis (first of two parts). *N Engl J Med* 1975; 292:344. <https://doi.org/10.1056/NEJM197502132920706>
7. Barnes BE, Mawr B. Dermatomyositis and malignancy. A review of the literature. *Ann Intern Med* 1976; 84:68. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-84-1-68>
8. Lakhanpal S, Bunch TW, Ilstrup DM, Melton LJ 3rd. Polymyositis-dermatomyositis and malignant lesions: does an association exist? *Mayo Clin Proc* 1986; 61:645. [https://doi.org/10.1016/s0025-6196\(12\)62030-8](https://doi.org/10.1016/s0025-6196(12)62030-8)
9. Sigurgeirsson B, Lindelöf 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. <https://doi.org/10.1056/NEJM199202063260602>
10. 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. <https://doi.org/10.1054/bjoc.2001.1699>
11. Yang Z, Lin F, Qin B, et al. Polymyositis/dermatomyositis and malignancy risk: a metaanalysis study. *J Rheumatol* 2015; 42:282. <https://doi.org/10.3899/jrheum.140566>
12. Chow WH, Gridley G, Møller M, et al. Cancer risk following polymyositis and dermatomyositis: a nationwide cohort study in Denmark. *Cancer Causes Control* 1995; 6:9. <https://doi.org/10.1007/BF00051675>
13. Buchbinder R, Forbes A, Hall S, et al. Incidence of malignant disease in biopsy-proven inflammatory myopathy. A population-based cohort study. *Ann Intern Med* 2001; 134:1087. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-134-12-200106190-00008>
14. Chen YJ, Wu CY, Huang YL, et al. Cancer risks of dermatomyositis and polymyositis: a nationwide cohort study in Taiwan. *Arthritis Res Ther* 2010; 12:R70. <https://doi.org/10.1186/ar2987>

15. Cox NH, Lawrence CM, Langtry JA, Ivey FA. Dermatomyositis. Disease associations and an evaluation of screening investigations for malignancy. *Arch Dermatol* 1990; 126:61. <https://doi.org/10.1001/archderm.126.1.61>
16. 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. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(00\)03540-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(00)03540-6)
17. Hendren E, Vinik O, Faragalla H. Breast cancer and dermatomyositis: a case study and literature review. *Curr Oncol*. 2017 Oct;24(5):e429-e433. <https://doi.org/10.3747/co.24.3696>
18. Selva O'Callaghan A et al. Miopatías inflamatorias. Dermatomiositis, polimiositis y miositis con cuerpos de inclusión. *Reumatol Clin*. 2008;4(5):197-206. [https://doi.org/10.1016/S1699-258X\(08\)72464-1](https://doi.org/10.1016/S1699-258X(08)72464-1)
19. Casciola-Rosen L, Nagaraju K, Plotz P, et al. Enhanced autoantigen expression in regenerating muscle cells in idiopathic inflammatory myopathy. *J Exp Med* 2005; 201:591. <https://doi.org/10.1084/jem.20041367>
20. Trallero-Araguás E, Labrador-Horrillo M, Selva-O'Callaghan A, et al. Cancer-associated myositis and anti-p155 autoantibody in a series of 85 patients with idiopathic inflammatory myopathy. *Medicine (Baltimore)* 2010; 89:47. <https://doi.org/10.1097/MD.0b013e3181ca14ff>
21. Chinoy H, Fertig N, Oddis CV, et al. The diagnostic utility of myositis autoantibody testing for predicting the risk of cancer-associated myositis. *Ann Rheum Dis* 2007; 66:1345. <https://doi.org/10.1136/ard.2006.068502>
22. Fiorentino DF, Chung LS, Christopher-Stine L, et al. Most patients with cancer-associated dermatomyositis have antibodies to nuclear matrix protein NXP-2 or transcription intermediary factor 1γ. *Arthritis Rheum* 2013; 65:2954. <https://doi.org/10.1002/art.38093>
23. H. Chinoy, N. Fertig, C.V. Oddis, W.E. Ollier, R.G. Cooper. The diagnostic utility of myositis autoantibody testing for predicting the risk of cancer-associated myositis. *Ann Rheum Dis*, 66 (2007), pp. 1345-1349. <https://doi.org/10.1136/ard.2006.068502>
24. Taborda AL, Azevedo P, Isenberg DA. Retrospective analysis of the outcome of patients with idiopathic inflammatory myopathy: a long-term follow-up study. *Clin Exp Rheumatol* 2014; 32 (2): 188-93.
25. Smuder AJ. Exercise stimulates beneficial adaptations to diminish doxorubicin-induced cellular toxicity. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2019;317(5):R662-R672. doi:10.1152/ajpregu.00161.2019. <https://doi.org/10.1152/ajpregu.00161.2019>
26. Baig S, Paik JJ, Inflammatory muscle disease e An update, Best Practice & Research Clinical Rheumatology, <https://doi.org/10.1016/j.berh.2019.101484>.