



## Posible asociación del cáncer ginecológico con artritis reumatoide

Ulises Mercado\*

### RESUMEN

**Antecedentes:** la asociación entre artritis reumatoide y cáncer es controvertida. Los estudios previos muestran una relación entre artritis reumatoide y linfoma.

**Objetivo:** describir el caso clínico de una paciente con artritis reumatoide y cáncer de mama e identificar las características clínicas de una serie de casos en los que la artritis se asoció con cáncer.

**Material y método:** estudio retrospectivo de serie de casos efectuado mediante la revisión de la base de datos de los pacientes del Hospital General ISSSTECALI de Mexicali con artritis reumatoide y cáncer hasta 2012. Los diagnósticos se confirmaron con la revisión de los expedientes médicos. Se registraron: edad, año del diagnóstico de artritis, año del diagnóstico de cáncer, padecimientos asociados, resultados de las pruebas serológicas, tipo de cáncer, tratamientos utilizados y seguimiento.

**Resultados:** se identificaron 15 pacientes femeninas con artritis reumatoide y cáncer. El caso que se describe es el número cuatro. La edad media fue de 54 años y la media de tiempo entre el diagnóstico de artritis y el de cáncer fue de cuatro años. Diez pacientes recibieron metotrexato. Nueve pacientes (60%) tenían cáncer de mama y seis cáncer cervical. Tres pacientes también sufrieron displasia cervical.

**Conclusiones:** estos casos reafirman la necesidad del seguimiento estricto de los pacientes con enfermedades reumáticas inflamatorias. Si el cáncer es resultado de inflamación crónica, inmunosupresión, o es mera coincidencia, es un punto aún no resuelto.

**Palabras clave:** artritis reumatoide, cáncer, inflamación crónica.

### ABSTRACT

**Background:** The association between rheumatoid arthritis and cancer is controversial. Previous studies have shown a correlation between rheumatoid arthritis and the development of lymphoma.

**Objective:** Describe a case of rheumatoid arthritis and associated breast cancer plus the identification of the clinical features of a set of cases in which arthritis and cancer go along.

**Material and Method:** This is a retrospective clinical series study. A database of Hospital General ISSSTECALI of Mexicali, Mexico, containing information on patients suffering from both rheumatoid arthritis and cancer until 2012 was checked. The medical files confirmed the diagnoses. The data available included age, date of arthritis diagnosis, date of cancer diagnosis, related conditions, results of serological tests, type of cancer, treatments used and follow-up information.

**Results:** Fifteen cases of women suffering from both rheumatoid arthritis and cancer were identified on the database of the Hospital General ISSSTECALI in Mexicali. The case described here is the number four on that list. The average age was 54 years and the average time between arthritis and cancer diagnoses was four years. Ten patients were administered methotrexate. Nine patients (60%) suffered from breast cancer and six more from cervical cancer. Three patients suffered from cervical dysplasia.

**Conclusions:** These cases emphasize the need of strict follow-up on patients suffering from inflammatory rheumatoid condition. If cancer follows chronic inflammation, immunosuppression, or it is pure coincidence, is still a matter of debate.

**Key words:** rheumatoid arthritis, cancer, chronic inflammation.

### RÉSUMÉ

**Antécédents:** le partenariat entre polyarthrite rhumatoïde et le cancer est controversée. Les études préalables montrent une relation entre polyarthrite rhumatoïde et lymphome.

**Objectif:** Décrire le cas clinique de polyarthrite rhumatoïde une patiente et cancer du sein et identifier les caractéristiques cliniques d'une série de cas dans lesquels la polyarthrite s'est associée cancéreux.

**Matériel et méthode:** rétrospective de série de cas, effectué par la révision de la base de données des patients de l'hôpital général ISSSTECALI de Mexicali atteints de polyarthrite rhumatoïde et le cancer jusqu'en 2012. Des diagnostics sont confirmés avec la révision des dossiers médicaux. On a enregistré: âge, année du diagnostic d'arthrite, année du diagnostic de cancer, souffrances partenaires, résultats des tests sérologiques, type de cancer, traitements utilisés et de suivi.

**Résultats:** identifiés 15 patients féminines atteints de polyarthrite rhumatoïde et le cancer. Le cas décrit est le nombre quatre. L'âge moyen était de 54 ans et de la moyenne de temps entre le diagnostic d'arthrite et le de cancer était de quatre ans. Dix patients ont reçu méthotrexate. Neuf patients (60%) avaient cancer du sein et six cancer cervical. Trois patients ont également subi dysplasie cervicale.

**Conclusions:** ces cas réaffirment la nécessité du suivi strict des patients atteints de maladies rhumatismales provocatrice. Si le cancer est le résultat de l'inflammation chronique, immunosuppression, ou est simple coïncidence, est un point non résolu.

**Mots clés:** polyarthrite rhumatoïde, cancer, inflammation chronique.

## RESUMO

**Contexto:** A associação entre artrite reumatóide e câncer é controverso. Estudos anteriores mostram uma relação entre RA e linfoma. **Objetivo:** Descrever um caso de um paciente com artrite reumatóide e câncer de mama e identificar as características clínicas de uma série de casos em que a artrite está associada com o câncer.

**Material e Métodos:** Uma série de casos retrospectivo realizado através da revisão do banco de dados de pacientes no Hospital Geral de Mexicali ISSSTECALI com artrite reumatóide e câncer até 2012. Os diagnósticos foram confirmados por revisão dos prontuários. Foram registrados: idade, ano do diagnóstico de artrite, o ano do diagnóstico de câncer, doenças associadas, os resultados dos testes sorológicos, tipo de câncer, os tratamentos utilizados e monitoramento.

**Resultados:** Foram identificados 15 pacientes do sexo feminino com artrite reumatóide e câncer. O caso descrito é o número quatro. A idade média foi 54 anos e tempo médio entre o diagnóstico de artrite e câncer foi de quatro anos. Dez pacientes receberam metotrexato. Nove pacientes (60%) tinha câncer de mama e seis câncer cervical. Três pacientes também foram submetidos a displasia cervical.

**Conclusões:** Estes casos reforçam a necessidade de acompanhar de perto pacientes com doenças inflamatórias reumáticas. Se o câncer é o resultado da inflamação crônica, imunossupressão, ou por coincidência, é um ponto não resolvido.

**Palavras-chave:** artrite reumatóide, câncer, inflamação crônica.

La artritis reumatoide es una enfermedad inflamatoria crónica caracterizada por sinovitis simétrica, destrucción articular, manifestaciones extraarticulares y producción de autoanticuerpos. El cáncer en pacientes con enfermedades reumáticas del tejido conectivo es un hecho conocido, pero la asociación entre estos padecimientos no es muy clara. Algunos estudios muestran una relación entre el cáncer (en particular, los linfomas) y la artritis reumatoide severa, pero no con el tratamiento de base. Otros investigadores han encontrado disminución en el riesgo de cáncer gastrointestinal debido al consumo crónico de antiinflamatorios no esteroideos.<sup>1,2</sup> En este artículo se describe el caso de una paciente con artritis reumatoide y cáncer de mama y se identifican las características clínicas de las pacientes con estos padecimientos.

## CASO CLÍNICO

Paciente femenina de 39 años de edad, que acudió a la consulta de Reumatología con antecedentes de 15 meses

con artritis simétrica crónica de articulaciones pequeñas. Su hermana tuvo cáncer de mama. Las pruebas de laboratorio reportaron factor reumatoide de 4,985 UI/mL (punto de corte 32 UI/mL), anticuerpo contra el péptido cíclico de la citrulina de 5,120 U/mL (punto de corte 5.0 U/mL), y proteína C reactiva de 24 mg/dL. La radiografía de tórax fue normal y la radiografía de las manos no mostró erosiones. Al principio, la paciente había recibido tratamiento semanal con metotrexato. Cinco meses antes se le había detectado un tumor en la mama derecha (1.5 cm). Se operó, se le dieron radiaciones y quimioterapia coadyuvante. Dos meses después, acudió a Urgencias por suboclusión intestinal. La laparotomía exploradora mostró nódulos en el mesoapéndice. La biopsia de uno de los nódulos reveló granulomas y la tinción fue positiva para bacilos ácido-alcohol-resistentes. Se inició la fase de inducción del tratamiento para tuberculosis. Se suspendió la administración de metotrexato y se inició otro esquema con sulfasalacina y cloroquina. Actualmente la artritis está en remisión; sigue en observación por el oncólogo clínico y se encuentra en la fase de sostén de tuberculosis.

## MÉTODO

Estudio retrospectivo de serie de casos efectuado mediante la revisión de los expedientes de pacientes de artritis reumatoide registrados en la base de datos de nuestra institución. Se identificaron 15 mujeres con antecedentes de cáncer concomitante. También se registraron los padecimientos asociados.

De los registros médicos se obtuvieron: edad, año del diagnóstico de artritis reumatoide y de cáncer, lapso

\* Profesor de Inmunología Clínica, Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Baja California, Campus Mexicali. Servicio de Reumatología, Hospital General ISSSTECALI.

Correspondencia: Dr. Ulises Mercado. Hospital General ISSSTECALI. Consulta de Reumatología.

Correo electrónico: ulmer\_2009@hotmail.com

Recibido: diciembre 2011. Aceptado: abril 2012.

Este artículo debe citarse como: Mercado U. Posible asociación del cáncer ginecológico con la artritis reumatoide. Ginecol Obstet Mex 2012;80(6):421-424.

entre los diagnósticos de artritis reumatoide y de cáncer y los padecimientos asociados. Las pruebas serológicas incluyeron: factor reumatoide y anticuerpos contra péptidos cíclicos citrulinados de segunda generación. Se registraron los tratamientos asignados a cada una de las pacientes.

Se utilizó estadística descriptiva para resumir las manifestaciones demográficas de los pacientes, los tipos de cáncer, los resultados de las pruebas serológicas, los padecimientos asociados y los tratamientos prescritos.

## RESULTADOS

El Cuadro 1 resume las principales características demográficas, clínicas y serológicas de las 15 pacientes con artritis reumatoide asociada con cáncer. La edad media fue 54 años (límites de 39 y 65 años). La media de intervalo de tiempo entre el inicio de la artritis y la aparición de cáncer fue cuatro años (límites 1 y 26 años). En diez casos el tratamiento de primera elección fue metotrexato semanal (7.5 -15 mg) combinado con otros inmunosupresores, que incluían dosis bajas de prednisona (5 mg/d), sulfasalazina y cloroquina. Sólo dos pacientes habían recibido antiinflamatorios no esteroides; y otro, leflunomida y antiinflamatorios. La mayoría de las pacientes tenía autoanticuerpos. Nueve de los casos tenían cáncer de

mama, seis cáncer de cuello uterino y todas recibieron el tratamiento establecido. Los padecimientos relacionados fueron: hipertiroidismo, displasia cervical asociada con el papiloma virus, tuberculosis ganglionar, síndrome de Felty y síntomas sicca.

## DISCUSIÓN

La asociación entre artritis reumatoide y cáncer es muy compleja. La mayoría de los individuos con artritis reumatoide tienen predisposición genética, autoanticuerpos y citocinas proinflamatorias. El tratamiento de primera elección para pacientes con artritis reumatoide es el metotrexato porque tiene propiedades antiinflamatorias y antiproliferativas. Paradójicamente, el metotrexato se ha relacionado con la aparición de linfomas, y en algunos casos su retiro se ha acompañado de regresión tumoral. Los corticoesteroides suelen indicarse en el tratamiento de enfermedades resistentes y, por lo general, todos los pacientes con esas enfermedades reciben antiinflamatorios no esteroides.

En 1993, el Instituto Nacional del Cáncer de Estados Unidos reportó una alta incidencia de neoplasias entre pacientes con artritis reumatoide. Su investigación confirmó un estudio previo que había encontrado un efecto protector de los antiinflamatorios no esteroides en contra

**Cuadro 1.** Pacientes con artritis reumatoide asociada con cáncer

No. Caso	Edad años	Diagnóstico de AR	Terapia de AR	Diagnóstico de cáncer	Tipo de cáncer	Intervalo (años)	Manejo	Patología asociada	Anti-PCC >5.0 U/mL	FRIGM ≥32.0 U/mL
1	42	AR, 2004	MTX/A/Clo	2007	Mama	3	C/Q/R	Displasia cervical	1.9	64
2	62	AR, 2008	MTX/A/Clo	2009	Cérvix	1	C/Q/R		28.5	0
3	43	AR, 2006	A/Clo	2009	Cérvix	3	C/R	Displasia cervical	126	32
4	39	AR, 2009	MTX/A	2010	Mama	1	C/Q/R	Tuberculosis	4985	5120
5	54	AR, 1986	MTX/Clo	2006	Cérvix	26	Cirugía	Síntomas sicca	216	32
6	45	AR, 2008	MTX/A	2011	Cérvix	3	R	Hipertiroidismo	308	2560
7	55	AR, 2005	MTX	2009	Mama	4	C/Q/R		0.7	128
8	40	AR, 2003	MTX	2009	Mama	6	C/Q/R		173	2560
9	50	AR, 2004	MTX	2010	Cérvix	6	Cirugía	Síntomas alcea	0.6	64
10	65	AR, 2004	MTX	2008	Mama	4	Cirugía		171	0
11	40	AR, 2008	AINE	2011	Mama	3	C/Q/R		1.7	2560
12	55	AR, 1989	Clo/AINE	2009	Mama	20	Cirugía		9.1	0
13	60	AR, 1992	Leflunomida	2009	Mama	17	C/Q/R		1608	64
14	60	AR, 2002	MTX	2011	Cérvix	11	C/R	Síndrome de Felty		640
15	60	AR, 2005	AINE	2012	Mama	7	C	Displasia cervical		1280

Artritis reumatoide (AR), metotrexato (MTX), cloroquina (Clo), azulfidina (A), antiinflamatorios no esteroideos (AINE), cirugía (C), quimioterapia (Q), radiación (R).

del cáncer de colon y el exceso de linfomas.<sup>3</sup> De acuerdo con los investigadores, algunos pacientes podrían ser más vulnerables a las alteraciones linfoproliferativas, y algunos fármacos también podrían disminuir o aumentar el riesgo de linfoma. Otro estudio conducido en Suecia, que incluyó una gran población de pacientes con artritis reumatoide, reportó que el mayor factor de riesgo estaba relacionado con la actividad inflamatoria prolongada y no con el tratamiento de base.<sup>4</sup>

En otro estudio, la aparición de tumores sólidos en pacientes con lupus también se atribuyó a la cronicidad de la enfermedad reumática;<sup>5</sup> ninguno de los pacientes había recibido tratamiento con ciclofosfamida o azatioprina. Otro informe encontró en las pacientes citología cervical anormal y mayor prevalencia de lesiones escamosas intraepiteliales en mujeres con artritis reumatoide en comparación con los grupos control. Estos datos se atribuyeron a una inflamación crónica y a la conducta sexual en cada caso. Sin embargo, un estudio reciente efectuado en México de pacientes con artritis reumatoide o lupus con infección por el virus del papiloma humano, encontró una asociación entre el tratamiento con metotrexato y la mayor duración del tratamiento con prednisona.<sup>6</sup>

La artritis reumatoide se caracteriza por inflamación crónica y discapacidad funcional. Tanto el metotrexato como el corticoide actúan como antiinflamatorios y su-

primen la respuesta inmunitaria. En nuestro estudio, el diagnóstico fue bien establecido: la enfermedad reumática precedió al diagnóstico de cáncer; no había antecedentes de administración de azatioprina o ciclofosfamida y ninguno tuvo linfoma. Por último, no todas las pacientes recibieron metotrexato. Si la asociación entre artritis reumatoide y cáncer es causal o coincidencia es aún materia de estudio sin resolver.

## REFERENCIAS

1. Chakravarty EF, Genovese MC. Associations between rheumatoid arthritis and malignancy. *Rheum Dis Clin N Am* 2004;30:271-84.
2. Murthy GL, Sahay RK, Narsimulu G y cols. Malignancy in rheumatoid arthritis-a report of two cases. *J Assoc Physicians India* 1999;47:54,4,5.
3. Gridley G, McLaughlin JK, Ekblom A y cols. Incidence of Cancer among patients with rheumatoid arthritis. *J Natl Cancer Inst* 1993;85:307-311.
4. Baeklund E, Iliadou A, Askling J y cols. Association of chronic inflammation, not its treatment, with increased lymphoma risk in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2006; 54:692-701.
5. Renner R, Sticherling M. Incidental cases of subacute cutaneous lupus erythematosus in association with malignancy. *Eur J Dermatol* 2008;18:700-704.
6. Mercado U. Citología cervical anormal en mujeres con artritis reumatoide. *Ginecol Obstet Mex* 2010;78(2):94-98.