

Dermatomiositis juvenil paraneoplásica. Reporte de un caso asociado a linfoma y revisión de la literatura

Paraneoplastic juvenile dermatomyositis. A case report associated with lymphoma and literature review

¹ Eduardo David Poletti, ² Víctor Manuel Leal Ascencio, ³ Rocío Muñoz Sandoval, ⁴ Luis Muñoz Fernández, ⁵ André Morales Martínez.

¹ Internista Dermatólogo. Miembro Numerario de Academia Nacional de Medicina y Academia Mexicana de Cirugía. Presidente de la Sociedad Mexicana de Cirugía Dermatológica y Oncológica.

² Internista Dermatólogo. Profesor de Dermatología, Universidad Autónoma de Tabasco. Villahermosa Tabasco.

³ Médico y asesora en investigación clínica. Dermanorte del Bajío, Aguascalientes, Aguascalientes.

⁴ Jefe del Dpto. de Patología. Hospital de Especialidades Miguel Hidalgo. Aguascalientes, Ags.

⁵ Residente de Dermatología Pediátrica. Hospital Infantil de México Federico Gómez.

Fecha de aceptación: junio 2011

RESUMEN

Se trata de un adolescente masculino de 13 años de edad con diagnóstico de dermatomiositis juvenil asociada a linfoma no-Hodgkin, como evento paraneoplásico. La dermatomiositis es una enfermedad multisistémica del tejido conjuntivo-vascular, como expresión de una miopatía inflamatoria cuya etiopatogenia aún es desconocida, por lo que se han propuesto múltiples teorías y asociaciones, incluida la neoplásica.

PALABRAS CLAVE: dermatomiositis juvenil, Linfoma no Hodgkin, paraneoplásico, dermatosis fotodistribuida.

ABSTRACT

We present the case of a 13 year old teenager, with juvenile dermatomyositis associated with non Hodgkin lymphoma as a paraneoplastic event. Dermatomyositis is a multisystem disorder of vascular-connective tissue, as an expression of inflammatory myopathy whose etiology is still unknown. Many theories and associations have been proposed, including neoplastic.

KEYWORDS: juvenile dermatomyositis, Non Hodgkin Lymphoma, photodistributed dermatoses.

Introducción

La dermatomiositis juvenil (DMJ) es una enfermedad inflamatoria crónica que compromete de 1 a 9 casos por millón de niños menores de 16 años por año. Afecta, inicialmente, la vasculatura de la dermis, el tejido muscular, y ocasionalmente otros órganos y sistemas como corazón, pulmón y tubo digestivo.^{1,2} Es un trastorno de origen multifactorial derivado de una vasculopatía capilar, en cuya etiopatogenia se han propuesto, además del origen autoinmune, agentes virales (enterovirus, virus de la influenza, Coxsackie y echo), bacterianos (estreptococo β -hemolítico del grupo A, *Toxoplasma gondii*), vacunas, me-

dicamentos, y la presencia de alelos HLA-B8, DRB1*03:01, DQA1*03:01 y DQA1*05:01 en pacientes con un riesgo específico. Además, se ha identificado un polimorfismo promotor de TNF- α y antagonistas de los receptores de interleucina-1, presentando alto riesgo para enfermedad crónica y calcificación distrófica. Finalmente, se sabe que hasta un tercio de los adultos con dermatomiositis tienen riesgo de desarrollar cáncer. Este fenómeno no suele verse en la población pediátrica, aunque se han reportado algunos casos de eventos paraneoplásicos.^{3,4}

Describimos un caso clínico de este padecimiento, en un paciente pediátrico asociado a neoplasia maligna.

CORRESPONDENCIA

Eduardo David Poletti Vázquez ■ drpoletti@dermanorte.com
Clínica Derma-Norte de Aguascalientes, SC, Sierra Tepoztlán núm. 407. Residencial Bosques del Prado,
CP 20127, Aguascalientes, Ags., México. Tel.: (449) 9-914-3979.

Caso clínico

Adolescente masculino de 13 años de edad, referido de la consulta de medicina interna por dermatosis diseminada a cabeza, tronco y extremidades, que afecta: cara, regiones auriculares, cuello, tórax anterior, antebrazos y dorso de las manos. Dicha dermatosis estaba constituida por la presencia de placas eritemato-violáceas en región facial “halo en heliotropo” (fotografías 1, 2 A y B), placas eritematoescamosas milimétricas, simétricas y circulares, bien delimitadas de predominio acral “pápulas de Gottron” (fotografía 3). Cuadro de cuatro meses de evolución. Sin calcinosis, úlceras, lipodistrofia, ni datos clínicos de vasculitis.

También fueron detectadas esplenomegalia, 3 cm por debajo del reborde costal, y múltiples adenopatías axilares bilaterales móviles e indoloras. Tono muscular dentro de normalidad. La fuerza en brazos: abducción, 3/5; flexión de bíceps, 2/5; extensión de bíceps, 4/5; flexión de cadera, 3/5; rodillas en flexo-extensión, 4/5; y dorsiflexión-flexión plantares, 5/5.

Previamente, por diagnóstico de eccema alérgico, fue manejado con hidroxizina oral y acetónido de fluocinolona, sin percibir mejoría. A lo anterior se agrega pérdida ponderal de 6 kg y dificultad para la realización de actividades cotidianas, como peinarse o elevar objetos con los brazos. El resto de antecedentes, negativos.

Exámenes: Hb 11.9 mg/dl, leucocitos de 7,200/ml, ASAT 92 u/l (normal: 40 u/l), CPK 236 u/L, fracción MB: 6.92 u/l, aldolasa 16.4 u/l, DHL 394 u/l, VSG: 36 mm/hr. Anticuerpos anti-músculo liso, serologías para VIH/ virus Epstein Bar, antiestreptolisinas, anticuerpos antinucleares, anti-DNA nativo, C3, C4, CH50, y electrocardiograma dentro de parámetros de normalidad o negativos.

Imágenes de resonancia magnética de tórax, abdomen y pelvis sin contraste: incremento del tamaño de ganglios axilares, bilaterales, así como hiperintensidad de señal de la musculatura de bíceps y deltoides.

Histopatología

Piel. Hiperqueratosis, atrofia epidérmica y degeneración vacuolar de los queratinocitos basales, así como infiltrado linfocitario perivascular y depósitos de mucina dérmicos.

Músculo deltoides. Infiltrado inflamatorio en el tabique interfascicular, hiperplasia endotelial con proliferación tubulorreticular, trombos de fibrina, y destrucción muscular.

Ganglio axilar. Infiltrado monomorfo de linfocitos grandes, células con citoplasma eosinófilo abundante, y núcleo de cromatina marginada a la periferia, con uno a tres nucleolos basófilos medianos y numerosas mitosis

anormales, compatibles con linfoma no-Hodgkin de células grandes B (fotografías 4 A y B).

Inmunohistoquímica. CD45 +++, CD3 +++, CD20 negativo, CD30 +++. Compatible con linfoma de células grandes de estirpe B CD30 positivo (fotografía 5).

Evolución y manejo

Se inició metilprednisolona (18.75 mg/kg/día) intravenosa por 5 días, así como hidroxicloroquina (400 mg/día), calcio, vitamina D y fotoprotección tópica. Finalmente, fue remitido a su servicio original para estadificación, manejo oncológico y seguimiento.

Discusión

Atendiendo a los criterios diagnósticos y clasificación de la dermatopolimiositis propuestos por Bohan y Peter, en 1975 (cuadro 1),⁵ se pueden concluir los diagnósticos en nuestro paciente, ya sea por la presencia de los datos clínicos como por los estudios histopatológicos y de resonancia magnética nuclear,⁶ así como por su inclusión en el tercer grupo propuesto (cuadro 2).⁵

La DMJ se manifiesta antes de los 15 años, con inicio insidioso en la mitad de los casos. Generalmente, la dermatosis precede a todo el cortejo sintomático en hasta 20% de los afectados, representando 15-20% de las DMJ,^{7,8} en las que la calcinosis es constante, mientras que en los adultos se observan lesiones vasculares y necrosis con mayor frecuencia e intensidad.⁹

Dentro de las variantes de la DMJ se encuentran: la tipo Banker (aguda, con presencia de vasculitis, fiebre, disfagia, gran debilidad muscular y alta mortalidad) y la Brunsting (evolución crónica, con aparición frecuente de calcinosis y con buena respuesta terapéutica a esteroides).^{10,11} En el presente caso, la edad y la presentación clínica en asociación con linfoma, lo hacen inusual.

Difícilmente se llega a sospechar una neoplasia concomitante. La detección temprana del padecimiento paralelo se debió a la presencia de adenopatías, esplenomegalia y pérdida ponderal, amén del apoyo de estudios de laboratorio, histopatología y gabinete. Este caso en particular correspondió a un linfoma no Hodgkin, de células grandes B, el cual representa un grupo heterogéneo de neoplasias del sistema inmunitario, que generalmente se origina en los ganglios linfáticos y deriva en más de una expansión monoclonal que, en 85% de los casos, proviene de células B maduras, en 15% de células T y menos de 5% de células histiocíticas.¹² De las múltiples clasificaciones aceptadas, destaca la denominada REAL (Revised European-American Lymphoma), que incorpora inmunofenotipos, genotipos y citogenética en las categorías diag-



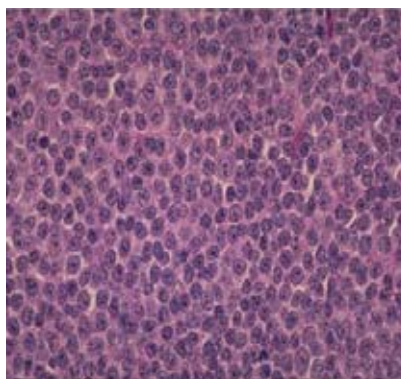
Fotografía 1. Dermatitis en áreas foto expuestas (cara, cuello, antebrazos y dorso de manos).



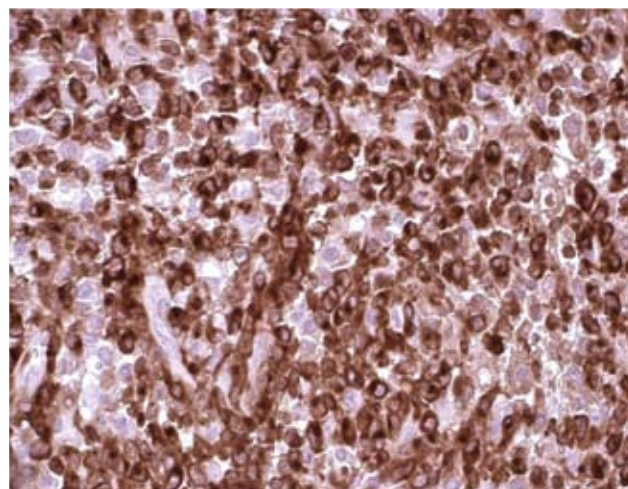
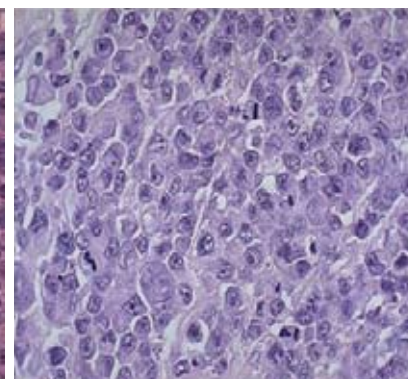
Fotografía 2. A y B. Placas eritemato-violáceas, con pigmento café (marrón) sobre piel adelgazada, así como edema periorbitario, en pabellones auriculares y cuello.



Fotografía 3. Pápulas de Gottron en dorso de manos.



Fotografías 4 A y B. Biopsia ganglionar. Infiltrado linfocitario monomorfo, que en mayor detalle muestra células con citoplasma eosinófilo abundante y núcleo de cromatina marginada a la periferia, con uno a tres nucleólos basófilos medianos y numerosas mitosis anormales, compatibles con Linfoma no Hodgkin de células grandes B.



Fotografía 5. Inmunohistoquímica. Reacción de tinción nuclear y membranosa, compatible con linfoma de células grandes B CD30 positivo.

nósticas. No se especifica la frecuencia con la que pueda iniciar de manera concurrente a DMJ.^{13,14}

El término paraneoplasia alude a la dermatosis desencadenada, favorecida o inducida por una neoplasia interna, y que aparece antes, durante o después de la misma.¹² La primera asociación entre la DM y el cáncer se describió en 1916, con el demostrativo caso de un paciente con carcinoma gástrico y severas afecciones cutáneas y musculares.¹⁵

De acuerdo con los postulados de la Helen Curth¹⁶ (asociación concurrente y paralela al inicio del tumor, mejoría con el tratamiento antitumoral, empeoramiento con la recidiva del cáncer), se acepta que la DM se asocia a tumor maligno entre 15-30% de los casos; es más frecuente en mayores de 50 años, y se suele diagnosticar después de la DM.¹⁷

Cuadro 1. Criterios diagnósticos, por Bohan y Peter.

CRITERIOS	DEFINICIÓN
1. Debilidad muscular proximal	1. Debilidad muscular en la cintura escapular o pélvica.
2. Enzimas sarcoplásmicas elevadas	2. Elevación de enzimas musculares en suero.
3. Cambios miopáticos en la electromiografía	3. Potenciales de acción característicos de miopatía.
4. Biopsia Muscular	4. Inflamación crónica con degeneración y regeneración de fibras musculares.
5. Pápulas de Gottron o Heliotropo	5. Pápulas planas en los nudillos de los dedos. Rash hiperémico alrededor de los párpados, respectivamente.

La presencia de cuatro criterios hacen el diagnóstico.

Cuadro 2. Clasificación, por Bohan y Peter, 1974.

Grupo 1.	Polimiositis idiopática primaria
Grupo 2.	Dermatomiositis idiopática primaria.
Grupo 3	Dermatomiositis (o polimiositis) asociada a neoplasia.
Grupo 4	Dermatomiositis (o polimiositis) infantil asociada con vasculitis.
Grupo 5	Polimiositis o dermatomiositis asociada con enfermedades colágeno-vasculares (Síndrome de superposición).

Las neoplasias asociadas con mayor frecuencia son: mama, pulmón, ovario, útero, colon, estómago, próstata, timoma, nasofaringe y linfoma no Hodgkin.^{18,19,20} Los reportes de varios autores, como Sigurgeirsson y otros,^{21,22,23,24} se fundamentan en los criterios de Peter y Bohan, sin demostrar la relación específica con un tumor determinado (cuadro 2).

De acuerdo con la literatura revisada, el primer reporte de DMJ como fenómeno paraneoplásico fue publicado en 1993, con el estudio de seis casos.²⁵ Destaca que los hallazgos clínicos más importantes que pusieron en alerta a los médicos tratantes fueron: la presencia de esplenomegalia y/o de linfadenopatía. En particular, la localización del proceso maligno y DMJ es variable, y se ha reportado con neoplasias en nasofaringe, pulmón y médula ósea, aunque sin precisarse la frecuencia de asociación a linfoma.^{26,27,28}

Cada vez se definen mejor los criterios predictivos de gravedad para la DM y una neoplasia oculta, que se sospecha como fenómeno paraneoplásico. Dichos criterios son: ser mayor de 50 años, género masculino, desarrollo

rápido de la enfermedad (en menos de 6 meses), presencia de necrosis cutánea, incremento rápido, persistente y alto (>de 40 mm) de la velocidad de sedimentación globular, niveles elevados de CPK, resistencia al tratamiento, presencia de los anticuerpos anti 155/140 kDa, y los dirigidos contra el fragmento N-terminal de los anticuerpos Mi-2.²⁹⁻³⁵

En cuanto a la evolución de la DMJ, se dice que la mayoría de los pacientes se encuentran libres de la enfermedad tras 24-48 meses de haberse remitido el cuadro, aunque algunos pueden sufrir una recaída posterior que mucho dependerá de si hubo o no paraneoplasia asociada y la estirpe de ésta.³⁶

En conclusión, aun siendo baja la incidencia de asociación entre la DM y neoplasias, particularmente en la población pediátrica, y la ausencia de datos concluyentes sobre la etiología, sugerimos que esta posibilidad de asociación paraneoplásica sea considerada a través de revisiones multidisciplinarias, de acuerdo con criterios clínicos y un adecuado seguimiento.

REFERENCIAS

1. Fernández-Bussy R, Gatti CF, Porta-Guardia C. *Fundamentos en Dermatología Clínica*. 1ª ed. Argentina, Ediciones Journal, 2011: 229-239.
2. Jorizzo JL: "Dermatomyositis". En: Bologna JL, Jorizzo JL, Rapini RP. *Dermatología*. Madrid, Elsevier. España, 2008, 622-627.
3. Feldman BM, Rider LG, Reed AM, Pachman LM. "Juvenile dermatomyositis and other idiopathic inflammatory myopathies of childhood". *Lancet* 2008; 371: 2201-2212.
4. Callen JP, Jorizzo J, Bologna J, Piette WW, Zone JJ. "Dermatomyositis". En: Viegues RA, Callen JP. *Dermatological signs of Internal Medicine*. Philadelphia, Saunders, 2009, 11-19 y 107-116.
5. Bohan A, Peter JB. "Polymyositis and dermatomyositis (first of two parts)". *N Engl J Med* 1975; 292: 344-347.
6. Brown VE, Pilkington CA, Feldman BM, Davidson JE. "Network for Juvenile Dermatomyositis, Paediatric Rheumatology European Society (PReS). An international consensus survey of the diagnostic criteria for juvenile dermatomyositis (JDM)". *Rheumatology (Oxford)* 2006; 45(8): 990-993.
7. Feldman BM, Rider LG, Reed AM, Pachman LM. "Juvenile dermatomyositis and other idiopathic inflammatory myopathies of childhood". *Lancet* 2008; 28, 371 (9631):2201-2212.
8. Schmieder A, von Komorowski G, Peitsch WK, Goerdts S, Goebeler M. "Juvenile dermatomyositis in an 8-year-old boy". *Dermatology Online Journal* 2009; 15(6): 3.
9. Reed AM, López M. "Juvenile dermatomyositis: recognition and treatment". *Pediatric Drugs* 2002; 4: 315-321.
10. Ravelli A, Ruperto N, Trail L, Felici E, Sala E, Martini A. "Clinical assessment in juvenile dermatomyositis". *Autoimmunity* 2006; 39: 197-203.
11. Ramanan AV, Feldman BM. "Clinical outcomes in juvenile dermatomyositis". *Curr Opin Rheumatol* 2002; 14: 658-662.
12. Vose J, Chiu BC, Cheson BD. "Update on epidemiology and therapeutics for non-Hodgkin's lymphoma". *Hematology* 2002; 241-261.
13. Levi F, Randimbison L, Te VC, La Vecchia C. "Non-Hodgkin's lymphomas, chronic lymphocytic leukaemias and skin cancers". *Br J Cancer* 1996; 74:1847-1850.
14. Harris LN, Stein H, Coupland SE, Hummel M, Favre RD. "New approaches to lymphoma diagnosis". *Hematology* 2001; 194-220.
15. Callen JP. "Myositis and malignancy". *Curr Opin Rheumatol* 1994; 6: 590-594.
16. Curth HO. "Skin lesions and internal carcinoma". En: Andrade R, Gumpert SL, Popkin GI, et al. *Cancer of the skin*. Philadelphia, Saunders, 1976, 1308-1343.
17. Hill CL, Zhang Y, Sigurgeirsson B, Pukkala E, Møllerhøj L, Airio A, Evans SR, Felson DT. "Frequency of specific cancer types in dermatomyositis and polymyositis: a population-based study". *Lancet* 2001; 357: 85-86.
18. Barnes BE, Mawr B. "Dermatomyositis and malignancy. A review of the literature". *Ann Intern Med* 1976; 84: 68-76.
19. Chung VQ, Moschella SL, Zembowicz A, Liu V. "Clinical and pathologic findings of paraneoplastic dermatoses". *J Am Acad Dermatol* 2006; 54: 745-762.
20. Cox NH, Lawrence CM, Langtry JA, Ive FA. "Dermatomyositis. Disease associations and an evaluation of screening investigations for malignancy". *Arch Dermatol* 1990; 126: 61-65.
21. Sigurgeirsson B, Lindelof B, Edhag O, Allander E. *Risk of cancer in patients with dermatomyositis or polymyositis. A population-based study*. *N Engl J Med* 1992; 326: 363-7.
22. Sparsa A, Liozon E, Hermann F, et al. "Routine vs extensive malignancy search for adult dermatomyositis and polymyositis: a study of 40 patients". *Arch Dermatol* 2002; 138: 885-890.
23. Poletti ED. *El A, B, C, cutáneo del Internista*. 1ª ed. México, Alfil, 2009: 34-36.
24. Cohen PR. "Cutaneous paraneoplastic syndromes". *Adv Dermatol* 1995; 11: 215-252.
25. Morris P. "Juvenile dermatomyositis as a paraneoplastic phenomenon: an update". *J Pediatr Hematol Oncol* 2010; 3: 189-191.
26. Richardson JB, Callen JP. "Dermatomyositis and malignancy". *Med Clin North Am* 1989; 73: 1211-1220.
27. Caldwell DS, McCallum RM. "Rheumatologic manifestations of cancer". *Med Clin North Am* 1986; 70: 385-417.
28. Zappasodi P, Del Forno C, Corso A, Lazzarino M. "Mucocutaneous paraneoplastic syndromes in hematologic malignancies". *Int J Dermatol* 2006; 45, 14-22.
29. Chen YJ, Wu CY, Shen JL. "Predicting factors of malignancy in dermatomyositis and polymyositis: a case-control study". *Br J Dermatol* 2001; 144: 825-831.
30. Basset-Seguín N, Roujeau JC, Gherardi R, Guillaume JC, Revuz J, Touraine R. "Prognosis factors and predictive signs of malignancy in adult dermatomyositis". *Arch Dermatol* 1990; 126: 633-637.
31. Burnouf M, Mahé E, Verpillat P, et al. "Cutaneous necrosis is predictive of cancer in adult dermatomyositis". *Ann Dermatol Venerol* 2003; 130 (3): 313-16.
32. Gallais V, Crickx B, Belaich S. « Facteurs pronostiques et signes prédictifs de cancer au cours de la dermatomyosite de l'adulte ». *Ann Dermatol Venerol* 1996; 123: 722-726.
33. Mautner GH, Grossman ME, Silvers DN, Rabinowitz A, Mowad CM, Johnson BL. "Epidermal necrosis as a predictive sign of malignancy in adult dermatomyositis". *Cutis* 1998; 61: 190-194.
34. Prohic A, Kasumagic-Halilovic E, Simic D, Selmanagic A. "Clinical and biological factors predictive of malignancy in dermatomyositis." *JEADV* 2009, 23, 570-620.
35. Sontheimer RD, Provost TT. *Cutaneous Manifestations of Rheumatic Diseases*. 1ª ed. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2004: 65-98.
36. Hiketa T, Matsumoto Y, Ohashi M, et al. "Juvenile dermatomyositis, a statistical study of 114 patients with dermatomyositis". *J dermatol* 1992; 19: 470-476.