

# Esclerodermia y cáncer de mama

## *Systemic sclerosis and breast cancer*

Lara Vallés, Itziar Arrue, Marta González, Ricardo Valverde, Isabel Polo, Aurora Guerra, Francisco Vanaclocha

Departamento de Dermatología. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid. España.

### Correspondencia:

Lara Vallés Blanco  
Departamento de Dermatología  
Hospital Universitario 12 de Octubre  
Avda. Córdoba s/n  
Madrid. España  
e-mail: laravallesblanco@hotmail.com

### Resumen

Varios estudios han demostrado un aumento de la incidencia de cáncer en pacientes con esclerodermia sistémica, sobre todo en cáncer de pulmón, pero también en cáncer de mama. Presentamos una esclerodermia sistémica rápidamente progresiva en una mujer de 70 años, con afectación sistémica precoz, e induración en la mama izquierda. La realización de mamografías y biopsias repetidas diagnosticaron un adenocarcinoma de mama. El intervalo entre ambos diagnósticos fue de 9 meses.

(L. Vallés, I. Arrue, M. González, R. Valverde, I. Polo, A. Guerra, F. Vanaclocha. Esclerodermia y cáncer de mama. Med Cutan Iber Lat Am 2009;37(6):258-261)

**Palabras clave:** neoplasia, esclerodermia, enfermedad del tejido conectivo.

### Summary

Several studies have demonstrated an increase in cancer in patients with systemic sclerosis (SS) especially lung cancer, but also breast cancer. We present a rapidly progressive SS, in a 70 years old woman, with early systemic affection and left breast induration. Mammography and several biopsies diagnosed a breast adenocarcinoma. The duration between SS onset and breast cancer diagnosis was 9 months.

**Key words:** neoplasia, scleroderma, connective tissue disease.

La esclerodermia sistémica (ES) es una enfermedad crónica del tejido conectivo, que frecuentemente afecta a la piel y órganos como el pulmón, riñón, y tracto digestivo. La primera publicación que habla de la ES y cáncer data de 1953, pero no es hasta 1979 cuando aparece el primer estudio[1]. Desde entonces numerosos trabajos han demostrado un aumento de la incidencia de cáncer en ES, sobre todo en cáncer de pulmón. Otras neoplasias descritas son el cáncer de mama, hepatocarcinoma, cáncer cutáneo no melanoma (CCNM), linfoma no Hodgkin (LNH) y de cavidad oral. De forma global el riesgo relativo (RR), en enfermos de ES, de padecer cáncer es de 2,31, en varones y de 1,64, en mujeres[2].

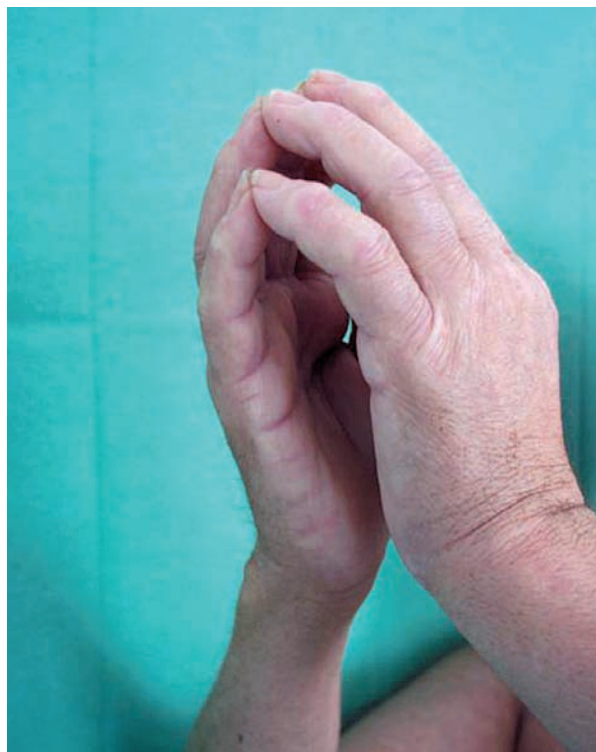
Presentamos un caso de ES rápidamente progresiva, que a los 9 meses del diagnóstico, le fue detectado un cáncer de mama.

### Caso clínico

Presentamos una paciente de 70 años de edad, hipertensa, dislipémica y diabética desde hacía más de 20 años, en tratamiento con insulina, torasemida, verapamilo, captopril, lovastatina, clorhidrato de amitriptilina y medazepan. En mayo de 2004 comenzó con un cuadro de diarrea crónica, evidenciándose una eosinofilia periférica de 2.300/l. El resto de pruebas realizadas como ecografía abdominal, tránsito gastrointestinal, Mantoux, VIH, serología de hepatitis, coprocultivos, parásitos en heces y serología de borrelia, fueron negativos o dentro del rango de la normalidad. Dos meses después, presentó un cuadro de induración bilateral, simétrica y progresiva distalmente en las extremidades, precedido de una sensación de tirantez, edema y eritema. A su vez, durante la exploración, se observó afectación de la zona inframamaria, más marcada en la mama izquierda. La

mamografía mostró engrosamiento de la piel y mínimos cambios inflamatorios, de predominio en la mama izquierda.

Cuando la paciente llegó a nuestro servicio, en septiembre de 2004, se realizaron tres biopsias profundas de la mama izquierda y una del brazo ipsilateral. Las histología de la mama mostrará acantosis discreta, elongación de las crestas, dermis reticular con engrosamiento difuso y abundantes haces de colágeno grueso que reemplazaban la grasa que habitualmente envuelve las glándulas. También se observó una disminución de la luz y engrosamiento discreto de la pared de los vasos. Todas las biopsias fueron diagnósticas de esclerosis cutánea, sin evidencia de células neoplásicas. Sin embargo, dos meses después, la paciente presentó un llamativo empeoramiento del cuadro cutáneo, con esclerosis muy importante en las extremidades e incompetencia funcional, con afectación incluso de zonas proximales como ingles y hombros. Asimismo, se observó persistencia de la induración mamaria. La paciente refería debilidad muscular generalizada y marcada astenia. También se evidenció esclerodactilia, fenómeno de Raynaud, teleangiectasias en la cara y en el escote, además de edema y eritema palpebral bilateral. Ante la rápida instauración del cuadro, se decide su ingreso para descartar afectación sistémica. Se realizó una nueva biopsia del miembro superior izquierdo (MSI) que confirmó el diagnóstico de esclerodermia. Las pruebas de función pulmonar fueron normales, mientras que la manometría esofágica mostró una hipotonía del esfínter esofágico inferior. El electrocardiograma (ECG) evidenció alteraciones inespecíficas en la repolarización y el ecocardiograma, por su parte, puso al descubierto una estenosis mitral moderada. Asimismo, la TAC toraco-abdominal mostró un engrosamiento difuso de la asas yeyuno-ileales. En el hemograma se confirmó, nuevamente, la eosinofilia de 2.450/l, con leucocitosis de 12.010/l, trombocitosis de 403.000/l, anemia microcítica con Hb 10 g/dl, VSG 40 mm/h. También se observó una alteración leve del perfil muscular con una CPK de 153 UI/L, aldolasa de 10,5 U/L, LDH de 500 UI/L, siendo el resto de la bioquímica y la orina normales. En el estudio inmunológico presentaba ANA + 1/2.560, con ENA negativos, incluidos anticuerpos anti centrómero y anti topoisomerasa-1. Fue dada de alta con el diagnóstico de ES. Cuando acude a consulta, cuatro meses después, la paciente presenta un empeoramiento de la esclerosis afectando la extensión de las articulaciones metacarpofalángicas de ambas manos (Figura 1). También se evidenció un livedo reticularis persistente en los miembros inferiores, hiperpigmentación cutánea generalizada y distensión abdominal. A su vez, presentaba una llamativa afectación asimétrica de la mama izquierda, con retracción, cambios poiquilodérmicos, pequeñas ulceraciones y costras



**Figura 1.** Deformidad en flexión de los dedos con imposibilidad para la extensión de articulaciones metacarpofalángicas.

(Figura 2). Presentaba además retracción del pezón (Figura 3). A la palpación, se apreciaba una consistencia leñosa que afectaba no sólo la mama si no también la axila y la región escapular ipsilateral. Ante la sospecha de patología neoplásica subyacente, se decide un nuevo ingreso. Se confirmó una pérdida de 12 kg de peso, diarrea crónica, proteinuria



**Figura 2.** Esclerosis de la piel que afecta a la mama izquierda.



**Figura 3.** Retracción de la mama izquierda con cambios poiquilodérmicos, ulceración, pequeñas costras y afectación del pezón.

de 360 mg/24 h, normalización de la eosinofilia y del perfil muscular. Se le practicó una nueva biopsia cutánea de la mama izquierda que confirmó tratarse de una metástasis de adenocarcinoma de origen mamario. En la biopsia de MSI solo se objetivó esclerodermia. Se realizó una biopsia ganglionar de la axila izquierda que evidenció igualmente una metástasis de adenocarcinoma. En la TAC toraco-abdominal se evidenciaron adenopatías axilares y cardiomegalia. La paciente fue remitida al servicio de oncología médica con

diagnóstico de carcinoma inflamatorio de mama en estadio T4NXMX. Inició tratamiento con adriamicina y taxol, con discreta mejoría de la esclerosis cutánea tras la primera sesión. No obstante, tras la segunda sesión presentó un deterioro de la función cardíaca y edema agudo de pulmón motivo por el que se derivó a la unidad de cuidados paliativos. Las dos enfermedades, la esclerodermia y el adenocarcinoma de mama se diagnosticaron en un intervalo de 9 meses.

## Comentario

El primer autor que sugiere la relación entre ES y cáncer fue Duncan y col. en 1979[2]. Pese a que los primeros estudios no lograron demostrar esta asociación, en 1985, Roumm y col., hallaron un ratio de incidencia estandarizada (SIR) significativa para el cáncer de pulmón, comparándolo con la población normal, de 1,81 para las neoplasias de forma global y de 4,4 para el cáncer de pulmón[3]. Posteriormente, Abu-Shakra et al.[4], han sido los únicos autores que han conseguido demostrar el aumento de la incidencia de cáncer de mama en ES con un SIR 6.1. Más recientemente, en los estudios llevados a cabo por distintos autores se ha observado un aumento de la incidencia en ES para neoplasias como el LNH[5], CCNM[6], hepatocarcinoma[5, 7], esófago[8-10] y cavidad oral[4, 10] (Tabla 1).

Cuando la ES se asocia a una neoplasia aquélla debuta de forma tardía, a una edad media de 54 años, casi 15

**Tabla 1.** Estudios epidemiológicos de cáncer en ES

Ref.	Autor	Año	Núm. casos ES	SIR Cánceres total	SIR Localización
1	Duncan	1979	?	No significativo	
16	Black	1982	27	No significativo	
3	Roumm	1985	262	SIR 1.81	Pulmón SIR 4.4
4	Abu-Shakra	1993	248	SIR 2.1	Pulmón SIR 8.3 Mama SIR 6.1
6	Rosenthal	1993	233	SIR 2.4	Pulmón SIR 7.8 LHN SIR 9.6
5	Rosenthal	1995	917	SIR 1.5	Pulmón SIR 4.9 CCNM SIR 4.2 Hígado SIR 3.3
14	Higuchi	2000	43	SIR 5.1	
15	Chattergee	2000	490	No significativo	
13	Hill	2003	441	SIR 1.99	Pulmón SIR 5.9
7	Chattergee	2005	538	No significativo	Mujer de raza negra Hígado SIR 7.35
11	Derk	2006	769	SIR 1.55	Orofaringe SIR 9.63 Esófago SIR 15.9

LNH: Linfoma No Hodking; CCNM: Cáncer Cutáneo No Melanoma; SIR: Ratio de Incidencia Estandarizada.

**Tabla 2.** Manifestaciones clínicas de la ES asociada a cáncer

Debut	>	60 años
Manifestaciones sistémicas precoces (menos de 1 año)		
Afectación cutánea asimétrica		
Mala respuesta a tratamiento		

años más tarde que la forma idiopática[4, 11, 12] y presenta una evolución mucho más rápida, con aparición de las manifestaciones sistémicas en menos de 1 año. Es habitual la aparición de complicaciones específicas de la ES, como las crisis hipertensivas renales y la fibrosis pulmonar, de forma precoz, con mayor gravedad y de más difícil tratamiento[4, 9]. Por supuesto, esta situación además conlleva un peor pronóstico. Pese a que la asociación entre ES y cáncer de mama siempre ha sido controvertida se han publicado más de 50 casos. No obstante, sólo Abu-Shakra et al., han demostrado un aumento de la incidencia de manera significativa. Cuando la ES se asocia con un cáncer de mama ambos diagnósticos se presentan con una fuerte relación temporal. El intervalo medio entre ES y la aparición del cáncer de mama es de 0,6-0,8 años, comparado con los 8,6-9,8 años para neoplasias malignas de otras localizaciones[3]. Esta proximidad temporal, es algo que han señalado múltiples autores[1, 4, 13, 14]. De forma llamativa, el 61,4% de los casos de ES y cáncer de mama se producen con menos de 12 meses de diferencia y de estos, el 25% se dan de forma

simultánea[4, 11]. Sin embargo pese a esta cercanía en el tiempo, no parece que la presentación de la ES se comporte como una enfermedad paraneoplásica. No hay estudios que demuestren que el tratamiento de una de las dos entidades influya en el curación o mejoría de la otra. Se han comunicado casos aislados en los que el tratamiento del cáncer supuestamente ha incidido en la mejoría de la ES. Asimismo, también se ha informado de casos en los que ha empeorado. En la mayoría de estos casos la ES se manifiesta tras el inicio de la quimioterapia para el cáncer de mama, con docetaxel, paclitaxel o bleomicina. Por otro lado, algunos individuos presentan esclerosis mamaria tras la administración de radioterapia. No es el caso de nuestra paciente, quien no había recibido ningún otro tratamiento previo que pudiese haber desencadenado la ES. Por ello se deben considerar otros mecanismos etiopatogénicos que influyan en el desencadenamiento de ambas enfermedades.

## Conclusión

Debemos prestar particular atención a aquellos pacientes en los que la ES aparece después de los 60 años, con una rápida evolución en la afectación cutánea, sobre todo si tiene preferencia por alguna localización de forma asimétrica, con manifestaciones sistémicas precoces y mala respuesta al tratamiento, por su asociación con una neoplasia maligna oculta (Tabla 2).

## Bibliografía

- Duncan SC, Winkelmann RK. Cancer and Scleroderma. *Arch Dermatol* 1979; 115:950-5.
- Sakauchi F, Mori M, Ishikawa O, Endo H. The association of systemic sclerosis with malignant neoplasms. *Nihon Rinsho Meneki Gakkai Kaishi* 2004; 27: 402-6.
- Roumm A, Medsger TA. Cancer and systemic sclerosis. An epidemiologic study. *Arthritis Rheum* 1985; 28: 1336-40.
- Abu-Shakra M, Guillemin F, Lee P. Cancer in systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 1993; 36: 460-4.
- Rosenthal AK, McLaughlin JK, Gridley G, Nyren O. Incidence of cancer among patients with systemic sclerosis. *Cancer* 1995; 76: 910-4.
- Rosenthal AK, McLaughlin JK, Linet MS, Persson I. Scleroderma and malignancy: an epidemiological study. *Ann Rheum Dis* 1993; 52: 531-3.
- Chatterjee S, Dombi G, Severson R, Mayes M. Risk of Malignancy in Scleroderma. *Arthritis Rheum* 2005; 52: 2415-24.
- Bielefeld P. Systemic scleroderma and malignant diseases. A review of the literature. *Rev Med Interne* 1991; 12: 350-4.
- Mattingly PC, Mowat AG. Rapidly progressive scleroderma associated with carcinoma of the oesophagus. *Ann Rheum Dis* 1979; 38: 177-8.
- Derk CT, Rasheed M, Artlett CM, Jiménez SA. A cohort study of cancer incidence in systemic sclerosis. *J Rheumatol* 2006; 33: 1113-6.
- Launay D, Le Berre R, Hatron PY, Peyrat JP, Hachulla E, Devuelder B, et al. Association between systemic sclerosis and breast cancer: eight new cases and review of the literature. *Clinic Rheumatol* 2004; 23: 516-22.
- Derk CT. Associations of breast cancer development in patients with systemic sclerosis: an exploratory study. *Clin Rheumatol* 2007; 26: 1615-9.
- Hill CL, Nguyen A-M, Roder D, Robert-Thomson P. Risk of cancer in patients with scleroderma: a population based cohort study. *Ann Rheum Dis* 2003; 62: 728-31.
- Higuchi M, Horiuchi T, Ishibashi N, Yoshizawa S, Niho Y, Nagasawa K. Anticentromere antibody as a risk factor for cancer in patients with systemic sclerosis. *Clin Rheumatol* 2000; 19: 123-6.
- Chatterjee S, Severson RK, Weiss LK, Kau TY, Mayes MD. Risk of malignancy in scleroderma. *Arthritis Rheum* 2000; 43: S315.
- Black KA, Zilko PJ, Dawkins RL. Cancer in connective tissue disease. *Arthritis Rheum* 1982; 25: 1130-3.