

Vasculitis leucocitoclástica como síndrome paraneoplásico de cáncer de mama. Reporte de un caso y revisión de la literatura

Medina-Barrionuevo R,* Mendoza-Galindo L,** Vega-González T,*** Alvarado-Miranda A,* Lara-Medina F,* Arce-Salinas C*

RESUMEN

La vasculitis engloba a un grupo heterogéneo de procesos clinicopatológicos cuyo denominador común es la inflamación y necrosis de la pared de los vasos sanguíneos. Afecta tanto a arterias como a venas de diversos tamaños a lo largo del organismo y se presenta con manifestaciones clínicas variadas. La presentación clínica incluye tanto a la forma primaria como a la secundaria, siendo esta última la forma de presentación que se asocia con procesos reumatológicos, infecciosos, alérgicos y neoplásicos, especialmente los de origen hematológico. La vasculitis secundaria a tumores sólidos es una entidad clínica poco común. Presentamos el caso de una mujer de 52 años de edad con cáncer de mama asociado con vasculitis leucocitoclástica como síndrome paraneoplásico.

Palabras clave: Vasculitis leucocitoclástica, cáncer de mama, síndrome paraneoplásico.

ABSTRACT

Vasculitis encompasses a heterogeneous group of clinicopathological processes whose common denominator is inflammation and necrosis of the blood vessels' wall. It affects both arteries and veins of various sizes along the body and shows different clinical symptoms. The clinical presentation includes both primary and secondary forms, the latter being associated with rheumatologic, infectious, allergic and neoplastic processes, especially those of hematologic origin. Vasculitis secondary to solid tumors is uncommon. We report a 52-year-old woman with breast cancer associated to leukocytoclastic vasculitis as a paraneoplastic syndrome.

Key words: Leukocytoclastic vasculitis, breast cancer, paraneoplastic syndrome.

INTRODUCCIÓN

La vasculitis engloba a un grupo heterogéneo de procesos clinicopatológicos cuyo denominador común es la inflamación y necrosis de la pared de los vasos sanguíneos. Afecta tanto a arterias como a venas de

diversos tamaños a lo largo del organismo y se presenta con manifestaciones clínicas variadas.¹

Existen formas de vasculitis primarias y secundarias, estas últimas asociadas a varios procesos, entre ellos, infecciosos, alérgicos, secundarios a drogas, reumatológicos y enfermedades neoplásicas.¹

La vasculitis asociada con enfermedades malignas representa del 2 al 5% del total de las vasculitis, y la mayoría son debidas a neoplasias hematológicas, menos frecuentemente a neoplasias sólidas.⁷ Entre las neoplasias sólidas más frecuentemente asociadas con la vasculitis están las del tracto gastrointestinal, pulmón y tracto urinario, siendo las vasculitis por cáncer de mama relativamente raras.²

En el 71% de los casos, las manifestaciones de vasculitis aparecen antes o concurrentemente con la

* Departamento de Oncología Médica.

** Pasante en Servicio Social. Instituto Tecnológico y de Estudios Superiores de Monterrey.

*** Dermatología. Departamento de Piel y Partes Blandas.

Instituto Nacional de Cancerología, México.

Este artículo puede ser consultado en versión completa en <http://www.medigraphic.com/revmexmastol>

aparición de la neoplasia.¹ La estrategia de manejo incluye corticoides y tratamiento específico de la neoplasia base. El pronóstico es reservado a la evolución de la neoplasia en curso.^{1,9}

REPORTE DEL CASO

Mujer de 52 años de edad, hipertensa crónica, tratada con captopril; sin otros antecedentes de importancia. Inició su padecimiento con la aparición de una tumoración en la mama izquierda de seis meses de evolución, asociada con úlceras indoloras en el dorso de ambas manos (*Figura 1a*).

Al examen físico inicial, se le encontró un tumor en la mama izquierda, localizado en el cuadrante superior externo, con dimensiones máximas de 6 x 5 cm, no fijo a piel ni planos profundos, además de un conglomerado axilar ipsilateral móvil de 2 cm; la exploración de la mama derecha no mostró alteraciones. La piel del dorso de ambas manos demostró la presencia de lesiones ulceradas, con base limpia, bordes eritematosos, con secreción serosa escasa, cubiertas por costra melicérica, de diámetros aproximados de 3 x 3 cm. Fenómeno de Raynaud en ambas manos, sin flogosis u otra alteración relevante.



Figura 1. a. Se observa dermatosis localizada en el dorso de ambas manos, en la base de los dedos índices, caracterizada por la presencia de lesiones ulceradas, bien delimitadas, con base limpia, bordes eritematosos, con presencia de secreción serosa escasa, cubiertas por costra melicérica, de diámetros aproximados de 3 x 3 cm. **b.** Se observa dermatosis localizada en el dorso de ambas manos, en la base de los dedos índices, caracterizada por placas mal delimitadas, con presencia de tejido cicatricial rosado, costra hemática de aproximadamente 1 x 0.5 cm (derecha) y erosión con base limpia y seca de 1 x 1 cm aproximadamente (izquierda). Comparativamente con las lesiones iniciales, se presenta notable mejoría.

Se le realizaron estudios de laboratorio, que fueron normales, con excepción de Ca 15-3 con niveles de 118 U/mL (normal hasta 53 U/mL); también se le realizó una tomografía axial computada de tórax que no mostró datos de enfermedad metastásica. La biopsia con aguja de corte del tumor mamario reportó carcinoma canalicular infiltrante, RE (receptor de estrógeno) negativo, RP (receptor de progesterona) negativo, HER2 positivo (IHK 3+) y Ki67 40%. También se le realizó una biopsia de piel del dorso de la mano, que reportó vasculitis leucocitoclástica.

Inició quimioterapia neoadyuvante basada en 5-fluorouracilo, adriamicina y ciclofosfamida. De forma paralela, fue valorada por infectología y dermatología; adicionalmente, se le realizó serología para hepatitis B, C, HIV, anticuerpos antinucleares, anticuerpos anti-DNA de doble cadena y anticuerpos anti-Smith; todos ellos resultaron negativos y/o normales.

Al término de cuatro ciclos de quimioterapia, presentó mejoría notable de las lesiones cutáneas y del fenómeno de Raynaud (*Figura 1b*). Actualmente recibe quimioterapia con paclitaxel semanal y trastuzumab.

DISCUSIÓN

Las vasculitis cutáneas han sido asociadas con numerosas condiciones médicas, incluyendo infecciones, efectos adversos de la medicación, reacciones alérgicas, desórdenes autoinmunes del tejido conectivo y malignidades sistémicas. Las neoplasias malignas tienen poca asociación con vasculitis como síndrome paraneoplásico, con una frecuencia menor del 5% de los casos.³ La mayoría de estas vasculitis secundarias se relacionan con cánceres de origen hematológico, con una menor proporción asociadas con tumores sólidos. En relación con las vasculitis y tumores sólidos, se han reportado en cáncer de pulmón, urológico, de endometrio, ovario, colon, renal, de mama y cabeza y cuello.^{1,7,9}

Los síndromes cutáneos paraneoplásicos son manifestaciones no metastásicas, resultado de la existencia de una patología maligna de base. La estrecha conexión entre ambas es reconocida por la desaparición de la dermatosis si el cáncer es eliminado por cualquier medio y la recurrencia de los signos cutáneos cuando hay recidiva tumoral.⁴

Existen diversas hipótesis sobre la presentación de las vasculitis como síndrome paraneoplásico; algunas de ellas se han orientado a la deficiente eliminación de complejos inmunes, a la probable homología entre los antígenos del cáncer y antígenos vasculares, a una respuesta inmunológica a depósitos de neoantígenos o alteración de antígenos de las paredes vasculares.¹⁰ Algunos estudios sugieren que las células malignas producen antígenos que consecuentemente estimulan la formación de complejos, liberación de linfocinas y otras sustancias vasoactivas que, finalmente, inducen vasculitis.⁵ Otros estudios sugieren la liberación de sustancias como factores de crecimiento, factores de adhesión y hormonas, que son responsables de las manifestaciones clínicas de la vasculitis.⁴

En 1976, Curth propuso algunos criterios para considerar una manifestación paraneoplásica a nivel de la piel: simultaneidad, es decir, que ambas condiciones deben iniciarse al mismo tiempo; seguir un curso o evolución paralelo; consistencia en ubicación y tipo celular; no ser reconocida como parte de un síndrome genético; tener un tumor específico para una determinada dermatosis.⁴ Sin embargo, otros autores consideran tan sólo dos criterios para definir vasculitis paraneoplásica: que la manifestación cutánea se presente de manera simultánea a la neoplasia y que ambas condiciones sigan un curso paralelo.⁵

La mayoría de las vasculitis paraneoplásicas se deben a neoplasias hematológicas (90%) y sólo un 10% de los casos están relacionados con tumores sólidos.⁵ En éstos, la más frecuentemente descrita es la vasculitis leucocitoclástica (VLC), que constituye un 50 a 60% de todas las vasculitis paraneoplásicas.⁷ Histológicamente, la VLC se identifica con un infiltrado inflamatorio neutrofílico en las paredes de los vasos, engrosamiento endotelial y necrosis fibrinoide en las vénulas postcapilares.⁷

En general, los signos y síntomas de las vasculitis paraneoplásicas se pueden presentar desde 25 meses previos al diagnóstico oncológico y hasta nueve meses después.⁵ Clínicamente, son similares a aquéllas no relacionadas al cáncer: con hallazgos a la exploración física, principalmente en extremidades superiores, con presencia de erupciones urticarias recurrentes con duración mayor a 24 horas, que pueden o no ser dolorosas, o como púrpura palpable asociada con mialgias y artralgias.^{8,9} Síntomas constitucionales como fiebre o ataque al estado general son también comunes.⁹

Los estudios complementarios no muestran anormalidades específicas, algunas veces sólo incremento de la VES (velocidad de sedimentación globular), anemia y linfocitosis. Además, es posible encontrar factor reumatoide positivo o disminución del complemento.⁵

El pronóstico de las vasculitis paraneoplásicas está ligado principalmente a la disponibilidad de un tratamiento efectivo para la neoplasia subyacente.⁵ El tratamiento de la malignidad a menudo resulta en regresión de las lesiones cutáneas, y los síntomas pueden recurrir entre los cursos de quimioterapia. Sin embargo, cuando no es posible el tratamiento curativo de la neoplasia, la vasculitis paraneoplásica responde al tratamiento con corticoides solos o en combinación con agentes inmunosupresores.⁵

En cuanto a la vasculitis paraneoplásica secundaria a cáncer de mama, se ha descrito poco en la literatura. Se tienen reportes de casos aislados, como la asociación de síndrome de Henoch Schönlein a cáncer de mama, manifestándose durante la progresión de la enfermedad y remitiendo durante el tratamiento sistémico.⁶ Joshua O. Podjasek³ realizó también una revisión donde describe cinco de 53 casos de vasculitis paraneoplásica debida a cáncer de mama, en su mayoría del tipo de púrpura y urticaria; un caso apareció de manera simultánea a la neoplasia, otro, seis meses previos al diagnóstico y los demás, entre los siete y 17 años después del diagnóstico. Cuatro de los cinco casos remitieron completamente con un promedio de dos a tres meses de tratamiento sistémico. La experiencia de la Clínica Mayo acerca de vasculitis cutánea de pequeños vasos asociada con tumores sólidos publicada en febrero del 2012, muestra que de los 17 pacientes tratados de enero de 1996 a enero del 2010, sólo tres pacientes tenían diagnóstico de cáncer de mama (18%).³ Dos de estas pacientes tenían histología de carcinoma canalicular infiltrante y una, lobulillar infiltrante, con una edad promedio de presentación de 63 años. En cuanto a las características clínicas, las tres se presentaron con lesiones de púrpura asociadas a urticaria, y una de ellas con fibrosis pulmonar. El tiempo de presentación varió entre 12 meses previos al diagnóstico maligno y nueve meses posteriores. Dentro de los hallazgos de laboratorio, se presentó elevación de la VES, ANA, anti-Ro-La, APAB y niveles bajos de la fracción C3 y C4 del complemento en

dos de ellas, mientras que una no presentó ninguna alteración. Las tres pacientes recibieron, además del tratamiento específico para la neoplasia subyacente, tratamiento tópico con prednisona y triamcinolona; una de ellas, además, requirió tratamiento con azatioprima. Se notificó la remisión del cuadro en las tres pacientes en un periodo promedio de ocho meses de tratamiento.³

El caso presentado muestra la rareza de la presentación de las vasculitis paraneoplásicas secundarias a neoplasias sólidas; más aún, secundarias a cáncer de mama. En nuestra paciente se documentó vasculitis leucocitoclástica, que representa la entidad más común de las vasculitis paraneoplásicas, aunque la púrpura es la más comúnmente asociada con el cáncer de mama. El caso tiene la particularidad de haberse presentado de manera simultánea al diagnóstico de cáncer y que respondió rápidamente al tratamiento sistémico antineoplásico desde el primer ciclo, sin la necesidad de uso de corticoides, proporcionando una fuerte evidencia de que se trata de un verdadero síndrome paraneoplásico, lo que lo hace interesante por su poca frecuencia, así como su forma de presentación.

BIBLIOGRAFÍA

1. Kurzrock R, Cohen PR, Markowitz A. Clinical manifestations of vasculitis in patients with solid tumors. A case report and review of the literature. *Arch Intern Med*. 1994; 154: 334-340.
2. Solans-Laqué R, Bosch-Gil JA, Pérez-Bocanegra C, Selva-O'Callaghan A, Simeón-Aznar CP, Vilardell-Tarres M. Paraneoplastic vasculitis in patients with solid tumors: report of 15 cases. *J Rheumatol*. 2008; 35 (2): 294-304. Epub 2007 Dec 15.
3. Podjasek JO, Wetter DA, Pittelkow MR, Wada DA. Cutaneous small vessel vasculitis associated with solid organ malignancies. The Mayo Clinic experience. *J Am Acad Dermatol*. 2012; 66 (2): e55-e65. doi: 10.1016/j.jaad.2010.09.732. Epub 2010 Nov 18.
4. Saettone-Leon A. Dermatitis paraneoplásicas. *Dermatol Perú*. 2012; 22: 149-160.
5. Wong M, Grossman J, Hahn BH, La Cava A. Cutaneous vasculitis in breast cancer treated with chemotherapy. *Clinical Immunology*. 2008; 129: 3-9.
6. Maestri A, Malacarne P, Santini A. Henoch Schönlein syndrome associated with breast cancer. *Angiology*. 1995; 46: 625-627.
7. Park HJ et al. Neoplastic and paraneoplastic vasculitis, vasculopathy, and hypercoagulability. *Rheum Dis Clin N Am*. 2011; 37: 593-606.
8. Thomas I et al. Cutaneous paraneoplastic syndromes: uncommon presentations. *Clinics in Dermatology*. 2005; 23: 593-600.

9. Pelosof L et al. Paraneoplastic syndromes: an approach to diagnosis and treatment. Mayo Clin Proc. 2010; 85: 838-854.
10. Tanaz A et al. Malignancy risk in vasculitis. Ther Adv Musculoskelet Dis. 2011; 3: 55-63.

Correspondencia:
C. Arce-Salinas
Departamento de Oncología Médica

y Tumores Mamarios.
Instituto Nacional de Cancerología, México.
Av. San Fernando Núm. 22,
Col. Sección XVI, 14080,
Tlalpan, México, D.F.
Teléfono: +525547471020, ext. 12065
Fax: +525554851237
E-mail: haydee_arce96@yahoo.com.mx