



## CASO CLÍNICO

### Afectación pulmonar intersticial como manifestación de síndrome paraneoplásico

#### Interstitial lung disease as a manifestation of paraneoplastic syndrome

**Autores:** Espinosa Monroy, I<sup>1</sup>; García Guerra, JA<sup>2</sup>; Rodríguez-Bobada Caraballo, D<sup>3</sup>; Cartas Verdugo, M<sup>1</sup>; Miján Caño, P<sup>1</sup>; Bellido Maldonado, A<sup>2</sup>.

1. Servicio de Medicina Interna. Hospital General La Mancha Centro.
2. Servicio de Neumología. Hospital General La Mancha Centro.
3. Servicio de Aparato Digestivo. Hospital General La Mancha Centro

#### Resumen:

Los síndromes paraneoplásicos son un conjunto de síntomas y signos clínicos asociados a un tumor maligno pero no vinculados ni con su crecimiento local ni con la presencia de metástasis a distancia. Dentro de su baja prevalencia, diversos estudios epidemiológicos<sup>1</sup> establecen una estrecha relación entre dermatomiositis y cáncer. A continuación, presentamos el caso de una mujer de 60 años con neoplasia ovárica estadio IV y la aparición concomitante de una afectación pulmonar intersticial bilateral relacionada con una serie de manifestaciones sistémicas. Se obtuvo el diagnóstico definitivo de síndrome antisintetasa como forma de manifestación de un síndrome paraneoplásico.

**Palabras clave:** EPID, Sd. Paraneoplásico, NINE fibrótica, Sd. Antisintetasa, anti-PL12

#### Resume:

Paraneoplastic syndromes are a group of clinical symptoms and signs associated with a malignant tumor but it isn't related with your local growth or the presence of distant metastases. Various epidemiological studies establish a close relationship between dermatomyositis and cancer. We present the case of a 60-year-old-woman with ovarian tumor stage IV and simultaneous bilateral interstitial lung involvement related to a series of systemic manifestations. The definitive diagnosis was anti-synthetase syndrome as a form of manifestation of a paraneoplastic syndrome.

**Keywords:** ILD, Sd. Paraneoplastic, fibrotic NSIP, Sd. Antisynthetase, anti-PL12

#### Introducción:

La dermatomiositis es una enfermedad del tejido conectivo que cursa con una clínica muy heterogénea, con afectación pulmonar intersticial, articular, muscular, cutánea y fenómeno de Raynaud, asociados a la presencia de autoanticuerpos de miositis. En ocasiones, ésta puede aparecer como manifestación de un síndrome paraneoplásico, siendo los tumores ováricos una de las neoplasias más frecuentes que pueden provocar esta afección en mujeres. A continuación, presentamos un caso clínico con la presencia de una EPID fibrosante en una mujer con diagnóstico de cistoadenocarcinoma ovárico estadio IV.

#### OBSERVACIÓN CLÍNICA:

Mujer de 60 años, no fumadora, hipertensa, diagnosticada en 2009 de cistoadenocarcinoma mucinoso de ovario estadio IC, realizándose en dicho momento histerectomía, doble anexectomía, linfadenectomía, omentectomía y extirpación del apéndice. Recibió hasta 6 líneas de quimioterapia diferentes por múltiples recidivas y progresión: en 2010 a nivel ganglionar periesplénico, en 2012 a nivel ganglionar supraclavicular derecho y en 2017 a nivel ganglionar en uréter derecho. En agosto de 2021 se observó captación patológica mediastínica en PET-TC, realizándose en septiembre de ese mismo año EBUS que confirmó con punción de adenopatía subcarinal recidiva, manteniéndose actitud expectante y seguimiento estrecho ante limitación de nuevas líneas terapéuticas.

Fue derivada a consultas de Neumología en diciembre de 2021 ante el hallazgo en TC de mes previo de unos infiltrados pulmonares intersticiales bilaterales, de predominio en bases y de aparición meses después de finalizar el último ciclo de quimioterapia, el cual fue en diciembre de 2020 con topotecán. La paciente previa a la consulta había recibido tratamiento antibiótico sin mejoría. En la primera valoración en consultas la paciente refería disnea de mínimos esfuerzos con clase funcional 3 / 4 de la escala mMRC que había empeorado en los últimos meses además de tos seca con expectoración ocasional blanquecina. Comentaba a su vez una serie de manifestaciones sistémicas de aparición en los últimos 2-3 meses que consistían en astenia, prurito cutáneo generalizado y la aparición de una serie de lesiones cutáneas, artralgias en articulaciones metacarpofalángicas y fenómeno de Raynaud. Ante esta situación se decidió ingresar a la paciente para estudio.

A la exploración se encontraba eupneica en reposo con saturación basal de 93%, febrícula en la toma de constantes. Presentaba lesiones eritematoso-violáceas, no sobre-elevadas en región cervico-dorsal de espalda, en ambos flancos abdominales y en flexura de codos (figura 1). Asimismo, mostraba frialdad en los dedos de las manos con eritema en los mismos sin claros signos de inflamación articular. A la auscultación destacaban crepitantes secos hasta campos medios en ambos hemitórax.

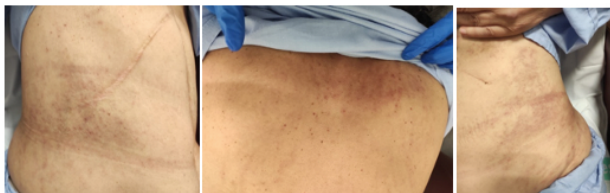


Figura 1: La paciente durante el ingreso hospitalario presentó lesiones sobrelevadas, eritematovioláceas y confluentes en ambos flancos abdominales y región superior de espalda ("signo del Chal").

En TC torácico realizado durante el ingreso destacaba un engrosamiento de septos interlobulillares de predominio en bases y subpleurales, con zonas de pérdida de volumen y presencia de áreas de vidrio deslustrado compatible con NINE. Cabe destacar la ausencia de panalización (figura 2).

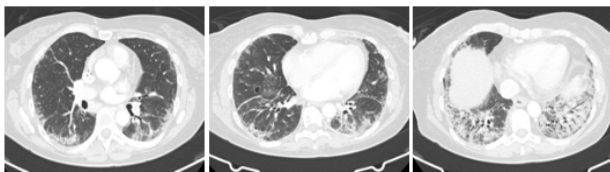


Figura 2: TC torácico que muestra afectación del espacio aéreo de predominio peribronquial predominantemente en ambas bases pulmonares y en las zonas medias de los campos de localización subpleural. No signos de linfangitis carcinomatosa. Estabilidad de localización respecto a TC previo pero sí mayor destrucción parenquimatosa con áreas en vidrio deslustrado sugiriendo patrón de NINE fibrótica. Adenopatías patológicas en supraclavicular derecha, mediastínicas patatraqueales y subcarínica derecha

Se solicitaron unas pruebas de función pulmonar que mostraban una alteración ventilatoria restrictiva en grado moderado y una alteración leve de la capacidad de difusión que corregía con volumen alveolar. Se realizó también un test de la marcha recorriendo la paciente 368 metros (63% del predicho) con una saturación promedio de 90% durante la prueba.

En la analítica solicitada destacaba ANAs a títulos elevados (1/1280), elevación de marcadores inflamatorios (VSG 113mm/h y proteína C reactiva 5.2mg/dl) y anemia normocítica normocrómica (Hb 9.2g/dl). Ante esto, se amplió estudio de autoinmunidad mostrando AntiRo + y panel de miositis positivo para Anti PL12. CPK dentro de la normalidad.

Se completó estudio solicitando ecocardiograma que fue normal, capilaroscopia siendo patológica con presencia de dilataciones capilares y hemorragias (figura 3) y electromiograma con datos de miopatía en miembros superiores e inferiores en grado leve.

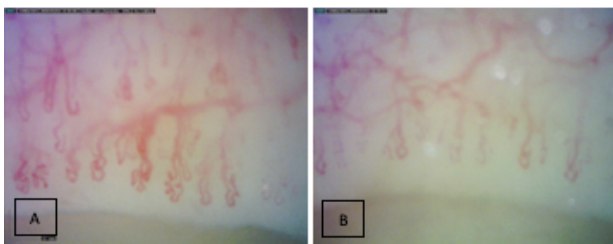


Figura 3. A)Capilaroscopia mano izquierda. B)Capilaroscopia mano derecha. Importante asimetría entre ambos dedos con desestructuración, pérdida de capilaridad y ramificaciones en mano derecha sugerente de enfermedad de tejido conectivo.

Con todos estos datos y tras ser valorada por Reumatología se establece el diagnóstico de síndrome antisintetasa con afectación pulmonar (patrón radiológico de NINE fibrótica y alteración ventilatoria restrictiva en grado moderado y leve de DLCO), afectación muscular, articular, cutánea, serológica y fenómeno de Raynaud; siendo el cuadro un probable síndrome paraneoplásico en relación con recidiva de su patología tumoral previa.

Se inició tratamiento con bolos de corticoides durante el ingreso, con desaparición de lesiones cutáneas y mejoría del prurito, y se pauta de forma domiciliaria prednisona 1mg/kg/día con paulatina bajada de la dosis.

## DISCUSIÓN

Los síndromes paraneoplásicos son un conjunto de síntomas y signos clínicos asociados a un tumor maligno, pero no vinculados ni con su crecimiento local ni con la presencia de metástasis a distancia. La frecuencia de dermatomiositis/polimiositis como forma de manifestación de estos síndromes varía en los reportes de la literatura médica<sup>2</sup>. En general, los tipos de neoplasias asociadas con dermatomiositis son similares por edad y sexo a la población general; siendo en mujeres el cáncer de pulmón, mama y ginecológico las neoplasias que con más frecuencia producen síndromes paraneoplásicos. Dentro de estas últimas, el cáncer de ovario aparece más frecuentemente de lo esperado<sup>3</sup>, como ocurre en la paciente de nuestro caso clínico. Un estudio retrospectivo realizado por Davis y colaboradores<sup>4</sup> incluyó 14 pacientes con dermatomiositis/polimiositis y neoplasia ovárica. La edad media de estas pacientes fue de 59 años. 12 presentaban lesiones cutáneas y 10 de ellas tenían alteraciones en el electromiograma. En una reciente revisión que tenía como objetivo actualizar los conocimientos acerca del síndrome antisintetasa<sup>5</sup> se concluía que es un cuadro muy heterogéneo y que la presencia de anticuerpos anti-EJ, anti-PL7 y anti-PL12, como en el caso reportado, están más relacionados con la aparición de enfermedad intersticial pulmonar como primer síntoma o en fases iniciales de la enfermedad.

En cuanto a la afectación intersticial, el patrón radiológico e histológico de NINE es el más frecuentemente hallado en aquellas EPID asociadas a enfermedad del tejido conectivo. La artritis reumatoide sería la única enfermedad del tejido conectivo donde el patrón radiológico/histológico más frecuente es el de NIU<sup>6</sup>. En la dermatomiositis, a pesar de que el patrón NINE es el más frecuente, también se pueden encontrar patrones tipo NIU, NO o DAD e incluso la conjunción de varios de estos (*overlap*)<sup>7</sup>. El patrón NINE por lo general suele tener un mejor pronóstico que la presencia de un patrón histológico de NIU.

Además, en nuestra paciente hallamos el anticuerpo antiRo52, relacionado con formas más agresivas de afectación intersticial pulmonar<sup>8</sup>.

El tratamiento de la enfermedad se basa en glucocorticoides inicialmente a dosis de 1 mg/kg/día, con posterior

reducción progresiva, junto con fármacos inmunosupresores y ahorradores de corticoides, entre ellos el micofenolato mofetil, azatioprina o ciclofosfamida. La respuesta al tratamiento inmunomodulador será variable y su elección variará en función de la afectación sistémica, efectos secundarios y experiencia del centro. Recientemente se ha llevado a cabo el estudio INBUILD<sup>9</sup> donde se estudió el efecto de nintedanib en enfermedades intersticiales fibrosantes progresivas, incluidas en ellas las asociadas a enfermedad del tejido conectivo. Se observó un retraso estadísticamente significativo en el descenso de FVC en estos pacientes, por lo que nintedanib podría ser una alternativa de tratamiento de estas enfermedades en caso de progresión con el tratamiento inmunosupresor.

#### BIBLIOGRAFIA

1. Zahr ZA, Baer AN. Malignancy in myositis. *Curr Rheumatol Rep* 2011;13:208-15.
2. D. Zantos, Y. Zhang, D. Felson. The overall and temporal association of cancer with polymyositis and dermatomyositis. *J Rheumatol*, 21 (1994), pp. 1885-1889
3. S. Whitmore, G. Anhalt, T. Provost, *et al.* Serum CA-125 screening for ovarian cancer in patients with dermatomyositis. *Gynecol Oncol*, 65 (1997), pp. 241-244
4. Davis, I. Ahmed et al. Ovarian malignancy in patients with dermatomyositis and polymyositis: A retrospective analysis of fourteen cases.. *J Am Acad Dermatol*, 37 (1997), pp. 730-733
5. Opin AH, Makowska JS et al. Antisynthetase síndrome-much more than just a myopathy. *Seminar in arthritis and rheumatismo*. 2021.
6. Spagnolo P, Lee C, Sverzellati N et al. The lung in rheumatoid arthritis-focus on interstitial lung disease. *Arthritis Rheumatol*. 2018. 10.1002/art.40574.
7. Sambataro G, Sambataro D, Torrisi SE et al. State of the art in interstitial pneumonia with autoimmune features: A systematic review on retrospective studies and suggestions for further advances. *Eur Respir Rev*. 2018;27(148). <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pub-med/29720509>
8. Si Wu, Xiaojun Tang, Liping Wu et al. Association of anti Ro52 autoantibodies with interstitial lung disease in connective tissue disease. *Annals of the Rheumatic diseases*.
9. Flaherty K, Wells AU, Cottin V. Nintedanib in progressive interstitial lung disease. INBUILD Study. *N Engl J Med* 2019; 381:1718-172

