

CASUÍSTICA

UNA MUJER CON DERMATOMIOSITIS Y CARCINOMA DE VEJIGA

Dres. Natalia Romero, Gabriela Besocke, Diego Martín Pinna

Una mujer de 88 años, ex tabaquista, registraba antecedentes de enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), hematoma intracerebeloso en 1983, herpes zoster oftálmico en ojo izquierdo y carcinoma transicional de vejiga grado IV (12/03) tratado con resección endoscópica transuretral, sin radioterapia local por negativa de la paciente. El 10 de abril de 2004 consultó en urgencias por edema bpalpebral y dolor en brazo derecho asociado a exantema pruriginoso en miembros superiores. En ese momento aparecieron lesiones ulcero-costrosas periungueales dolorosas en ambas manos. Se interpretó el cuadro como reacción alérgica y se medicó con 8 mg. de betametasona intramuscular. El exantema desapareció persistiendo el dolor que se extendió de la cintura escapular en forma bilateral y simétrica; el edema periorbitario y bpalpebral se tornó eritematoso. En los días posteriores comenzó con debilidad proximal y simétrica en miembros superiores y con edema en ambas manos. El cuadro se acompañó de hiporexia, adinamia, y descenso de peso no cuantificado, además de un episodio aislado de macrohematuria. Con esta sintomatología consultó el 23-04-2005, refiriendo déficit en la agudeza visual del ojo derecho de comienzo reciente. También refería odinofagia sin disfagia. Al examen físico como datos positivos se encontraron: debilidad muscular proximal en la cintura escapular con dolor espontáneo ante la palpación y ante los movimientos en ambos hombros; eritema y edema periorbitario con aumento de la temperatura local sin déficit ni dolor al movilizar los ojos (fig. 1); lesiones ulcero-costrosas periungueales y edema en ambas manos (fig. 2). Se interpretó el cuadro como celulitis periorbitaria vs. recurrencia de herpes zoster oftálmico, teniendo como tercer diagnóstico una probable dermatomiositis. Se inició tratamiento con aciclovir y amoxicilina-sulbactam y se solicitaron enzimas musculares. Posteriormente fue evaluada por el servicio de oftalmología. Se descartó compromiso herpético y se suspendió la antibioticoterapia. En la tabla 1 se ven los datos del laboratorio.

Tabla 1. Resultados de laboratorio.

Creatinin fosfoquinasa (U/lt)	1103
Creatinin fosfoquinasa-MB (U/lt)	46 (% del total)
Glutámico pirúvico transaminasa (U/lt)	103
Glutámico oxaloacético transaminasa (U/lt)	39
Aldolasa (U/lt)	10,80
Latex AR	negativo
Factor antinuclear positivo	1/40

Se interpretó el cuadro como dermatomiositis (paraneoplásica?). Se inició tratamiento con meprednisona 60 mg/día e ibuprofeno 600 mg/8 hs. En los primeros días disminuyó el edema periorbitario persistiendo el eritema y recuperó la agudeza visual previa. Comenzó con debilidad proximal en la cintura pelviana, sin dolor. Persistía el dolor en la cintura escapular por lo que se rotó ibuprofeno a naproxeno 250 mg/6hs y se aplicaron 5 mg. de metotexate. El dolor mejoró aunque persistía la debilidad siendo ésta más marcada en la cintura escapular que en la cintura pelviana. Las lesiones de las manos tendían a la cicatrización aunque continuaban siendo dolorosas y persistía el edema local. La paciente evolucionó estable con tendencia a la mejoría y se otorgó el alta con seguimiento clínico ambulatorio. La propuesta tera-



Figura 1. Eritema heliotropo: rash purpúrico periorbitario. El mismo puede verse también en forma de "V" sobre el torax.

¹ Servicio de Clínica Médica del Hospital Privado de Comunidad.

² Servicio de Neurología del Hospital Privado de Comunidad. Córdoba 4545. (B7602CBM) Mar del Plata. Argentina.
E-mail: nsromero@yahoo.com.ar

péutica incluía la resección del tumor vesical, pero dada la edad de la paciente y las complicaciones esperables de la cirugía, se acordó con la familia el manejo sintomático con corticoides, evitando incluso el uso de otros inmunosupresores si no había respuesta con el tratamiento inicial. La confirmación de la dermatomiositis como fenómeno paraneoplásico la hubiera dado la desaparición del cuadro con el tratamiento del tumor. A la fecha de redacción del presente trabajo, la paciente no había realizado aún el control post alta por consultorio externo del Servicio de Clínica Médica.

MIOPATIAS INFLAMATORIAS

Clasificación

Las miopatías inflamatorias pueden clasificarse en 3 grandes grupos:

1. Polimiositis
2. Dermatomiositis
3. Miositis por cuerpos de inclusión

La dermatomiositis (DM) se caracteriza por ser una microangiopatía de piel y músculos, donde el depósito de complemento lleva a la lisis de capilares del endomisio e isquemia muscular.

La polimiositis (PM) y la miositis por cuerpos de inclusión (MCI) se caracterizan por la invasión muscular de LT CD8 que expresan autoantígenos, lo que lleva a la necrosis tisular. En la miositis por cuerpos de inclusión coexiste la formación vacular con depósitos amiloides.

Epidemiología

Las miopatías inflamatorias tienen en común la debilidad muscular moderada a severa e inflamación muscular.

La DM afecta a niños y adultos, más a las mujeres, mientras que la PM se presenta después de la segunda década de vida y la MCI se manifiesta mayormente en hombres mayores de 50 años.

En todos los grupos etarios la DM es la miopatía inflamatoria más frecuente, mientras que la PM es la de menor frecuencia.

La frecuencia de PM o DM aisladas o asociadas a otras enfermedades sistémicas se desconoce.

Existiría un factor genético predisponente en relación con el HLA-DRB1 en el caso de la PM y la MCI, mientras que el HLA-DQA se relaciona con la DM juvenil¹.

Manifestaciones clínicas

Tanto la DM como la PM se presentan con debilidad muscular de grado variable que se desarrolla lentamente, en semanas a meses y raramente tienen comienzo agudo.



Figura 2. Nódulos de Grotton: lesiones palpables, sobreelevadas, con basa eritematosa, en las superficies extensoras de las manos. También pueden aparecer en los codos y rodillas.

Los movimientos motores finos que dependen de los músculos distales como la presión manual, se afectan tardíamente en el curso de la DM y PM pero más precozmente en la MCI.

En la DM se identifica un rash característico que acompaña (más frecuentemente precede) a la debilidad muscular. Se presenta como un rash heliotropo* de los párpados superiores en muchos casos asociado con edema y un rash eritematoso en el rostro, cuello y tórax anterior o en la espalda y hombros, también puede afectar rodillas y codos. El rash puede exacerbarse con la exposición solar y en algunos casos es pruriginoso.

Es característico el rash de Gottron que se presenta como un tinte violáceo o pápulas prominentes en las articulaciones metacarpofalángicas o interfalángicas que en contraste con el del lupus eritematoso sistémico (LES), no compromete las falanges¹. Cuando es crónico, el rash presenta una apariencia brillante.

También es característica la presencia de cutículas irregulares, engrosadas y distorsionadas por la dilatación capilar en la base de las uñas.

Las caras palmar y lateral de los dedos pueden presentar líneas horizontales oscuras como "de suciedad".

La debilidad muscular puede variar de leve a severa, llevando a cuadriparesias.

En algunos casos el músculo parece estar respetado catalogándose como DM sin miositis, o DM amio-pática, pero en la biopsia de estos pacientes aparecen cambios perivasculares y perimusculares que sugie-

* Ver: Maxit MJ. Notas de la redacción. Acerca del heliotropo. Rev HPC 2005; 8:98.

ren que estos cuadros serían parte del amplio espectro de afección cutánea y muscular de la DM.

Por otro lado hay casos donde el rash es transitorio o difícilmente reconocible, dándose la denominación de DM sin dermatitis. En estos pacientes puede considerarse el diagnóstico de PM en forma errónea que se obtiene la biopsia.

En los niños el cuadro es similar al de los adultos pero con mayores manifestaciones extramusculares.

Las manifestaciones extra musculares son variadas y se describen en la tabla 2.

Los síntomas generales incluyen fiebre, astenia, pérdida de peso, artralgias y fenómeno de Raynaud cuando se asocian a otras enfermedades del tejido conectivo.

Puede presentarse asociada a cáncer o superponerse con esclerosis sistémica o enfermedad mixta del tejido conectivo.

LAS MIOPATÍAS COMO FENÓMENO PARANEOPLÁSICO

Aunque todas las miopatías inflamatorias pueden asociarse a patologías malignas, principalmente en grupos etarios altos, la frecuencia de asociación con cáncer está claramente incrementada en la DM. Estas neoplasias expresarían una variedad de oncoproteínas que actuarían como autoantígenos disparando una respuesta inmune contra el tejido cutáneo y muscular.

Los cánceres más frecuentemente asociados son aquellos de ovario, tracto gastrointestinal, pulmón, mama y linfomas no Hodgkin. Aunque esta asociación está claramente descrita, no se conoce con exactitud la frecuencia oscilando, según los estudios entre 15-35%. Se debe entonces establecer una vigilancia estricta luego de los 3 años de diagnosticada la enfermedad, con un examen anual completo de todos estos sistemas.

Las neoplasias genitourinarias han sido descritas inusualmente asociadas a DM. De hecho hasta el año 2003 habían sido publicados solo 6 casos de DM asociado a carcinoma transicional de vejiga, aunque las miopatías inflamatorias en conjunto están descritas más ampliamente²⁻¹⁴.

En los tumores ocurren mecanismos humorales inmunes que resultan en isquemia muscular por microangiopatía. La misma es debida al infiltrado de linfocitos T CD4 y macrófagos, que llevan mediante la secreción de citoquinas, a la activación del complemento (complejo C5b-9), con la consiguiente activación de la cascada inflamatoria que induce a la expresión tisular de moléculas de adhesión en la superficie (VCAM) así como intracitoplasmáticas (ICAM), que estimulan el pasaje de los linfocitos activados del endotelio hacia el espacio perimisial y endomisial, con

Tabla 2. Manifestaciones extramusculares

Contracturas
Disfagia
Úlceras gastrointestinales por vasculitis
Defectos en la conducción auriculovebtricular
Taquiarritmias
Miocarditis
Síntomas respiratorios
Enfermedad pulmonar intersticial
Calcificaciones subcutáneas
Úlceras en los sitios de presión

la consiguiente necrosis de los vasos de pequeño calibre que nutren a los músculos. Este fenómeno puede ocurrir también en vasos de mayor calibre.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de DM se confirma por tres exámenes de laboratorio: enzimas musculares, electromiografía y biopsia muscular, siendo útil en algunos casos la biopsia de piel.

La enzima más específica es la creatinin fosfoquinasa (CPK) que aumenta más de 50 veces en la enfermedad activa. También se encuentran incrementadas ALAT, ASAT, LDH y Aldolasa. Aunque la CPK suele correlacionarse con la actividad de la enfermedad, en algunos casos de enfermedad activa la CPK puede ser normal, por lo que los valores de las otras enzimas toman mayor relevancia.

La electromiografía muestra aumento espontáneo de la actividad con fibrilaciones, descargas repetitivas complejas y ondas positivas. Las unidades motoras voluntarias muestran unidades polifásicas de baja amplitud y corta duración. Aunque no son hallazgos específicos, ayudan a confirmar la actividad de la miopatía.

La biopsia muscular es el test más importante para establecer el diagnóstico. Muestra una inflamación principalmente perivascular en los septos interfasciculares y alrededor y entre los fascículos. Los vasos intramusculares muestran hiperplasia endotelial con trombos de fibrina u obliteración capilar. Las fibras musculares muestran necrosis, microinfartos que comprometen una porción de un fascículo muscular o la periferia de éstos causando la atrofia, que es diagnóstico de DM aún en ausencia de inflamación.

Las lesiones cutáneas muestran inflamación perivascular con células CD4+ en la dermis.

Los criterios diagnósticos se basan en la presencia de debilidad muscular miopática, hallazgos en el EMG, enzimas musculares, biopsia muscular y presencia de rash o calcinosis.

El diagnóstico es definitivo si la debilidad muscular característica se acompaña del rash y la

histopatología es acorde, dentro de un contexto clínico característico.

TRATAMIENTO

El objetivo del tratamiento es mejorar la habilidad para las actividades de la vida diaria incrementando la fuerza muscular y aminorando las manifestaciones extramusculares. A medida que mejora la capacidad muscular, disminuyen los valores de CPK paralelamente, no así a la inversa, ya que tratamientos como la plasmaféresis pueden disminuir las enzimas sin mejorar los síntomas. Esto puede malinterpretarse como una mejoría siendo solo química, por lo que siempre debe enfocarse el tratamiento basado en los síntomas musculares.

La prednisona es la primera línea de tratamiento aunque su aplicación continúa siendo empírica. Se sugieren 80-100 mg/día por 3-4 semanas y continuar por 10 semanas en días alternos. Aunque la mayoría de los pacientes responden en diverso grado y por un tiempo, otros se hacen resistentes a los corticoides requiriendo la adición de drogas inmunosupresoras. La decisión de comenzar con inmunosupresores se debe basar en la falta de respuesta a corticoides luego de 2-3 meses a altas dosis, presencia de complicaciones secundarias, la incapacidad para disminuir la dosis de corticoides sin precipitar recaídas y la debilidad rápidamente progresiva y falla respiratoria.

La azatioprina es beneficiosa, mientras que el metotrexate actúa más rápidamente, habiéndose descrito como raro efecto secundario la neumonitis que es difícil de distinguir de una enfermedad intersticial primaria. La ciclosporina puede también ser beneficiosa en niños. La ciclofosfamida puede ser útil en pacientes con enfermedad intersticial pero no hay evidencia de su beneficio.

La plasmaféresis no ha demostrado su beneficio, mientras que la Inmunoglobulina EV resulta promisorio tanto en la mejoría clínica como en la patología de base demostrado por biopsias repetidas.

Actualmente se sugiere continuar con prednisona como tratamiento de primera línea, seguida de azatioprina o metotrexate o la combinación de éstos con corticoides en casos más agresivos. La tercera opción es la inmunoglobulina EV, mientras que la ciclospo-

rina, ciclofosfamida, micofenolato o clorambucilo son tratamientos a considerar posteriormente si los primeros fracasaran, dependiendo de la severidad de la enfermedad, desórdenes concomitantes o la edad del paciente. Los resultados superiores con combinaciones de tratamiento específicas son inciertos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Dalakas MC, Hohlfeld R. Polymyositis and dermatomyositis. *Lancet* 2003; 362:971-82.
2. Hafejee A, Coulson IH. Dysphagia in dermatomyositis secondary to bladder cancer: rapid response to combined immunoglobulin and methylprednisolone. *Clin Exp Dermatol* 2005; 30:93-4.
3. Garcia-Donoso C, Sanchez-Munoz A, Lopez-Medrano F. Dermatomyositis and transitional cell carcinoma of the bladder: a rare paraneoplastic syndrome associated with tumor recurrence. *Eur J Intern Med* 2003;14:397-8.
4. Apaydin R, Gul U, Bahadir S, Siviloglu C, Ofluoglu I. Dermatomyositis without muscle weakness associated with transitional cell carcinoma of the bladder. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2002; 16:172-4.
5. Rankin WR, Herman JR. Rapidly progressive transitional cell carcinoma associated with dermatomyositis. *J Urol* 2002;167:639-40.
6. Hagman JH, Bianchi L, Campione E, Vidolin AP, Chimenti S. Dermatomyositis associated with ovarian transitional cell carcinoma. *J Am Acad Dermatol* 2001;45:642-4.
7. Robinson AJ, Alcock CJ. Dermatomyositis in association with transitional cell carcinoma of the bladder. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2001;13:50-1.
8. Federman DG, Radonich M, Kirsner RS. Fatal bladder cancer and dermatomyositis. *South Med J* 2000;93:492-3.
9. Talanin NY, Bushore D, Rasberry R, Rudolph T, Tuli M, Friedman-Musicante R. Dermatomyositis with the features of inclusion body myositis associated with carcinoma of the bladder. *Br J Dermatol* 1999; 141:926-30.
10. Mallon E, Osborne G, Dinneen M, Lane RJ, Glaser M, Bunker CB. Dermatomyositis in association with transitional cell carcinoma of the bladder. *Clin Exp Dermatol* 1999; 24:94-6.
11. Russ BW, English JC 3rd, King DH, Halbach DP. Amyopathic dermatomyositis associated with transitional cell carcinoma of the bladder. *Cutis* 1999; 63:73-6.
12. Jensen ML, Wieting JM, Andary MT, Fankhauser MJ, Jones MJ. Inclusion body myositis and transitional cell carcinoma of the bladder: significant resolution of symptoms after tumor excision. *Arch Phys Med Rehabil* 1997;78:327-9.
13. Marchal Escalona C, Vera Casano A, Chicharro Molero JA, Del Rosal Samaniego JM, Ruiz Dominguez JL, Santos Garcia Vaquero A, Burgos Rodriguez R. Dermatomyositis as paraneoplastic syndrome of bladder tumor. *Actas Urol Esp* 1992;16:57-9
14. Almog Y, Ben-Yehuda A, Ben-Chetrit E. Dermatomyositis associated with the recurrence of transitional cell carcinomas and Kaposi's sarcoma. *Clin Exp Rheumatol* 1991;9:285-8.