

Dermatomiositis asociada con carcinoma hepatocelular relacionado con el virus de la hepatitis B: un reporte de caso en Perú

Dermatomyositis associated with hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma: a case report in Peru

Milagros Cuadros-Torres^{1,2}, Antonelha M. Ganoza-Calero^{1,2}, Zuly Plácido^{3,a}, José Prado B.^{3,a}

¹ Escuela de Medicina, Universidad Peruana de Ciencias Aplicadas. Lima, Perú.

² Sociedad Científica de Estudiantes de Medicina, Universidad Peruana de Ciencias Aplicadas (SOCIEMUPC). Lima, Perú.

³ Departamento de Gastroenterología, Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins. Lima, Perú.

^a Médico residente de gastroenterología.

RESUMEN

La dermatomiositis (DM) es una miopatía inflamatoria de causa desconocida caracterizada por inflamación muscular, debilidad músculo-esquelética proximal y manifestaciones cutáneas típicas. Se ha asociado a malignidades como un síndrome paraneoplásico. Reportamos el caso de un paciente varón de 33 años, diagnosticado de hepatitis B, VHB crónico inactivo, que presentó lesiones papulares, pruriginosas y descamativas en cara, manos, zona inguinal y pies. Al examen físico se evidenció pápulas de Gottron, signo del heliotropo, debilidad muscular simétrica proximal. Se realizó una biopsia de piel donde se encontraron hallazgos compatibles con DM. Tras una ecografía abdominal se encontró una tumoración hepática, cuyo resultado en biopsia fue de carcinoma hepatocelular moderadamente diferenciado. Posteriormente se le realiza segmentectomía con lo cual síntomas de DM disminuyen. Es un caso infrecuente, y de sumo interés por lo que se decide reportar.

Palabras clave: Dermatomiositis; Síndromes paraneoplásicos; Carcinoma hepatocelular; Hepatitis B (fuente: DeCS BIREME)

ABSTRACT

Dermatomyositis is an idiopathic inflammatory myopathy characterized by proximal skeletal muscle weakness, typical skin manifestations and muscle inflammation. This disease has been associated with malignancies as a paraneoplastic syndrome. We present a patient of thirty-three years diagnosed with hepatitis B, chronic inactive HBV who presents papular, pruritic and desquamative lesions on the face, hands, inguinal area and feet. At the physical examination is evidenced Gottron's papules, heliotrope sign and proximal symmetric muscular weakness. Findings compatible with DM were found in a skin biopsy. An abdominal ultrasound revealed a liver tumor whereby a biopsy was performed and the result was a moderately differentiated hepatocellular carcinoma. Subsequently, a segmentectomy has been made and consequently the DM symptoms decreased. This case is of great interest and rare reason why we decided to report it.

Keywords: Dermatomyositis; Paraneoplastic syndromes; Carcinoma, hepatocellular; Hepatitis B (source: MeSH NLM).

INTRODUCCIÓN

Existen diversas miopatías inflamatorias idiopáticas, entre las cuales se encuentra la dermatomiositis (DM). Esta enfermedad se caracteriza por inflamación muscular, debilidad músculo esquelética proximal y manifestaciones cutáneas típicas. No se conoce la causa; sin embargo, se ha relacionado con que las infecciones virales y neoplasias malignas pueden inducir el proceso inmunológico⁽¹⁾.

La DM se ha asociado a malignidades como un síndrome paraneoplásico. Aunque no se sabe cuál es la relación precisa; se ha propuesto que se debe a una elevada expresión de autoantígenos tanto en el tejido canceroso y tejido muscular; por lo tanto, la respuesta inmune dirigida hacia las células cancerosas también

media dañando las células del tejido muscular⁽²⁾. La asociación entre carcinoma hepatocelular (CHC) y DM es infrecuente, y existen pocos casos reportados^(3,4). En tal sentido, reportamos el caso de un paciente peruano con DM secundaria al CHC por virus de la hepatitis B (VHB) en hígado no cirrótico.

CASO CLÍNICO

Paciente varón de 33 años, procedente de Ica, Perú, con antecedentes de diagnóstico de hepatitis B desde julio del 2018, VHB crónico inactivo. Acudió a consulta por presentar 4 meses antes del ingreso lesiones papulares y pruriginosas en cara, manos y zona inguinal, las cuales luego aparecen en ambos pies junto a descamación difusa de las zonas mencionadas, acompañado de dolor en ambas muñecas y sin

inflamación de otras articulaciones. Al examen físico se evidenció pápulas de Gottron y signo del heliotropo, fuerza muscular ^{4/5}, debilidad simétrica a predominio de musculatura proximal con difícil evaluación. Se evidenció inflamación en articulaciones de los codos, rodillas, tobillos, edema de manos y pies y limitación de movimiento de hombros. Por todos estos motivos ingresó a hospitalización del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins (HNERM) el día 19 de octubre del 2018.

Los estudios serológicos revelaron TGO: 53U/l, TGP: 102U/l, AchBc (+) y AgHBs (+), AgHBe (-), AchBe (+) y carga viral 42 UI/ml. Se realizó descarte de hepatitis C y VIH, siendo los resultados negativos. Sin embargo, se encontraron anticuerpos (AC) para IgG Epstein Barr virus VCA y AC Epstein barr EBNA positivos. No se detectaron AC antinucleares ANA, AC RNPsn, AC antiDNA, AC anti MPO, anti PR3 ni anti ACA screen. Los niveles de antígeno carcinoembrionario, antígeno carbohidrato 19-9 fueron normales; sin embargo, los niveles de alfafetoproteína (AFP) fueron altos (AFP: 373,70).

Se realizó una biopsia de piel (punch de piel 0,4 x 0,4 cm) en la cual se encontró hiperqueratosis ortoqueratósica, acantosis irregular y moderado infiltrado linfoplasmocitario perivascular y perianaxial en dermis superficial y profunda (ver Figuras 1, 2 y 3).

Se realizaron exámenes de imágenes, se encontró en la ecografía abdominal esteatosis hepática y una tumoración de 13x17 mm, en la tomografía sin contraste de tórax, abdomen y pelvis se evidencia disminución significativa de la densidad del parénquima hepático de carácter esteatósico con preservación focal a nivel del segmento VI. En la resonancia magnética dinámica de abdomen con gadolinio se evidencia hepatomegalia con diámetro longitudinal de lóbulo derecho de 18,4 cm, importantes cambios por infiltración grasa difusa y en segmento VII se halla imagen focal de aproximadamente 30x36 mm, de márgenes lobulados, con captación central en fase tardía (ver Figuras 4, 5 y 6). Se sospechó la presencia de un tumor maligno del

hígado y vías biliares intrahepáticas debido a infección por VHB y se realizó una biopsia hepática cuyo resultado fue CHC moderadamente diferenciado, con tejido hepático adyacente con esteatosis hepática. El paciente recibió tratamiento antiviral con el fármaco entecavir 1 mg al día. Tres meses después se le volvió a realizar carga viral cuyo resultado pasó a ser no detectable. En la resonancia magnética control post cirugía no se evidenció crecimiento del CHC y el paciente mostró una marcada mejoría de síntomas de DM.

DISCUSIÓN

Si bien la DM se encuentra asociada a otras enfermedades inflamatorias y autoinmunes como artritis reumatoide, enfermedad pulmonar intersticial, entre otras; también se han reportado casos asociados a neoplasias malignas ⁽²⁾. Se ha descrito que la DM puede ocurrir como un evento paraneoplásico en algunos pacientes y se ha notado que, al tratar el cáncer, la DM presenta mejoría ⁽⁴⁾. En este paciente, se realizó la resección del CHC a través de una segmentectomía del VII y parcial del VI a inicios de noviembre del 2018 y posteriormente se evidenció mejoría de síntomas de DM, mejoró la fuerza muscular y las lesiones en piel. El paciente ya había recibido corticoides anteriormente; sin embargo, no hubo mejoría. Este hecho refuerza la presencia de DM secundaria al CHC.

Se han descrito diversas clasificaciones para diagnosticar DM, entre ellas, la más utilizada ha sido los criterios de Bohan y Peter ^(5,6), que define el diagnóstico de DM y polimiositis (PM) a los pacientes que cumplen 3 a 4 criterios como debilidad muscular proximal simétrica, erupción cutánea típica de DM, enzimas musculares séricas elevadas, cambios miopáticos en electromiografía (EMG) y cambios anormales en biopsia muscular con la ausencia de signos histopatológicos de otras miopatías. En el caso de este paciente se observó que solo cumplía 2 criterios, ya que no se logró realizar la electromiografía ni la biopsia de músculo. Sin embargo, existe una clasificación actual de la Liga Europea Contra el Reumatismo y Escuela Americana de Reumatología (EULAR/ACR) en la cual

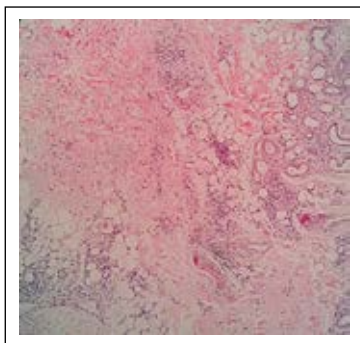


Figura 1. Se evidencia hiperqueratosis ortoqueratósica con acantosis irregular.

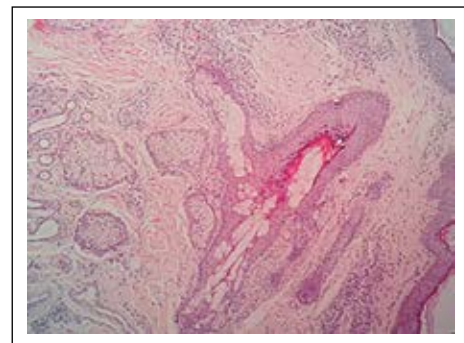


Figura 2. Infiltrado linfoplasmocitario perivascular en dermis superficial y profunda.

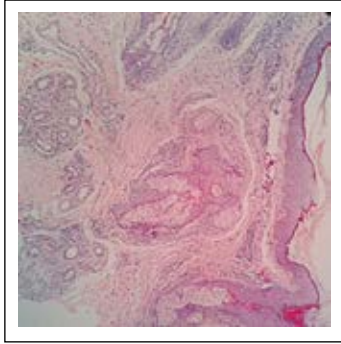


Figura 3. Infiltrado linfoplasmocitario perianexial en dermis superficial y profunda.

los pacientes adultos con signos patognomónicos en piel (signo de Gottron, pápulas de Gottron y/o erupción heliotropo) son clasificados con DM sin incluir la biopsia de músculo ⁽⁷⁾. Esta clasificación ha mostrado mayor sensibilidad y especificidad que la comúnmente utilizada de Bohan y Peter y mayor sensibilidad que los criterios de Centro Europeo Neuromuscular (ENMC) ⁽⁷⁾.

Estudios recientes explican que en el CHC existen diversos componentes del complejo NuRD, un complejo multiproteico con actividad histona desacetilasa y de remodelación de nucleosoma, siendo uno de los más importantes el antígeno Mi-2, el cual es un autoantígeno que se expresa también en la DM, por lo que pacientes que desarrollan CHC se muestran con síntomas de DM ⁽⁸⁾. Asimismo, se demostró que las células hepáticas de ratas H4IIE tienen un producto 169-bc cDNA, el cual tiene una homología de 88,8% con el antígeno humano Mi-2, lo cual nos indica que podría existir una reacción cruzada entre la DM y el CHC ⁽⁹⁾. No obstante, en el presente caso no se examinó el anti Mi-2 y son necesarios estudios más extensos para esclarecer este tipo de reacción cruzada.

Se ha descrito que el tipo de neoplasia que conlleva a DM varía dependiendo de las características de la población en riesgo y sus neoplasias más prevalentes ⁽¹⁰⁾. Por lo tanto, en Latinoamérica, debido

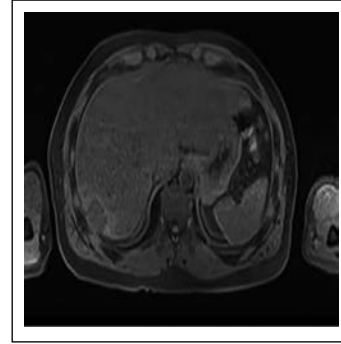


Figura 4. Imagen focal previa a la administración de contraste.

a que la incidencia del CHC es más baja que otras neoplasias, es muy raro encontrar la asociación entre CHC y DM. Es relevante reportar este caso debido a que hasta nuestra búsqueda no se han reportado casos en nuestro país que asocian la aparición de DM como manifestación extrahepática del CHC por infección con VHB, solo se ha encontrado estudios en el continente asiático. Asimismo, se ha descrito que la asociación entre CHC y DM varía dependiendo de la edad del individuo, siendo mayor en aquellos mayores de 40 años ⁽¹⁰⁾. Sin embargo, en esta ocasión el paciente tiene 33 años, siendo este un caso atípico. De otro lado, se ha encontrado que los pacientes infectados crónicamente con virus hepatitis C generan autoanticuerpos y posteriormente desarrollan enfermedades autoinmunes; mientras que en la literatura, la asociación entre infección por VHB y DM no está totalmente clara, se plantea que mediante un mecanismo autoinmune la infección VHB puede generar dermatomiositis; sin embargo se requiere más estudios ⁽¹¹⁾. En conclusión, se evidencia que la DM puede manifestarse de manera secundaria, sin embargo, su mecanismo de relación no se encuentra totalmente esclarecido y se necesitan más investigaciones.

Conflictos de intereses: Los autores declaramos no presentar ningún tipo de conflicto de interés.

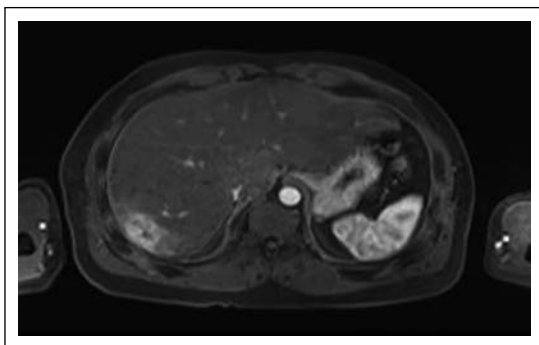


Figura 5. Imagen focal con captación en fase arterial tras la administración de contraste. Muestra porción central estrellada hipocaptadora.

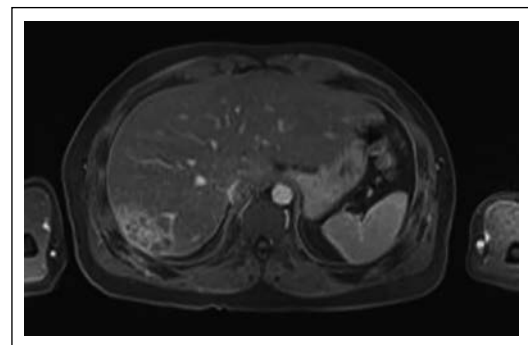


Figura 6. Imagen focal con captación central en la fase tardía tras la administración de contraste.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Sakaguchi S. Animal models of autoimmunity and their relevance to human diseases. *Curr Opin Immunol.* 2000;12(6):684-90.
2. Miller ML. Malignancy in dermatomyositis and polymyositis [Internet]. UpToDate; 2019 [citado el]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/malignancy-in-dermatomyositis-and-polymyositis?search=dermatomyositis&source=search_result&selectedTitle=4~150&usage_type=default&display_rank=4
3. Chou JW, Lin YL, Cheng KS, Wu PY, Reanne Ju T. Dermatomyositis Induced by Hepatitis B Virus-related Hepatocellular Carcinoma: A Case Report and Review of the Literature. *Intern Med.* 2017;56(14):1831-7.
4. Hill CL, Zhang Y, Sigurgeirsson B, Pukkala E, Mellemkjaer L, Airio A, *et al.* Frequency of specific cancer types in dermatomyositis and polymyositis: A population-based study. *Lancet.* 2001;357(9250):96-100.
5. Bohan A, Peter JB. Polymyositis and Dermatomyositis (first of two parts). *N Engl J Med.* 1975;292(7):344-7.
6. Bohan A, Peter JB. Polymyositis and Dermatomyositis (second of two parts). *N Engl J Med.* 1975;292(8):403-7.
7. Bottai M, Tjärnlund A, Santoni G, Werth VP, Pilkington C, de Visser M, *et al.* EULAR/ACR classification criteria for adult and juvenile idiopathic inflammatory myopathies and their major subgroups: a methodology report. *RMD Open.* 2017;3(2):e000507.
8. Zhang Y, LeRoy G, Seelig HP, Lane WS, Reinberg D. The dermatomyositis-specific autoantigen Mi2 is a component of a complex containing histone deacetylase and nucleosome remodeling activities. *Cell.* 1998;95(2):279-89.
9. Hammermann R, Warskulat U, Häussinger D. Anisoosmotic regulation of the Mi-2 autoantigen mRNA in H4IIE rat hepatoma cells and primary hepatocytes. *FEBS Lett.* 1998;435(1):21-4.
10. Wong KO. Dermatomyositis: a Clinical investigation of Twenty-Three Cases in Hong Kong. *Br J Dermatol.* 1969;81(7):544-7.
11. McMurray RW, Elbourne K. Hepatitis C virus infection and autoimmunity. *Semin Arthritis Rheum.* 1997;26(4):689-701.

Correspondencia:

Milagros Camila Cuadros Torres
Av. Alameda San Marcos S/N, Chorrillos. Lima, Perú
E-mail: u201410415@upc.edu.pe