



premios y becas

BECA SEOM 2005 APOYO A PROYECTOS DE INVESTIGACIÓN

PERFIL PRONÓSTICO EN CÁNCER DE MAMA EMPLEANDO QRT-PCR A PARTIR DE MUESTRAS PARAFINADAS.

Informe final Beca del Dr. Enrique Espinosa

PARTICIPANTES

Servicio de Oncología Médica. Enrique Espinosa (I.P.), Pilar Zamora, Andrés Redondo, Álvaro Pinto.

Laboratorio de Oncología Molecular: Juan Ángel Fresno Vara, Íker Sánchez, Ángelo Gámez.

Servicio de Anatomía Patológica: David Hardisson.

Servicio de Estadística: Rosario Madero.

INTRODUCCIÓN

El análisis genético de un tumor puede proporcionar datos importantes sobre su comportamiento biológico y, por tanto, sobre su pronóstico. Durante los últimos años, se han publicado varios trabajos con matrices de ADN (“microarrays”) y con PCR en los que se han descrito perfiles de genes relacionados con el pronóstico del cáncer de mama. El interés de estos perfiles es grande, puesto que podrían identificar a grupos de pacientes con un pronóstico muy bueno y, por tanto, pacientes en las que no sería necesaria la administración de quimioterapia adyuvante. En la actualidad, la decisión sobre dicha quimioterapia se basa en pará-

metros clásicos, como el estadio de los ganglios, el tamaño del tumor y el grado de diferenciación, pero no son muy exactos a la hora de evaluar el pronóstico y ello obliga a emplear quimioterapia adyuvante en la mayoría de las enfermas. Si tenemos en cuenta que esta quimioterapia beneficia a una minoría, se entiende la necesidad de contar con parámetros pronósticos más exactos y es ahí donde los perfiles de genes pueden mejorar la calidad de la información.

Uno de los perfiles más conocidos –MammaPrint®– contiene 70 genes y proviene del instituto holandés del cáncer (van't Veer y cols, N Engl J Med 2002;347:1999). Fue caracteri-

El análisis genético de un tumor puede proporcionar datos importantes sobre su comportamiento biológico y, por tanto, sobre su pronóstico

zado mediante matrices de ADN a partir de tejido congelado y validado en mujeres menores de 53 años. Establece dos grupos pronósticos, favorable y desfavorable, siendo la tasa de riesgo de recaída cinco veces mayor en el segundo caso. Este perfil fue independiente de la

situación de ganglios axilares. En EEUU se emplea más otro perfil –OncoType®–, que está comercializado para tumores sin afectación ganglionar y con receptores positivos (Paik y cols, N Engl J Med;2004;351:2817). OncoType se basa en qRT-PCR y puede emplear muestras conservadas en parafina. No existe consenso sobre cuál de todos estos perfiles puede ser preferible, puesto que no se han realizado comparaciones directas y cada grupo de investigación defiende el suyo.

Nuestro grupo ha validado el perfil de 70 genes mediante qRT-PCR (Espinosa y cols, J Clin Oncol 2005;23:7278-85). La qRT-PCR es una técnica más fácil de estandarizar y reproducir y requiere menos material que las matrices de ADN. Analizamos 96 muestras congeladas y, en este caso, no prescindimos de ningún grupo de edad.

Al separar a las pacientes en los grupos favorable y desfavorable, las curvas de supervivencia global y supervivencia libre de enfermedad se separaban significativamente. En el análisis multivariable, el perfil génico y el número de ganglios afectados fueron los únicos factores relacionados con la recaída. Por tanto, además de corroborar la validez del perfil original en una mues-

Al separar a las pacientes en los grupos favorable y desfavorable, las curvas de supervivencia global y supervivencia libre de enfermedad se separaban significativamente

tra independiente, utilizamos una técnica con ventajas sobre las matrices de ADN.

También merece la pena reseñar que, frente al resultado semicuantitativo de las matrices de ADN, la PCR ofrece resultados realmente cuantitativos. Debido al limitado número de enfermas en nuestro trabajo, no pudimos realizar subdivisiones con resultados fiables, con lo cual no fue posible asegurar que el perfil fuera igualmente válido dependiendo de la edad, la expresión de receptores hormonales o la afectación ganglionar. Por el mismo motivo, tampoco pudimos sacar partido de la cuantificación.

El siguiente paso lógico en el desarrollo de esta tecnología es simplificar el procedimiento y, en este sentido, sería importante poder trabajar con muestras conservadas en parafina. Por ello se planteó el presente estudio.

HIPÓTESIS DE TRABAJO

1. En el cáncer de mama precoz, uno de los perfiles génicos pronósticos más empleados requiere muestras congeladas. Nuestra primera hipótesis es que, probablemente, no todos estos genes puedan emplearse en muestras parafinadas, puesto que el ARN de algunos de ellos sufrirá una degradación excesiva.
2. Con los genes útiles en parafina y cuantificando la expresión génica con qRT-PCR, debe ser posible comparar varios perfiles entre sí y encontrar uno que contenga menos genes que los perfiles originales.

OBJETIVOS

1. Averiguar cuántos de los genes comprendidos en el perfil MammaPrint® pueden emplearse a partir de parafina
2. Comparar dicho perfil con OncoType® y con un tercer perfil que incluye tan sólo dos genes (HOXB13/IL17RB, Ma XJ y cols, Cancer Cell 2004;5:607-16.).
3. Utilizar datos cuantitativos de la expresión de los genes útiles en parafina para encontrar un perfil reducido de genes que

prediga la recaída en muestras parafinadas de cáncer de mama. Se trata, por tanto, de generar un índice de riesgo predictivo del tiempo libre de recaída a distancia.

METODOLOGÍA DEL ESTUDIO

Pacientes

Para la realización del estudio se contó con la aprobación del Comité de Ética de la institución. Los criterios de selección de las pacientes fueron los siguientes:

- diagnóstico patológico de carcinoma de mama ductal infiltrante;
- estadios I y II según la clasificación TNM actual, con o sin ganglios afectos;
- paciente intervenida quirúrgicamente;
- seguimiento clínico superior a 5 años;
- muestra en parafina disponible;
- para el estudio inicial, disponibilidad de muestra congelada.

Se recogieron los siguientes datos de la historia clínica: edad al diagnóstico, tamaño del tumor, grado de diferenciación, estado de los receptores hormonales, tipo de tratamiento quirúrgico, tipo de tratamiento adyuvante, fecha y localización

de la recaída, supervivencia libre de metástasis y supervivencia global.

Procesamiento de las muestras

Se seleccionaron biopsias provenientes de pacientes con cáncer de mama, tanto del banco de tejidos congelados en fresco como del archivo de muestras fijadas en formol y conservadas en parafina de nuestro hospital. Se tiñeron secciones de los tejidos congelados con hematoxilina-eosina y se buscaron los cristales ya teñidos correspondientes a los bloques de parafina. Ambos tipos de corte fueron analizadas por un patólogo experimentado y únicamente se seleccionarán muestras con al menos un 70% de células tumorales.

Piezas congeladas. El ARN total de las piezas congeladas se aisló siguiendo el protocolo del reactivo “TRIzol” (Invitrogen) y se limpió con las columnas “RNeasy” de Qiagen.

Piezas conservadas en parafina. Se extrajo la parafina a un total de 15 secciones de 5 μ m de cada muestra se mediante extracción con xileno y, a continuación, se llevaron a cabo lavados con etanol en concentraciones decrecientes (100%, 90% y 70%).

El ARN total de las muestras parafinadas se aisló siguiendo el

protocolo del sistema “Master-Pure RNA Purification Kit” de Epicentre. A partir de aquí el procedimiento fue igual independientemente de la procedencia de la muestra.

El ARN total aislado se cuantificó mediante medidas de OD260 en un espectrofotómetro y su calidad se contrastó mediante electroforesis capilar mediante el equipo Agilent 2100 Bioanalyzer (Agilent Technologies). El procesamiento posterior incluyó una transcripción reversa a partir de 1 μ g de ARN total con el “High-Capacity cDNA Archive Kit” de Applied Biosystems.

Perfiles de Expresión Génica mediante tarjetas microfluídicas

Se seleccionaron genes descritos en la literatura asociados con pronóstico en cáncer de mama (*van't Veer et al. 2002; Paik et al. 2004; Ma et al. 2004*), y se diseñaron las tarjetas microfluídicas de Applied Biosystems (TaqMan Low Density Arrays, TLDAs). Se incluyeron en el análisis 17 posibles genes control o house-keepings (18S, ACTB, B2M, GAPDH, GUSB, HMBS, HPRT1, IP08, PGK1, POLR2A, RPLP0, SDHA, TBP, TFRC, UBC, YWHAZ).

La expresión de los genes seleccionados para el análisis en cada muestra tumoral se midió

mediante qRT-PCR. Las ampliaciones para el análisis de la expresión génica por qRT-PCR se realizaron con una plataforma “ABI PRISM 7900 HT Sequence Detection System” (Applied Biosystems) en el servicio de Genómica del Parque Científico de Madrid. Las reacciones se llevaron a cabo utilizando las tarjetas microfluídicas desarrolladas por Applied Biosystems, denominadas TLDA, que permiten el análisis simultáneo de la expresión génica mediante PCR cuantitativa de decenas a cientos de genes para cada muestra. Los niveles relativos de expresión para cada gen incluido en el estudio se calcularon mediante el método del $\Delta\Delta C_t$ con el software SDS 2.1 de Applied Biosystems.

Estadística

Preliminares. El análisis principal se realizó en la población conjunta de todas las pacientes incluidas. Se diseñó una base de datos para las variables clínicas y antes del análisis estadístico se controló la calidad de la información recibida y la distribución de las principales variables.

Variables analizadas. Como variables dependientes, para el primer objetivo se analizaron los genes expresados en parafina y, para los otros dos objetivos, el tiempo hasta la recaída a distancia. En cuanto a las variables inde-

pendientes, se analizaron: edad, tamaño, grado histológico, receptores hormonales, tratamiento sistémico recibido (quimioterapia y hormonoterapia) y los valores de expresión de los genes analizados.

Pruebas estadísticas generales. Las variables continuas se presentan como estadísticas descriptivas y las categóricas por distribuciones de frecuencia (absoluta y relativa). La supervivencia se analizó a partir de la fecha de la cirugía hasta la de la última revisión. La supervivencia libre de metástasis es el tiempo transcurrido desde la cirugía inicial hasta la aparición de enfermedad a distancia, sin incluirse la recaída local o el diagnóstico de segundos tumores. El análisis estadístico de los datos se realizó con el programa SPSS 9.

Estimación del valor pronóstico de cada modelo

Para evaluar el valor pronóstico de cada perfil de expresión génica estudiado, realizamos análisis univariantes de Kaplan–Meier usando el Cox–Mantel log–rank test. Aplicamos, así mismo, análisis multivariantes de riesgos proporcionales de Cox a cada modelo para medir su asociación con las variables clínicas. Como variables clínicas se incluyeron el grado tumoral, la afectación ganglionar, la edad, el diámetro del tumor y el tratamiento recibido.

Para medir el grado de asociación entre los diferentes perfiles de expresión génica se calculó el estadístico V de Cramer.

Definición de un perfil pronóstico con menos genes

Para la construcción del índice de riesgo se analizó la asociación entre el tiempo hasta la recaída y la expresión de cada gen por separado mediante un modelo de Cox univariante. Como genes candidatos a formar parte del índice de riesgo se emplearon los que tenían una significación menor de 0’005 en el modelo univariante. Por último, se definió un modelo multivariante con todos los genes útiles. Se determinaron grupos de riesgo y se validó el índice de riesgo mediante la técnica de validación cruzada LOOCV (“leave-one-out cross validation”), comparando mediante el test “log–rank” (Mantel–Cox) la función de supervivencia estimada por el método de Kaplan–Meier. Los P valores se calcularon mediante 2.000 permutaciones de las clases.

RESULTADOS

Primer objetivo: comparación fresco-parafina

Analizamos la expresión de 96 genes en 30 especímenes conservados tanto en parafina como en fresco (total 60 muestras). Es

decir, se obtuvieron datos de expresión génica de dos piezas de cada paciente obtenidas en la misma cirugía, una de ellas conservada en congelado y la otra fijada en formol y embebida en parafina. Como se esperaba, los valores de Ct fueron mayores en cinco unidades en el ARN proveniente de parafina respecto al que venía de tejido congelado. Existía una relación inversa entre la calidad del ARN y el valor Ct.

Los valores de Ct crudo de todos los genes tenían una elevada correlación entre parafina y tejido congelado para cada paciente, como demuestra un coeficiente de Pearson de 0'81 (límites 0'63-0'92). Sin embargo esta correlación es meramente reflejo de que los niveles de expresión de los genes se mantienen en ambos materiales.

También se estudió qué ocurría con cada gen a lo largo de la serie de muestras, lo que representa una cuestión mucho más relevante, pues permite comprobar si el perfil de expresión de

Los valores de Ct crudo de todos los genes tenían una elevada correlación entre parafina y tejido congelado para cada paciente

cada gen se mantiene en ambos materiales. En este caso, el coeficiente de correlación fue menor: $0'33 \pm 0'19$. Esta falta de correlación se debe a la degradación del ARN proveniente de parafina. Con la intención de disminuir las diferencias que aparecían al estudiar los datos de Ct crudo en tejido congelado y tejido parafinado, llevamos a cabo un estudio comparando diferentes métodos de normalización.

Además de los métodos de normalización NormFinder y geNorm (Vandesompele J y cols, Genome Biol 2002;3:RESEARCH0034 / Andersen CL y cols, Cancer Res 2004;64:5245-50), hemos desarrollado un método propio de normalización. Este método, que denominamos NorMean, obtuvo un mejor rendimiento que los otros, de modo que más del 80% de los genes tuvo una correlación significativa entre tejido congelado y tejido en parafina.

Segundo objetivo: comparación de perfiles

Se analizaron 153 muestras correspondientes a otras tantas pacientes con tumores en estadios I y II. Todos los tumores expresaban receptores hormonales y las pacientes habían recibido quimioterapia con antraciclina en los casos N0 de alto riesgo o N+, además del tratamiento hormonal. La expresión

de los tres perfiles de genes distinguió grupos de pacientes con distinto pronóstico. Aunque las diferencias entre grupos resultaron significativas en los tres casos, fueron más discriminadores MammaPrint y OncoType que el "Two-Gene Index".

En el caso de OncoType, era posible retirar los grupos de genes relacionados con la invasión, HER-2 o receptor de estrógenos sin que se resintiera el rendimiento. Sin embargo, el poder discriminatorio desaparecía al retirar los genes relacionados con la proliferación.

Tercer objetivo: búsqueda de un perfil reducido

Finalmente, analizamos de forma conjunta la expresión de todos los genes para saber si era posible obtener un perfil que incluyera sólo unos pocos. Llegamos a definir un perfil de 8 genes que distingue dos grupos de enfermas, con buen y mal pronóstico. Este perfil no sólo era útil dentro de nuestra serie de pacientes, sino que fue validado empleando los datos de expresión génica correspondientes a la serie de 295 pacientes sobre los que se definió MammaPrint.

En los estudios de correlación, existe una alta coincidencia entre los grupos favorables y desfavorables definidos con MammaPrint, OncoType y el perfil de 8

genes. En el caso de OncoType, las pacientes con índice de recaída intermedio solían corresponder a los grupos favorables de los otros dos perfiles. Por el contrario, hubo poca correlación con el perfil de dos genes.

DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

En el presente trabajo, hemos demostrado que se puede utilizar el tejido conservado en parafina para determinar la expresión de genes mediante qRT-PCR empleando ensayos disponibles comercialmente. Ello sirve no sólo para los genes incluidos en OncoType (esto ya se sabía, porque OncoType está desarrollado para PCR), sino también para MammaPrint, que se diseñó para matrices de ADN a partir de tejido congelado. Sin embargo, no hay una correlación exacta entre los valores de expresión de tejido congelado y tejido parafinado. Por tanto, cuando se realiza la comparación, algunas pacientes no quedan incluidas en el mismo grupo de pronóstico.

Para la amplificación de PCR hemos empleado ensayos disponibles comercialmente y no los empleados específicamente en MammaPrint y OncoType. Teniendo en cuenta que la determinación de los perfiles se realiza habitualmente en labora-

torios centrales para cada uno de ellos, nuestro laboratorio es el primero en corroborar su validez de una forma totalmente independiente.

Ya que el funcionamiento de las sondas comerciales ha sido óptimo, esto podría abaratar costes en el futuro. A esto se une la posibilidad de emplear perfiles con pocos genes, como el que hemos definido con tan sólo ocho. Este perfil de ocho genes tiene una buena correlación con los otros dos y también funcionó en una serie independiente. Por el contrario, el perfil de dos genes es menos discriminatorio y parece menos recomendable para orientar sobre el pronóstico de las pacientes.

Los perfiles analizados indican que aproximadamente la mitad de las pacientes tienen un riesgo bajo de recaída. Ello plantea la posibilidad de evitar la quimioterapia en este grupo, lo cual sería una ventaja obvia frente a los factores pronósticos clásicos, que obligan a utilizar la quimioterapia en algo más del 80% de los casos. Sin embargo, para poder asegurar que es posible eludir el uso de esta quimioterapia deben realizarse ensayos en fase III, de los cuales hay dos en marcha.

Nuestras conclusiones son: 1) se puede utilizar tejido conservado

en parafina para el análisis de perfiles pronósticos con qRT-PCR; 2) MammaPrint y OncoType tienen una buena correlación en la asignación de riesgo; 3) se puede definir un perfil igualmente válido que contenga menos genes.

PUBLICACIÓN

Los resultados de la comparación entre tejido fresco y tejido en parafina, así como la descripción de un nuevo método de normalización, se han enviado a publicación y estamos pendientes de la decisión editorial.

La comparación entre perfiles ha sido enviada al “ASCO Breast Cancer Symposium” (Washington, septiembre-08), pero aún no sabemos si será aceptada. En este momento estamos terminando de escribir el artículo correspondiente.

Los resultados referidos al nuevo perfil de ocho genes han sido enviados al “San Antonio Breast Cancer Symposium” y tampoco hemos recibido noticias sobre su aceptación. Escribiremos el artículo correspondiente en el mes de septiembre.

En todos los casos se ha hecho mención a la beca facilitada por SEOM.

CONCURSO + MIR DE CASOS CLÍNICOS. 2º GANADOR DR. JULEN FERNÁNDEZ PLANA

Toxicodermia y miopatía necrotizante en una paciente con cáncer de ovario

J. Fernández Plana, X. González Farré, D. Páez López-Bravo, Á. Roselló Serrano, M. Majem Tarruella, B. Ojeda González

Servicios de Oncología Médica, Anatomía Patológica, y Dermatología
Hospital de Sant Pau i Santa Creu, Barcelona

Supervisor:

A. Barnadas Molins
Jefe de Servicio

CASO CLÍNICO

Introducción

Las lesiones cutáneas son un motivo relativamente frecuente de consulta, y en ocasiones pueden ser la primera manifestación de una enfermedad grave. Es importante realizar un diagnóstico diferencial exhaustivo que nos permita distinguir entre aquellas entidades con mal pronóstico y un tratamiento específico.

Anamnesis

Mujer de 61 años de edad, natural de Ecuador, sin hábitos tóxicos y con antecedentes patológicos de diabetes mellitus no insulín dependiente, dislipemia, un accidente cerebrovascular con recuperación *ad integrum* en enero de 2006. Diagnosticada en el mes de mayo de 2006 de una artritis seropositiva, por lo que seguía controles en la Unidad de Reumatología.

Antecedentes oncológicos

El 20 junio de 2006 la paciente acudió a Urgencias por dolor abdominal difuso. A la exploración física se apreciaba una semiología de ascitis

moderada. La paciente fue ingresada en el Servicio de Cirugía General para estudio, practicándose:

- Análisis sanguíneo, en el que destacaba una hipoalbuminemia de 31 g/l y un CA-125 de 1.144 kU/l (resto de marcadores tumorales negativos).
- Tomografía computarizada abdominal: masa pélvica de 13 cm de diámetro de probable origen ovárico con extensa carcinomatosis peritoneal.
- Citología del líquido ascítico: positivo para adenocarcinoma.
- Radiografía de tórax: sin alteraciones destacables.

Con la orientación diagnóstica de adenocarcinoma de ovario estadio IIIIC en una paciente con mal estado general y nutricional, se descartó una cirugía inicial como primera maniobra terapéutica y se planteó la administración de un tratamiento con quimioterapia de inducción con carboplatino (5-AUC) que inició el día 11 de julio de 2006 previa colocación de un *port-a-cath*, el día 3 de julio de 2006, por falta de acceso venoso periférico.

Enfermedad actual

El día 1 de agosto de 2006 acudió a consultas externas previa infusión del segundo ciclo de quimioterapia.

Exploración física

Presentaba un eritema facial con erosiones cutáneas dorsocervicales. La paciente no refería ninguna otra sintomatología que sugiriera un proceso reumatológico.

Tratamiento y evolución

Ante un posible cuadro inmunológico, se efectuaron biopsias cutáneas y se inició tratamiento con prednisona 60 mg/día y antibióticos tópicos. El día 4 de agosto de 2006 la paciente consultó por un empeoramiento del estado general, del cuadro cutáneo y síndrome febril y se procedió al ingreso para estudio y tratamiento. Se diagnosticó un absceso a nivel del *port-a-cath*, por lo que fue retirado y se drenó el absceso. Los hemocultivos fueron positivos para *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina y con resistencia asociada a todos los betalactámicos y se instauró antibioterapia de amplio espectro con vancomicina y gentamicina. Se orientó el cuadro cutáneo como un posible síndrome de piel escaldada estafilocócica del adulto³ y se suspendió el tratamiento con corticoides. Tras 15 días de tratamiento antibiótico, la paciente permanecía afebril pero sin mejoría del estado general ni de las lesiones cutáneas.

La biopsia cutánea del día 1 de agosto de 2006 mostró una infiltración inflamatoria inespecífica asociada a queratinocitos necróticos aislados compatibles con toxicodermia⁴, y se retiraron todos los fármacos prescindibles y se continuó con el tratamiento corticoideo, sin mejoría del cuadro cutáneo. El día 29 de agosto de 2006 se obtuvo una nueva biopsia cutánea, que fue negativa para infección bacteriana, viral o fúngica. Las tinciones con inmunofluorescencia también fueron negativas.

El estudio inmunológico fue negativo (ANA, anti-Ro-La, complemento, antífosfolípidos, anti-Jo, crioglobulinas, inhibidor esterasa-1) a excepción del factor reumatoide, que no presentó variaciones respecto a los valores del mes de mayo de 2007.

Tras dos semanas de ingreso se añadió una debilidad generalizada progresiva que condicionó finalmente un encamamiento total de la paciente. Se instauró una disfga total, precisando de la colocación de una sonda nasogástrica para nutrición en-

teral. Ante la sospecha de miostitis, se solicitó una determinación de creatinina (29-8-07) que resultó significativamente elevada (1.239 UI/l [normal menor de 140 UI/l]). La primera semana de septiembre se practicó una biopsia muscular ante la sospecha de una posible dermatomiositis paraneoplásica⁵ y se aumentó el tratamiento con corticoides a dosis de prednisona 1,5 mg/m²/día intravenosa. La paciente presentó una progresiva mejoría clínica, y dos semanas después (19-9-2006) toleraba la sedestación y la ingesta oral, lo que permitió la retirada de la sonda nasogástrica. Las lesiones cutáneas también mejoraron y la cifra de creatinina disminuyó significativamente (fig. 1A).

La biopsia muscular se informó inicialmente como una miopatía inflamatoria, que se consideró secundaria a la neoplasia (fig. 2). El CA-125 había disminuido progresivamente durante el ingreso (fig 1B) y una nueva tomografía computarizada abdominal mostró una remisión de la masa anexial observada en junio, persistiendo una mínima cantidad de líquido libre abdominal. El día 20 de septiembre de 2006 se procedió a administrar un segundo ciclo de quimioterapia con carboplatino. A las 48 horas la paciente presentó un empeoramiento clínico significativo con reaparición de la debilidad generalizada y disfga, imposibilidad a la sedestación y empeoramiento de las lesiones cutáneas.

El resultado definitivo de la biopsia muscular (29-09-2006) mostró una necrosis muscular generalizada, con infiltración inflamatoria intrafusal y extrafusal con predominio de macrófagos. La biopsia resultaba diagnóstica de una miostitis necrotizante reactiva y descartaba una dermatomiositis.

Se reinició el tratamiento con corticoides a altas dosis, sin objetivar una mejoría de la debilidad generalizada, la toxicodermia o la disfga. El día 11-10-2006 la paciente presentó una sepsis polimicrobiana (*Pseudomonas aeruginosa*, *Enterococcus faecium* y *Candida tropicalis*) de origen urinario con mala evolución clínica. La paciente falleció el día 12-10-2006.

DISCUSIÓN

El síndrome de piel escaldada por *Staphylococcus aureus*³ es una entidad clínica producida por la toxina estafilocócica. Cursa con eritema periorcular,

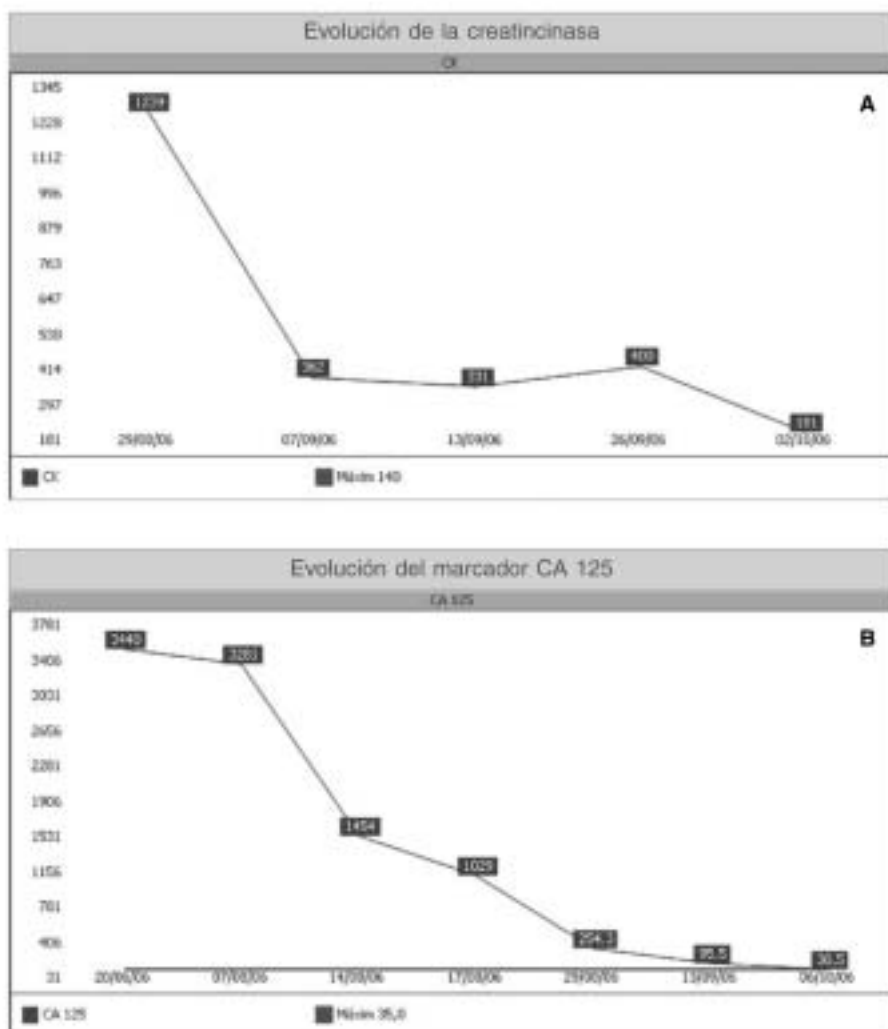


Figura 1.

que se extiende al tronco y a las extremidades y al que progresivamente se añaden ampollas cutáneas y desprendimiento cutáneo. Puede asociar piodermis. La anatomía patológica cutánea muestra un desprendimiento de la granulosa. El tratamiento

consiste en la cura de las lesiones cutáneas, un tratamiento antibiótico eficaz, y exéresis de las colecciones infecciosas que puedan perpetuar el cuadro.

Las toxicodermias² son reacciones inflamatorias cutáneas asociadas a un tóxico endógeno o exógeno

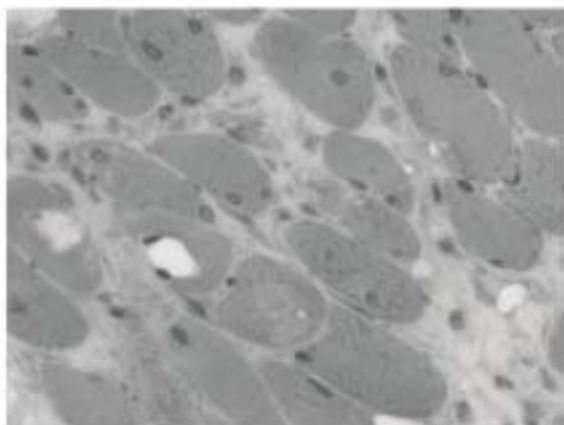


Figura 1.

no. La causa más frecuente son los antibióticos, como penicilinas y sulfamidas, aunque múltiples agentes pueden producirlas. La biopsia cutánea muestra una infiltración por células inflamatorias inespecíficas. El tratamiento consiste en la retirada del agente causal e inmunosupresión corticoideas.

La dermatomiositis³ es un proceso inflamatorio no supurativo que asocia una afectación cutánea y miositis. Está relacionada con enfermedades del colágeno, vasculitis y tumores sólidos. Clínicamente cursa con debilidad muscular proximal y simétrica, distalgia por afectación de la musculatura estriada esofágica y exantema cutáneo. El diagnóstico de sospecha se establece por la elevación de enzimas musculares, alteraciones características en el electromiograma, y se confirma mediante una biopsia muscular que muestra necrosis perifascicular e infiltración por linfocitos predominantemente CD4+. El tratamiento consiste en corticoides a dosis de 1-2 mg/kg/día y en casos graves inmunoglobulinas.

Previa infusión del segundo ciclo de carboplatino no se hicieron distintas consideraciones. La distancia temporal entre la infusión del primer ciclo de quimioterapia y la aparición de la clínica cutánea parecía importante. Se consideró dudoso que, con dicho intervalo temporal, la quimioterapia fuera la causa de la clínica cutánea.

Fue a finales de agosto cuando la debilidad muscular se hizo más evidente; un mes y medio después de la infusión de la quimioterapia. Por tanto tampoco, la miopatía parecía justificarse por el efecto de la quimioterapia.

Un diagnóstico histológico provisional de miopatía inflamatoria severa pasados tres meses de la infusión del primer ciclo de quimioterapia apoyó en considerar un síndrome paraneoplásico.

Por tanto, se consideró pertinente introducir un segundo ciclo de carboplatino y tratar con ello el tumor que justificaría el síndrome paraneoplásico. Sin embargo, la sucesión de eventos tras la administración del segundo ciclo de carboplatino hace más probable que el cuadro clínico resultara ser una toxicodermia y miositis necrotizante secundarias a carboplatino.

Hemos realizado una exhaustiva revisión de la literatura médica sobre este tema y no hemos hallado ningún caso de miopatía necrotizante asociada con carboplatino.

Cabe destacar la buena respuesta del proceso oncológico al carboplatino, ya que tras un ciclo de tratamiento con carboplatino, la masa anexial y la carcinomatosis peritoneal habían desaparecido, y el CA-125 se había negativizado.

premios y becas

CONCURSO
+mir Oncología Médica 2007

BIBLIOGRAFÍA

1. Cribier B, Piemont Y. Staphylococcal scalded skin syndrome in adults. *J Am Acad Dermatol*. 1994; 30: 319-24.
2. Wintrob BU. Reacciones cutáneas a fármacos. En: Fauci A, Braunwald E (eds.). *Harrison. Principios de medicina interna*. 14.ª ed. Madrid: McGraw-Hill; 1998. p. 348-54.
3. Dalakas MC, Hohfeld R. Polymyositis and dermatomyositis. *Lancet*. 2003; 362: 971-82.

en la SEOM trabajamos
por la oncología



- ayudas a la investigación
- publicaciones
- convocatoria de premios, congresos y cursos
- servicios web

SEOM
Sociedad Española
de Oncología Médica

Conde de Aranda nº 20, 5º Dcha.
28001 Madrid.
Tel.: 91 577 52 81 • Fax: 91 436 12 59
e-Mail: seom@seom.org
<http://www.seom.org>