

CÁNCER DE MAMA TRIPLE NEGATIVO, ABORTOS A REPETICIÓN E ISQUEMIA DIGITAL GRAVE

MARÍA VICTORIA COLLADO¹, MARÍA NATALIA GANDUR², ANDREA AGUILAR³, MARÍA SILVANA CUGLIARI⁴,
CARLA PULERO⁵, MARÍA MARTA GUIDI⁶, MARÍA VALERIA CÁCERES⁷, ALFREDO D'ORTENCIO⁸

¹Servicio de Inmuno-Reumato-Oncología, ²Servicio de Clínica Urológica, ³Servicio de Tumores Femeninos,
⁴Departamento de Hematología, ⁵Servicio de Anatomía Patológica, ⁶Área de Diagnóstico por Imágenes,
⁷Departamento de Oncología Clínica, ⁸Dirección, Instituto de Oncología Ángel H. Roffo,
Universidad de Buenos Aires, Argentina

Resumen El presente caso corresponde a una mujer con antecedentes de tres abortos de menos de 10 semanas y cáncer de mama, que desarrolló isquemia digital grave luego del segundo ciclo de capecitabina. Se determinó la presencia de anticuerpos antifosfolípidicos positivos. Dado que las pacientes con síndrome antifosfolípido obstétrico tienen incremento del riesgo de desarrollar neoplasia y que la isquemia digital grave puede ser la forma de presentación del síndrome antifosfolípido en los pacientes con cáncer, se presenta el caso para remarcar el beneficio de pesquisar y realizar un diagnóstico temprano de estas características de la enfermedad.

Palabras clave: síndrome antifosfolípido obstétrico, isquemia digital, neoplasia

Abstract *Triple negative breast cancer, repeated abortions and severe digital ischemia.* The present case corresponds to a woman with history of three miscarriages less than 10 weeks and breast cancer, who develops severe digital ischemia after the second cycle of capecitabine. Positive antiphospholipid antibodies were determined. Patients with obstetric antiphospholipid syndrome have an increased risk of developing cancer, and severe digital ischemia could be an unusual form of presentation of the antiphospholipid syndrome in patients with cancer. This case is presented to highlight the benefit of researching and making an early diagnosis of these characteristics of the disease.

Key words: obstetric antiphospholipid syndrome, digital ischemia, neoplasia

El síndrome antifosfolípido (SAF) es una enfermedad autoinmune caracterizada por manifestaciones vasculares y/u obstétricas asociadas con trombosis y mecanismos inflamatorios producidos por anticuerpos antifosfolípidicos (AAF) (anticardiolipinas, anticoagulante lúpico y/o anti B2GP1)¹.

Se ha informado la asociación de AAF con cáncer, en tumores sólidos y linfoproliferativos². Por otro lado, se describió al cáncer como la segunda causa de muerte en pacientes con SAF³. La isquemia digital grave puede ser la forma de presentación del SAF en pacientes con cáncer⁴.

Recientemente se ha publicado que el riesgo de cáncer está incrementado en las mujeres con SAF obstétrico⁵.

Aquí se presenta el caso de una paciente con antecedentes de abortos recurrentes y cáncer de mama, quien desarrolla isquemia digital grave.

Caso clínico

Mujer de 46 años, con diagnóstico de carcinoma de mama derecha fenotipo triple negativo, estadio IIIB (T4b N1 M0), en junio de 2018. Antecedentes relevantes: 6 gestas, 3 partos, 3 abortos espontáneos (menos de 10 semanas de gestación). Negó consumo de alcohol, drogas o tabaco. La abuela materna, la madre y la hermana habían tenido cáncer de mama. Tiene un hijo con esclerosis múltiple. Recibió tratamiento neoadyuvante con doxorubicina y ciclofosfamida (4 ciclos) seguido de paclitaxel (4 ciclos) en octubre de 2018. Se le realizó mastectomía con vaciamiento axilar en agosto de 2019.

En setiembre de 2019 ingresó a nuestro Instituto donde se realizó revisión histológica de la biopsia, cuyo informe fue carcinoma invasor residual G3, estadio IIIB (ypT4b N2 M0), con 4 de 24 ganglios positivos. En la inmunohistoquímica se observaron receptores de estrógeno y progesterona negativos, her2 negativo, Ki67+++ (90%) (Fig. 1 A-G)^{6,7}. Examen físico: tumor en mama derecha de 15 × 15 cm, ulcerado, con adenopatías axilares. Se encontraba en buen estado general con escala del estado funcional del paciente oncológico del *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG)⁸ = 0. El 23 de setiembre de 2019 se realizó laboratorio, cuyos datos relevantes fueron: anemia megaloblástica, leucopenia e hiperferritinemia (los resultados del laboratorio general según fecha de realización se describen en la Tabla 1). Se indicó tratamiento con ácido fólico y complejo B1, B6, B12. Además, se le realizó una tomografía de tórax, abdomen y pelvis con

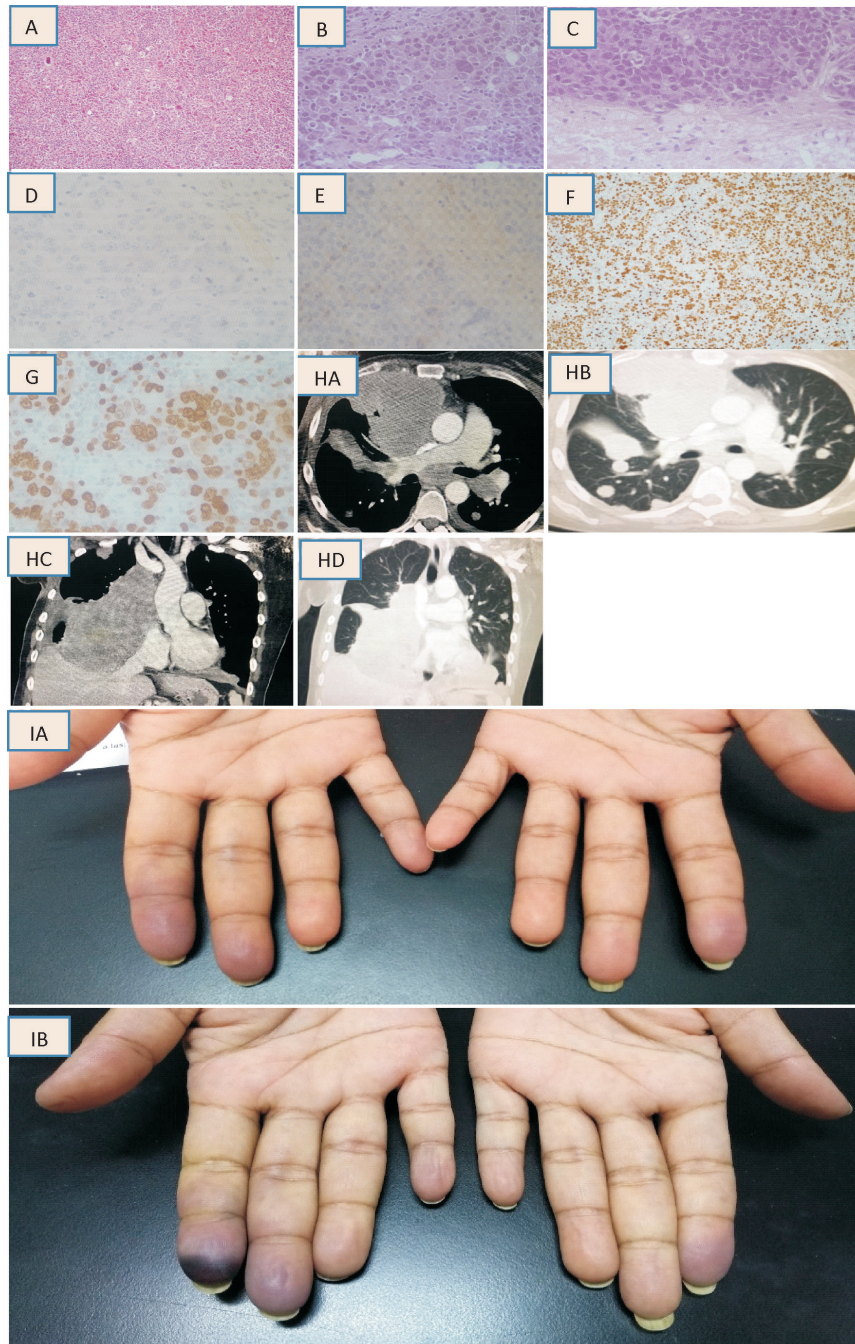
Recibido: 24-IX-2020

Aceptado: 10-XI-2020

Dirección postal: María Victoria Collado, Vélez Sarsfield 2689, 1644 Victoria, Buenos Aires, Argentina

e-mail: vicocollado@hotmail.com

Fig. 1. A: Hematoxilina-eosina (HE) (10X): Metástasis ganglionar constituida por una proliferación neoplásica de células epiteliales dispuestas en playas, que exhiben anisodiscariosis con ocasionales núcleos bizarros y presentan elevado conteo mitótico con algunas mitosis atípicas. B: HE (40x): Proliferación de células epiteliales atípicas con patrón sólido, alto grado nuclear y elevado conteo mitótico. C: HE (40x): Carcinoma invasor en relación a playa de necrosis. D: Receptor de estrógenos (40x): Ausencia de tinción nuclear por inmunohistoquímica (IHQ). E: Her2 (40x): Tinción de membrana negativa por IHQ. F: KI-67 (10x): Índice de proliferación con tinción nuclear que demuestra elevado número de células ciclando. G: KI-67 (40x): Índice de proliferación con positividad nuclear en células ciclantes. H: Tomografía de tórax con contraste endovenoso. (Cortes axiales: HA ventana mediastinal. HB ventana pulmonar). Formaciones nodulares pulmonares bilaterales. No se advierten defectos de relleno compatibles con tromboembolismo pulmonar. (Cortes coronales. HC ventana mediastinal HD ventana pulmonar). Voluminosas formaciones nodulares pulmonares bilaterales, la dominante en topografía paracardiaca derecha. Lesión isquémica de los dedos basal (IA) y su evolución posterior (IB)



y sin contraste oral y endovenoso (25-9-19) que informó: mediastino centrado con adenomegalias en situación subcarinal (17 x 24 mm) y ambos hilios pulmonares (24 x 27 mm de diámetro a izquierda y 15 x 17 mm a derecha). Múltiples imágenes nodulares pulmonares bilaterales, la mayor ubicada en lóbulo medio, paracardiaca, de 42 x 66 mm de diámetro. Imágenes ganglionares en cadena mamaria interna derecha, la mayor de 6 x 9 mm de diámetro. No se hallaron adenomegalias axilares ni supraclaviculares, había un leve derrame pericárdico, siendo el resto normal. Un centellograma óseo realizado el 7 de noviembre de 2019 fue normal. El 17-11-19 comenzó tratamiento con docetaxel y carboplatino con factor estimulante de colonias de granulocitos (3 ciclos) por interpretarse el cuadro compatible con progresión de la enfermedad.

Con el segundo ciclo de quimioterapia presentó como toxicidad astenia y mareos y luego del tercero, astenia y disnea CF II; ECOG 1. En el informe de laboratorio correspondiente al 21 de noviembre de 2019 se destacan los siguientes resultados: persistencia de la anemia, recuento absoluto de leucocitos normales con linfopenia, lactato deshidrogenasa (LDH) 3097 U/l y CA 15.3 normal. A causa de la disnea se le realizó tomografía de tórax con contraste, con protocolo para tromboembolismo pulmonar (TEP) (14-1-2020) que informó: tronco de la arteria pulmonar sin signos de TEP al igual que sus ramas derecha e izquierda. El calibre del tronco de la arteria pulmonar se encontraba dilatado, con un diámetro aproximado de 34 mm; derrame pleural bilateral, moderado a la derecha y leve a la izquierda; asociaba condensación pasiva del parénquima pulmonar adyacente con afección del lóbulo inferior derecho; leve derrame pericárdico; aumento del tamaño de las adenomegalias mediastínicas (subcarinal de 21 x 37 mm) y de ambos hilios pulmonares; aumento notorio del tamaño de los nódulos pulmonares bilaterales (paracardiaca

co derecho de 105 x 76 mm) (Fig. 1 HA-HD). El 22 de enero de 2020 se objetivó estado ácido base: pH 7.47; PCO₂: 25.2 mmHg; PO₂ 118.2 mmHg; EB-3.7 mmol/l; cHCO₃⁻: 18 mmol/l; SO₂ (c) 98.8%. Se realizó toracocentesis: estudio citológico negativo para células neoplásicas. Se interpretó progresión neoplásica y se decidió segunda línea de tratamiento.

El 23-1-2020 inició tratamiento con capecitabina 2000 mg/m². El laboratorio del 12 de febrero de 2020 demostró persistencia de anemia, leucopenia y aumento de LDH 1980 U/l con CA 15.3 normal y serología para hepatitis B, C y HIV que resultaron no reactivas. El 13-2-2020 recibió el segundo ciclo de capecitabina luego de lo cual comenzó con cianosis en dedos de la mano, por tal motivo la médica oncóloga suspendió el tratamiento y realizó interconsulta a reumatología. Presentaba ECOG 1.

En la evaluación reumatológica se constató TA 110/80 FC 100 lat/m, eupnéica y afebril; cianosis de 2° y 3er dedo de mano derecha y 2° dedo de mano izquierda, no relacionados a cambios de temperatura, sin otras manifestaciones extraarticulares. Pulsos conservados. No se halló diferencia de presión arterial entre los brazos; alopecia secundaria a quimioterapia; hipoventilación en base derecha; resto del examen sin hallazgos patológicos. Se repitió la tomografía de tórax con protocolo para TEP, que resultó nuevamente negativa. Se sospechó Síndrome de anticuerpos antifosfolípidos (SAF) por lo cual se solicitó laboratorio inmunológico. Se solicitó además eco Doppler de miembros superiores y ecocardiograma que no alcanzaron a realizarse por la pandemia de COVID-19. Fue evaluada junto con el equipo de cirugía, pero se consideró que la lesión no era biopsiable y junto con el servicio de hematología se decidió doble antiagregación con ácido salicílico 100 mg y clopidogrel 75 mg cada 12 horas, hasta obtener los resultados del laboratorio inmunológico. Se indicó sildenafil 50

TABLA 1.- Resultados de laboratorio según fecha de realización

Resultados Laboratorio	Valor de referencia	23-9-19	21-11-19	22-1-2020	12-2-2020	17-2-2020
HTO (%)	34-50	30.8	30.4	37.6	31.2	40
Hb (gr/dl)	12.5-17	9.8	9.4	11.4	9.7	13.3
VCM (fL)	80-96	101	90	91	97	
GB (mm3)	4000-10000	1990	9112	10 260	9140	5000
Neutrófilos (%)	34-71.1	66	84	82	76.7	50
Linfocitos (%)	22-40	24	6.6	6.1	12.6	45
Plaquetas (mm3)	150 000-350 000	568 000	445 000	325 000	348 000	221 000
Reticulocitos (%)	0.5-2.5					1
Ferremia (mcg/dl)	50-170	88				21
Transferrina (mg/dl)	200-360	293				185
Saturación de la transferrina (%)	20-55	24				8
Ferritina (ng/ml)	13-150	1003				1161.8
LDH (U/l)	240-480		3097		1980	291
Glucemia (mg/dl)	70-105		96	96	82	84
Proteínas (g/dl)	6.4-8.3		7.6	7.1	7.1	7.1
TGO/TGP (U/l)	5-32		28/16	24/16		23/19
FAL (U/l)	35-105		87	86		142
Creatinina (mg/dl)	0.5-0.9		0.5	0.4		1.2
CA 15.3 U/ml	0-25		11	11		

HTO: hematocrito, Hb: hemoglobina, VCM: volumen corpuscular medio, GB: glóbulos blancos, LDH: láctico deshidrogenasa, TGO/TGP: transaminasa glutámico oxalacética/transaminasa glutámico pirúvica FAL: fosfatasa alcalina, CA 15.3: antígeno carbohidrato 15.3

mg cada 12 horas, por imposibilidad de conseguir nifedipina, a pesar de lo cual evolucionó con incremento de la disnea y necrosis de las lesiones digitales (Fig. 1 IA-IB). Se decidió no continuar con tratamiento oncoespecífico por intolerancia y progresión de enfermedad, e iniciar tratamiento paliativo. El 17 de febrero de 2020, estando la paciente internada en otra institución, se recibió el resultado del laboratorio inmunológico: anticoagulante lúpico positivo (prueba veneno víbora de Russell); anti cardiolipina IgM (enzimo-inmuno-ensayo, ELISA) 27.8 U/ml (> 7 U/ml positivo), anti cardiolipina IgG (ELISA) 3.5 U/ml (> 7 positivo), anti B2GP1 IgM (ELISA) 33.2 U/ml (> 8 positivo); anti B2GP1 IgG (ELISA) 3.9 U/ml (> positivo); anticuerpos anti núcleo citoplasmático (inmunofluorescencia indirecta (IFI), línea celular HEP₂): homogéneo nucleolar 1/320 anti DNA (IFI) negativo, anti SSA- Ro (ELISA) 175 U/ml (> 25 U/ml positivo), anti SSB-La (ELISA) 9 U/ml (> 25 U/ml positivo), anti Sm (ELISA) 2 U/ml (> 25 U/ml positivo), anti RNP (ELISA) 2 U/ml (> 25 U/ml positivo), C3 (inmunoturbidimetría, ITD) 148 mg/dl (90-170 mg/dl), C4 (ITD) 13.3 mg/dl (12-36 mg/dl), factor reumatoideo (aglutinación de partículas) 11.1 U/ml (menor de 14 U/ml), crioglobulinas negativas y Coombs directa ++. A pesar del inicio de anticoagulación la paciente falleció por progresión neoplásica.

Discusión

Debido a que el cáncer es un estado de hipercoagulabilidad, existe controversia sobre si los anticuerpos antifosfolipídicos (AAF) son la etiología del evento trombótico (un verdadero SAF asociado) o tan solo un epifenómeno⁹.

En el caso descrito, la paciente presentaba antecedentes de 3 abortos de menos de 10 semanas, desarrolló isquemia digital grave (que, si bien no pudo ser diagnosticada por biopsia, en este contexto clínico es sugestiva de trombosis) hiperferritinemia y anticoagulante lúpico positivo, lo cual hace posible el diagnóstico de SAF, que no pudo ser confirmado por imposibilidad de repetir el hallazgo de laboratorio a las 12 semanas debido al fallecimiento de la paciente.

La isquemia digital grave puede ser la forma de presentación del SAF en pacientes con cáncer⁴ e incluso se ha notificado en enfermos tratados con inmunoterapia¹⁰⁻¹². Por ello, si bien este tipo de lesiones no forman parte de los criterios de clasificación del SAF deberían hacer sospechar la enfermedad¹³.

Gris y col.⁵ publicaron un estudio observacional de 17 años de seguimiento de 1592 mujeres (divididas en 3 grupos: con AAF positivos, con trombofilia o sin trombofilia ni AAF) que hubieran presentado 3 abortos de menos de 10 semanas o uno de más de 10 semanas, para determinar la incidencia de cáncer en las pacientes con SAF obstétrico. La incidencia de cáncer fue significativamente mayor en el grupo con SAF obstétrico que en los otros dos grupos. Esta información implica un control más estricto de estas pacientes, con el fin de pesquisar tempranamente manifestaciones neoplásicas.

Están descritos casos de AAF positivos asociados a infección por SARS-CoV-2¹⁴ que podría ser un diagnóstico diferencial, sin embargo, la paciente presentaba antecedentes de 3 abortos, no tuvo fiebre y la disnea se

asoció a derrame pleural (poco frecuente en COVID-19)¹⁵ y lesiones nodulares compatibles con progresión neoplásica. También sería posible plantear lupus eritematoso sistémico asociado al SAF en este caso.

En conclusión, se presenta este caso para remarcar la importancia de la pesquisa del SAF obstétrico, que conlleva un incremento de riesgo de cáncer, y para realizar un diagnóstico precoz de manifestaciones clínicas poco frecuentes y graves del SAF.

Conflicto de intereses: Ninguno para declarar

Bibliografía

1. Tektonidou MG, Andreoli L, Limper M, et al. EULAR recommendations for the management of antiphospholipid syndrome in adults. *Ann Rheum Dis* 2019; 78: 1296-304.
2. Pham C, Shen YM. Antiphospholipid antibodies and malignancy. *Hematol Oncol Clin North Am* 2008; 22: 121-30.
3. Cervera R, Piette JC, Font J, et al. Antiphospholipid syndrome: Clinical and immunological manifestations and patterns of disease expression in a cohort of 1,000 patients. *Arthritis Rheum* 2002; 46: 1019-27.
4. Grossman A, Gafter-Gvili A, Green H, et al. Severe digital ischemia-a presenting symptom of malignancy-associated antiphospholipid syndrome. *Lupus* 2008; 17: 206-9.
5. Pham C, Shen YM. Antiphospholipid antibodies and malignancy. *Haematologica* 2020; 105: 490-7.
6. Allison KH, Hammond MEH, Dowsett M, et al. Estrogen and progesterone receptor testing in breast cancer: ASCO/CAP Guideline Update. *J Clin Oncol* 2020; 38: 1346-66.
7. Wolff AC, Hammond MEH, Allison KH, et al. Human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer: American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists clinical practice guideline focused update. *J Clin Oncol* 2018; 36: 2105-22.
8. Oken MM, Creech RH, Tormey DC, et al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol* 1982; 5: 649-55.
9. Tincani A, Taraborelli M, Cattaneo R. Antiphospholipid antibodies and malignancies. *Autoimmun Rev* 2010; 9: 200-2.
10. Gressier L, Guilpain P, Gorin I, et al. Skin necrosis revealing antiphospholipid syndrome during immunotherapy for melanoma. *Acta Derm Venereol* 2010; 90: 433-4.
11. Gupta A, Shah U, Khine H, Vandergriff T, Froehlich T. Antiphospholipid syndrome associated with combined immune checkpoint inhibitor therapy. *Melanoma Research* 2017; 27: 171-3.
12. Sanchez A, Montaudie H, Bory P, et al. Antiphospholipid syndrome following pembrolizumab treatment of stage IIIB unresectable melanoma. *JAMA Dermatology* 2018; 154: 1354-6.
13. Pinto-Almeida T, Caetano M, Sanches M, Selores M. Cutaneous manifestations of antiphospholipid syndrome: a review of the clinical features, diagnosis and management. *Acta Reumatol Port* 2013; 38: 10-18.
14. Reyes Gil M, Barouqa M, Szymanski J, Gonzalez-Lugo JD, Rahman S, Billett HH. Assessment of lupus anticoagulant positivity in patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *JAMA Netw Open* 2020; 3: e2017539. doi:10.1001/jamanetworkopen.2020.17539.
15. Zhu J, Zhong Z, Li H, et al. CT imaging features of 4121 patients with COVID-19: A meta-analysis. *J Med Virol* 2020 92: 891-902.