

Metástasis cutáneas como manifestación diagnóstica de mesotelioma pleural maligno

M.V. Acha¹, A. Valcayo², M.P. Pascual³, D. Narvajas⁴, C. Sánchez⁵, J.M. Casas¹

INTRODUCCIÓN

Contrariamente a la enfermedad pleural metastásica, las neoplasias pleurales primarias son muy infrecuentes. El reconocimiento clínico del mesotelioma maligno se sitúa en la mitad de este siglo y sólo una década más tarde ya existía una creciente y abundante literatura que relacionaba esta neoplasia con la exposición laboral a fibras de asbesto. Se trata de una neoplasia con un patrón de progresión predominantemente local, a través de la invasión de las estructuras torácicas y mediastínicas. La producción de metástasis a distancia es infrecuente, si bien es relativamente habitual su extensión a los pulmones, ganglios linfáticos regionales, cavidad pleural contralateral, hígado y estructuras osteomusculares de la caja torácica. Presentamos la evolución de un mesotelioma maligno en un paciente, sin antecedente reconocido de exposición laboral a asbesto, cuya manifestación diagnóstica fue la aparición de metástasis cutáneas.

CASO CLÍNICO

Hombre de 55 años de edad que consulta por aparición y crecimiento de nódulos cutáneos en cuero cabelludo y abdomen en los últimos meses. Hace 19 meses había sido estudiado por derrame pleural sin filiarse su etiología y desde entonces refiere leves molestias en hemitórax y región escapular derecha, que atribuye a las exploraciones realizadas, junto a disnea progresiva de grandes esfuerzos. En el momento de su ingreso se aprecia la existencia de lesiones nodulares, no dolorosas, mal delimitadas, duras y adheridas a piel y tejidos profundos con eritema local en región fronto-temporal e hipocondriovacio derecho. La exploración del tórax muestra asimetría de la caja torácica, hipoventilación de hemitórax derecho y aparición de una masa dura en la región lateral de éste. No se aprecian adenopatías en cadenas ganglionares accesibles y el resto de la exploración es normal. La analítica únicamente mostró elevación de VSG (50 mm/1ª hora) y LDH (679 U/l). En la radiología de tórax se observó la presencia de for-

1 Servicios de Medicina Interna, 3. Anatomía Patológica, 4. Neurofisiología, 5. Radiología del Hospital Virgen del Camino, 2. Servicio de Dermatología. Hospital de Navarra.

Aceptado para su publicación el 5 de junio de 1997.

Correspondencia

M. Victoria Acha Arrieta
Servicio de Medicina Interna
Hospital Virgen del Camino
C/Irunlarrea
31008 Pamplona (Navarra)

maciones nodulares extrapleurales en hemitórax derecho, apreciándose en la Tomografía Axial Computerizada (TAC) de tórax y abdomen una gran pérdida de volumen de hemitórax derecho con desplazamiento mediastínico ipsilateral e hiperin-

suflación pulmonar contralateral en relación a engrosamiento difuso de carácter nodular de la pleura derecha, que mostraba realce heterogéneo tras la inyección de contraste, sugestivo de neoformación pleural primaria (Fig. 1). La neoformación



Figura 1. TAC torácico. Cortes tomográficos a diferentes niveles que muestran la extensa afectación por la neoplasia.

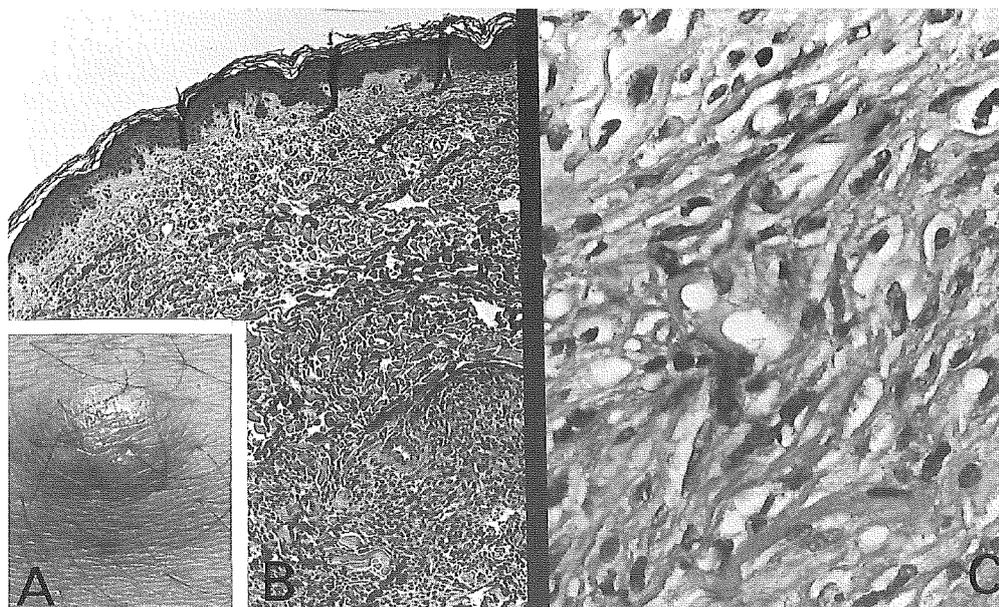


Figura 2. A. Metástasis de mesotelioma maligno en piel. B. Corte histológico (H-E x 20). C. Tumoración fusocelular pobremente diferenciada con marcada atipia citológica. Mesotelioma en biopsia pleural (H-E x 40)

se introduce a través de los espacios intercostales hasta los planos musculares mas externos. En lóbulo inferior izquierdo existen pequeñas imágenes puntiformes sugestivas de metástasis. El estudio de TAC abdominal no apreció afectación visceral pero sí la existencia de una imagen sugestiva de metástasis en partes blandas que destruye parcialmente la apófisis espinal de L3. Se realizaron biopsias de los nódulos cutáneos y de la pleura, que mostraron en piel la presencia de metástasis de un tumor mesenquimal maligno (Fig. 2A) y en pleura un tumor fusocelular maligno sugestivo de mesotelioma fibroso maligno (Fig. 2B). Dada la extensión (Estadio IV¹) y tipo histológico de la neoplasia se consideró únicamente la instauración de tratamiento paliativo del dolor y de las complicaciones que pudieran surgir durante su seguimiento. Un mes más tarde sufrió fractura patológica de tercio proximal de húmero derecho que fue tratada con inmovilización. Transcurridos dos meses desde el diagnóstico precisó ingreso en relación a cuadro clínico sugestivo de tromboembolismo pulmonar de

repetición. En este momento la situación clínica del paciente le condicionaba una precaria calidad de vida, con mala tolerancia a la sedestación y reposo casi permanente en cama. Refería dolor constante torácico, en región lumbar y raíz de extremidad superior derecha, supuración y hemorragia, leve pero mantenida, a nivel de las lesiones nodulares cutáneas abdominales, que habían incrementado su tamaño durante este período de forma apreciable. En la exploración se apreció palidez cutáneo-mucosa y la existencia de diversas masas subcutáneas, una de ellas vegetante, en hipocondrio y vacío derecho de 8 cm de diámetro con sangrado y supuración local en relación a ulceración. En región superior de hemitórax derecho la invasión local de la neoplasia se manifestaba por una gran masa subcutánea que ocupaba las regiones axilar, infraclavicular y supraescapular derechas. Las exploraciones complementarias mostraron la existencia de anemia (Hb 9,4 gr/dl), leucocitosis (15.500/mm³) con neutrofilia, elevación de F. Alcalina (334 U/l) y GGT (174

maciones nodulares extrapleurales en hemitórax derecho, apreciándose en la Tomografía Axial Computerizada (TAC) de tórax y abdomen una gran pérdida de volumen de hemitórax derecho con desplazamiento mediastínico ipsilateral e hiperin-

suflación pulmonar contralateral en relación a engrosamiento difuso de carácter nodular de la pleura derecha, que mostraba realce heterogéneo tras la inyección de contraste, sugestivo de neoformación pleural primaria (Fig. 1). La neoformación



Figura 1. TAC torácico. Cortes tomográficos a diferentes niveles que muestran la extensa afectación por la neoplasia.

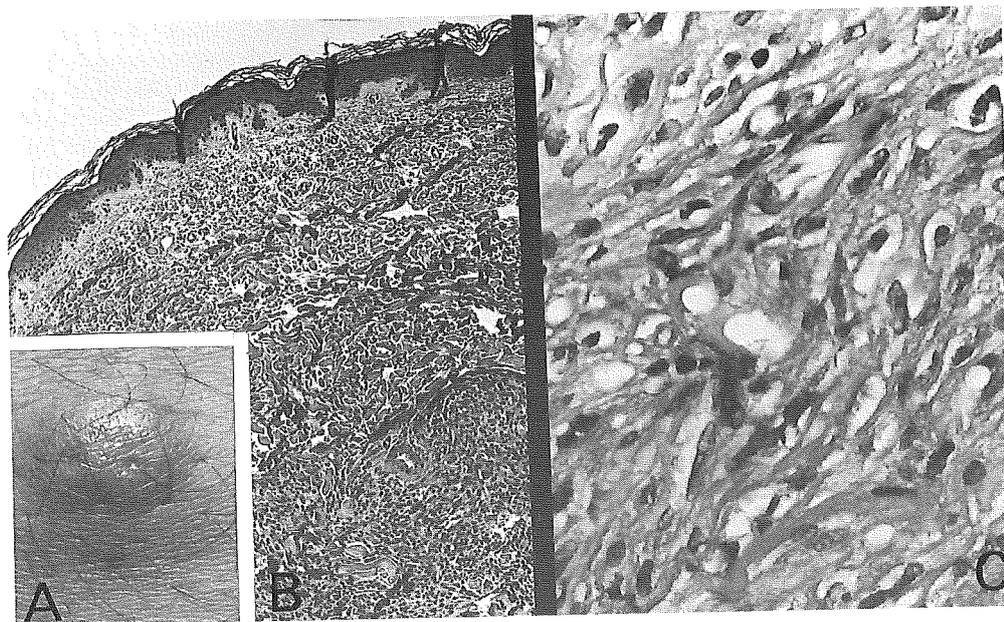


Figura 2. A. Metástasis de mesotelioma maligno en piel. B. Corte histológico (H-E x 20). C. Tumoración fusocelular pobremente diferenciada con marcada atipia citológica. Mesotelioma en biopsia pleural (H-E x 40)

se introduce a través de los espacios intercostales hasta los planos musculares mas externos. En lóbulo inferior izquierdo existen pequeñas imágenes puntiformes sugestivas de metástasis. El estudio de TAC abdominal no apreció afectación visceral pero sí la existencia de una imagen sugestiva de metástasis en partes blandas que destruye parcialmente la apófisis espinosa de L3. Se realizaron biopsias de los nódulos cutáneos y de la pleura, que mostraron en piel la presencia de metástasis de un tumor mesenquimal maligno (Fig. 2A) y en pleura un tumor fusocelular maligno sugestivo de mesotelioma fibroso maligno (Fig. 2B). Dada la extensión (Estadio IV¹) y tipo histológico de la neoplasia se consideró únicamente la instauración de tratamiento paliativo del dolor y de las complicaciones que pudieran surgir durante su seguimiento. Un mes más tarde sufrió fractura patológica de tercio proximal de húmero derecho que fue tratada con inmovilización. Transcurridos dos meses desde el diagnóstico precisó ingreso en relación a cuadro clínico sugestivo de tromboembolismo pulmonar de

repetición. En este momento la situación clínica del paciente le condicionaba una precaria calidad de vida, con mala tolerancia a la sedestación y reposo casi permanente en cama. Refería dolor constante torácico, en región lumbar y raíz de extremidad superior derecha, supuración y hemorragia, leve pero mantenida, a nivel de las lesiones nodulares cutáneas abdominales, que habían incrementado su tamaño durante este período de forma apreciable. En la exploración se apreció palidez cutáneo-mucosa y la existencia de diversas masas subcutáneas, una de ellas vegetante, en hipocondrio y vacío derecho de 8 cm de diámetro con sangrado y supuración local en relación a ulceración. En región superior de hemitórax derecho la invasión local de la neoplasia se manifestaba por una gran masa subcutánea que ocupaba las regiones axilar, infraclavicular y supraescapular derechas. Las exploraciones complementarias mostraron la existencia de anemia (Hb 9,4 gr/dl), leucocitosis (15.500/mm³) con neutrofilia, elevación de F. Alcalina (334 U/l) y GGT (174

U/I), hipoxemia (PO_2 66 mmHg) con hipocapnia (PCO_2 35 mmHg) junto a un apreciable crecimiento local de su neoplasia objetivado en la Rx de tórax. Durante su ingreso se objetivó pérdida de fuerza en EEl de instauración progresiva con amiotrofia, hipotonía, ROT hipocinéticos y ausencia de signos de piramidalismo o de disfunción esfinteriana. Se realizó estudio neurofisiológico que mostró en EEl la existencia de actividad de denervación en reposo con potenciales de unidad motora de características neurógenas y acusada pérdida de unidades motoras, con velocidades de conducción nerviosa sensitiva y motora conservadas, que sugirió la existencia de afectación paraneoplásica del asta anterior medular. En este contexto de avanzado deterioro orgánico se produjo el exitus del paciente sin poder realizar estudio necrópsico.

DISCUSIÓN

El mesotelioma maligno deriva de las células del mesotelio de cualquiera de las hojas pleurales, si bien se ha descrito su aparición en otras serosas, como la peritoneal y más raramente en la pericárdica. En su localización pleural es frecuente que se asocie con derrame y que éste sea su primera manifestación, presentando bajas tasas diagnósticas la realización de citologías del derrame, con sólo un tercio de positividad, e incluso la realización de biopsia pleural ciega. En etapas tempranas de la enfermedad la toracoscopia amplía las posibilidades diagnósticas². Histológicamente estos tumores están constituidos por elementos celulares de carácter fibroso, epitelial o ambos simultáneamente. Las formas epiteliales puras pueden generar confusión con carcinomas metastásicos en pleura, especialmente con carcinomas anaplásicos periféricos del pulmón. La histopatología encierra valor pronóstico ya que la mayoría de los estudios clínicos aprecian un mejor pronóstico en las formas epiteliales que en las fibrosas/sarcomatosas.

La edad de presentación de la neoplasia se sitúa entre los 50 y los 70 años, con un mayor predominio en el hombre respecto a la mujer, probablemente debido a la más frecuente exposición laboral a

asbesto de éste. Se estima una incidencia anual de 1 caso cada millón de habitantes en la población general, describiéndose incidencias de hasta el 10% en grupos seleccionados de trabajadores expuestos a estas fibras. Existe historia de exposición a asbesto en aproximadamente el 70-80% de todos los casos de mesotelioma^{3,5}. Nuestro paciente no refería historia laboral conocida de exposición a asbesto.

El comportamiento usual de esta neoplasia se manifiesta principalmente a través del crecimiento local con infiltración de estructuras de la pared torácica y del mediastino junto a constricción progresiva del pulmón afectado, como sucedió en nuestro caso en el que la neoplasia invadió rápidamente las regiones periclaviculares, periescapulares y axilares con infiltración y fractura patológica proximal del húmero ipsilateral. La diseminación neoplásica a ganglios linfáticos regionales no es infrecuente y en los pacientes tratados con actitudes quirúrgicas agresivas su presencia constituye un factor pronóstico de supervivencia más corta⁶. En el paciente que presentamos destaca el desarrollo precoz de metástasis cutáneas múltiples y a distancia de tumor primitivo, comportamiento inusual en la literatura por nosotros revisada^{7,8} coincidente con un crecimiento evidente de su neoplasia pleural. Llama también la atención el desarrollo, en los estadios finales de su enfermedad, de un cuadro de afectación neurológica con pérdida de fuerza progresiva en extremidades inferiores con un patrón clínico y neurofisiológico compatible con afectación de segunda motoneurona. En el diagnóstico diferencial de este déficit motor podrían valorarse como posibles alternativas diagnósticas, la afectación radicular extensa de los plexos lumbosacros, si bien en este caso sería esperable la coexistencia de semiología sensitiva y vegetativa. Otra potencial explicación se podría relacionar con la afectación hipóxico-isquémica de la médula espinal en relación al crecimiento para-aórtico de masas tumorales que comprometieran la irrigación sanguínea medular afectando, inicialmente de forma selectiva la substancia gris del asta anterior sin llegar a producir una amplia necrosis isquémica medular⁹. En este sentido se ha

apreciado enfermedad vascular del sistema nervioso central, de diversa etiología, en un 13% de las autopsias de pacientes oncológicos¹⁰. La opción más probable, en ausencia de estudio necrópsico confirmatorio, es la existencia de un síndrome paraneoplásico encefalomielítico con expresión selectiva en motoneuronas del asta anterior. Este tipo de paraneoplasia, de carácter inflamatorio celular, se ha descrito afectando las neuronas del sistema límbico, cerebelo, bulbo raquídeo y asta anterior bien de forma conjunta o aisladamente⁹, siendo la forma de presentación más frecuente la encefalitis límbica asociada a los carcinomas de células pequeñas del pulmón. Dicho síndrome parece estar relacionado con la aparición de una respuesta inmune aberrante con producción de anticuerpos antineuronales de carácter policlonal (IgG) fijadores de complemento (Síndrome paraneoplásico anti-Hu). Reconocen estos anticuerpos una estructura proteica nuclear neuronal (SNC) y su presencia se ha relacionado principalmente con la neuropatía sensorial subaguda y otras alteraciones neuronales con expresión bulbar, cerebelosa, límbica o de neurona motora de carácter paraneoplásico¹¹.

Las opciones terapéuticas del mesotelioma en fases no avanzadas de la enfermedad se basan en diferentes técnicas quirúrgicas agresivas, neumonectomía extrapleural y pleurectomía-decorticación, que pueden conseguir supervivencia prolongada en pacientes seleccionados (estadios precoces)¹². El tratamiento adyuvante con radioterapia y/o quimioterapia después de la intervención quirúrgica no ha demostrado mejoría de la supervivencia¹³, reservándose la utilización de radioterapia para el control paliativo, poco duradero, del dolor. La monoquimioterapia, generalmente doxorubicina, con respuestas parciales en menos del 20% de los pacientes, ni la poli-quimioterapia han mostrado clara evidencia de mayores supervivencias o un más prolongado control de los síntomas¹⁴. Los derrames pleurales representan un problema sintomático importante en más del 60% de los pacientes. El tratamiento paliativo con sustancias esclerosantes es la terapia usual, con altas tasas de fracaso en el control de la sintomatología por la

naturaleza restrictiva del crecimiento local del tumor. La mediana de supervivencia del tumor se sitúa en 16 meses para los estadios localizados y 5 meses para la enfermedad avanzada.

El caso que comunicamos presentó una evolución clínica, bastante típica, de un mesotelioma maligno pleural. Se trata de una neoplasia infrecuente, de difícil diagnóstico en relación a sus manifestaciones iniciales, en las que el estudio toracoscópico juega un papel muy relevante, y con escasas posibilidades terapéuticas eficaces, especialmente en estadios avanzados de la enfermedad. Destaca en esta evolución la llamativa manifestación metastásica, de carácter dérmico y a distancia del tumor principal que constituyó una de las claves diagnósticas del caso, y el desarrollo de un síndrome de afectación neurológica de segunda motoneurona de probable origen paraneoplásico.

BIBLIOGRAFÍA

1. CHAHINIAN AP. Malignant Mesothelioma. En: Holland JF, Frei E, Bast RC et al, editores. Cancer Medicine. Philadelphia: Lea & Febiger, 3rd Ed., 1337-1355.
2. BOUTIN C, REY F. Thoracoscopy in pleural malignant mesothelioma: a prospective study of 188 consecutive patients - part I: diagnosis. Cancer 1993; 72: 389-393.
3. RUFFIE P, FELD R, MINKIN S, CORMIER Y, BOUTAN-LAZORE A, GINSBERG R et al. Diffuse malignant mesothelioma of the pleura in Ontario and Quebec: a retrospective study of 332 patients. J Clin Oncol 1989; 7: 1157-1168.
4. CHAILLEUX E, DABOUIS G, PIOCHE D, DE LAJARTE M, DE LAJARTE AY, REMBEAUX A ET AL. GERMAND P. Prognostic factors in diffuse malignant pleural mesothelioma: a study of 167 patients. Chest 1988; 93: 159-162.
5. ADAMS VI, UNNI KK, MUHM JR, JETT JR, ILSTRUP DM, BERNATZ PE. Diffuse malignant mesothelioma of pleura: diagnosis and survival in 92 cases. Cancer 1986; 58: 1540-1551.
6. SUGARBAKER DJ, STRAUSS GM, LYNCH TJ, RICHARDS W, MENTZER SJ, LEE TH et al. Node status has prognostic significance in the multimodality therapy of diffuse, malignant mesothelioma. J Clin Oncol 1993; 11: 1172-1178.
7. REYES VC, JENSEN J, ENG AM. Fine needle aspiration cytology of cutaneous metastases. Acta Cytol 1993; 37:142-148.

8. SCHWARTZ RA. Cutaneous metastatic disease. *J Am Acad Dermatol* 1995; 33:161-182.
9. DUCHEN LW, JACOBS JM. Nutritional deficiencies and metabolic disorders. En: Hume Adams J. and Duchen LW editores. *Greenfield's Neuropathology*. Fifth ed. Edward Arnold. Kent (GB) 1992: 811-865.
10. BUNN PA, CHESTER E. Paraneoplastic syndromes. En: DeVita VT, Hellman S, Rosenberg SA. editores. *Principles and Practice of Oncology*. 4ª ed. J.B. Lippincott Company. Philadelphia 1993: 2026-2071.
11. ROSENBLUM MK. Paraneoplasia and autoimmune injury of the nervous system: the anti-Hu Syndrome. *Brain Pathol* 1993; 3:199-212.
12. SUGARBAKER DJ, JAKLITSCH MT, LIPTAY MJ. Mesothelioma and radical multimodality therapy: who benefits?. *Chest* 1995; 107(6 Suppl): 345S-350S.
13. RUSCH V, SALTZ L, VENKATRAMAN E, GINSBERG R, MCCORMACK P, BURT M, et al. A phase II trial of pleurectomy/decortication followed by intrapleural and systemic chemotherapy for malignant pleural mesothelioma. *J Clin Oncol* 1994; 12: 1156-1163.
14. ONG ST, VOGELZANG NJ. Chemotherapy in malignant pleural mesothelioma: a review. *J Clin Oncol* 1996; 14: 1007-1017.