



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
UNIDAD DE ATENCIÓN MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD.  
UMAE “DR ANTONIO FRAGA MOURET”  
CENTRO MEDICO NACIONAL LA RAZA.  
DEPARTAMENTO DE MEDICINA INTERNA**

**“INCIDENCIA DE TUMORES BENIGNOS Y MALIGNOS EN  
PACIENTES CON ESCLEROSIS SISTÉMICA DE  
HECMNR”**

**TESIS**

**QUE PARA OBTENER EL GRADO DE:  
ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA**

**PRESENTA:**

**DRA. LICEDT ROMERO IBARRA**

**ASESOR E INVESTIGADOR PRINCIPAL**

**DRA OLGA LIDIA VERA LASTRA**

**ASESOR METODOLOGICO:**

**DRA MARIA DEL PILAR CRUZ DOMINGUEZ**



**MEXICO, DF 2011**



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

**Dr. Jesús Arenas Osuna.**

**Jefe de La División de investigación y Educación Médica**

**Unidad Médica de Alta Especialidad**

**Hospital de Especialidades Dr Antonio Fraga Mouret**

**Centro Médico Nacional La Raza**

---

**Dra. Olga Lidia Vera Lastra**

**Profesora titular y asesor principal**

**Unidad Médica de Alta Especialidad**

**Hospital de Especialidades Dr Antonio Fraga Mouret**

**Centro Médico Nacional La Raza**

---

**Dra. Bertha Licedt Romero Ibarra**

**Residente de Medicina Interna**

**No. De registro de tesis: 2010-3501-41**

---

## INDICE

<b>Resumen.....</b>	<b>2</b>
<b>Antecedentes científicos.....</b>	<b>4</b>
<b>Material y Métodos.....</b>	<b>10</b>
<b>Resultados.....</b>	<b>15</b>
<b>Discusión.....</b>	<b>21</b>
<b>Conclusiones.....</b>	<b>24</b>
<b>Bibliografía.....</b>	<b>25</b>

## INCIDENCIA DE TUMORES BENIGNOS Y MALIGNOS EN PACIENTES CON ESCLEROSIS SISTÉMICA DE HECMNR”

### RESUMEN

En la ES se ha demostrado alta frecuencia de cáncer 2,8 a 7,3 siendo pulmón el más frecuente.

**Objetivo:** Identificar la incidencia de tumores malignos y benignos en ES en pacientes atendidos en HECMNR.

**Pacientes y métodos:** Se realizó una cohorte retrospectiva de 189 pacientes (175 mujeres y 14 hombres) durante 20 años. El diagnóstico de acuerdo a los criterios de la ACR y el cáncer corroborado por histopatología. Son 35 benignos en mayoría adenoma hipofisario. De malignos fueron encontrados 20 pacientes 17 mujeres y 2 hombres la mayoría variedad difusa, una edad media en años de neoplasia de 55.6, y una evolución de la enfermedad en años a 16.7. Las neoplasias encontradas fueron: mama (4), tiroides (4), carcinoma basocelular (2), melanoma (3), útero (2), ovario (1), próstata (1), estómago (3), pulmón (1). Un paciente presentó dos neoplasias (tiroides y melanoma), solo dos presentaron metástasis tiroidea a pulmón y próstata a hueso, dos murieron (gástrico y de mama). La SIR total: 8.2 veces mayor para la población con esclerodermia con IC 95% ( 5.43- 10.9), en su mayoría mujeres. El aumento de SIR fue significativo para el cáncer de pulmón SIR 15.8 95%IC (10.3- 20.5), Melanoma SIR 15.8 95%IC (14.4 – 19.9) y Tiroides SIR 8.7 con 95%IC (14.4 –19.9). Y similar para el resto.

**Conclusión:** La frecuencia mayor de neoplasias fue en el área de ginecología, con mayor incidencia para Pulmón, Melanoma maligno y tiroides comparado con la población general y siendo similar en la población general en mama y útero.

Palabras clave: ES esclerosis Sistémica, ACR , Colegio Americano de Reumatología.

## INCIDENCE OF BENIGN AND MALIGNANT TUMORS IN PATIENTS WITH SYSTEMIC SCLEROSIS.

### Abstract:

The SSC has demonstrated high frequency of cancer from 2.8 to 7.3% the lung most common lung.

**Objective:** To identify the incidence of malignant and benign tumors in patients with SSC.

**Patients and methods:** We performed a retrospective cohort of 189 patients (175 women and 14 men) for 20 years. The diagnosis according to ACR criteria and cancer confirmed by histopathology. Most are 35 benign pituitary adenoma. In 20 patients malignant was found there were 2 men and 17 woman diffuse variety, a mean age of 55.6 years of cancer, and evolution of the disease in years to 16.7. The cancer found were: breast (4), thyroid (4), baso cellular (2), melanoma (3), uterus (2), ovary (1), prostate (1), stomach (3), lung (1). One patient had two malignancies (thyroid and melanoma), only two had thyroid metastasis to lung and prostate to bone, two died (gastric and breast cancers). The total standardized incidence rate SIR: 8.2 times higher for people with scleroderma with a 95% (5.43-10.9), mostly women. The increase was significant SIR for lung cancer SIR 8.15 95% CI (10.3-20.5), Melanoma SIR 8.15 95% CI (14.4 - 19.9) and Thyroid 8.7con SIR 95% CI (14.4 -19.9) similar to the rest.

**Conclusion:** The most frequent of cancer was in gynecology area, with higher incidence of lung, malignant melanoma and thyroid compared with the general population and is similar in the breast and uterus in our population.

Keywords: SSC, systemic sclerosis. ACR Subcommittee for Scleroderma Criteria of the American Rheumatism

## **ANTECEDENTES CIENTIFICOS**

La esclerosis sistémica o esclerodermia es una enfermedad autoinmunitaria sistémica del tejido conjuntivo, de causa desconocida, que se distingue por excesiva producción de la matriz extracelular (colágeno), que produce fibrosis en la piel y en algunos órganos internos, así como por alteraciones vasculares y del sistema inmunitario. Afecta sobre todo la piel, el tubo digestivo, los pulmones, los riñones y el corazón. <sup>(1-2)</sup>.

Para explicar su patogénesis se considera que un estímulo ambiental en un individuo predispuesto genéticamente activa al sistema inmunológico con la liberación de mediadores inmunológicos (citocinas), que producen daño del endotelio, proliferación de los fibroblastos y síntesis de colágeno.

### **Epidemiología**

La esclerosis sistémica es una enfermedad poco frecuente, con una incidencia que va desde el 0.6 a 19 casos por millón/año en la población general, dependiendo de las diferentes series de poblaciones. La esclerosis sistémica predomina en el género femenino en relación al hombre (3:1); esta diferencia es incrementa (7:1) en los grupos de edad menores de 50 años. La edad de inicio de esta enfermedad es alrededor de los 45 y 65 años<sup>(3)</sup>.

Se han establecido variaciones en cuanto a la prevalencia y manifestaciones del ES entre los diferentes grupos étnicos y la raza, ya que en nativos Choctaw americanos se reporta una prevalencia de 472 por millón, mientras que en Japón es de 7 por millón de habitantes, en tanto que se informa de una prevalencia estimada aproximada de 250 pacientes por millón en los Estados Unidos. <sup>(3,4)</sup>

## **Características clínicas.**

La esclerosis sistémica se clasifica en esclerosis sistémica difusa, sistémica limitada y esclerodermia sin esclerodermia. La esclerosis sistémica difusa se distingue por el endurecimiento generalizado de la piel y la sistémica limitada, por el endurecimiento de la piel que afecta las extremidades distales, la cara y el cuello; en la esclerodermia sin esclerodermia la piel no está dañada, sólo hay afectación de los órganos. Las manifestaciones clínicas iniciales de la forma sistémica son el fenómeno de Raynaud, la fatiga y las alteraciones musculo esqueléticas, posteriormente aparecen las alteraciones de la piel, que comienzan como edemas no dolorosos en las manos; luego las manifestaciones del tubo digestivo, las pulmonares, las cardíacas y las renales. Los pacientes con la forma limitada de la enfermedad tienen endurecimiento de la piel de las extremidades, sin afectar el tronco, en la esclerodermia sin esclerodermia la piel no está dañada, sólo hay afectación de los órganos.<sup>(4)</sup>

El síndrome de CREST (calcinosis, fenómeno de Raynaud, dismotilidad esofágica, esclerodactilia y telangiectasias) es una forma limitada de la esclerosis sistémica.<sup>(5, 6,7)</sup>

El Colegio Americano de Reumatología ha establecido los criterios diagnósticos para esclerosis sistémica, un criterio mayor y dos menores establecen el diagnóstico. El criterio mayor: Esclerodermia proximal (endurecimiento simétrico de la piel de los dedos y en forma proximal a las articulaciones metacarpofalángicas y metatarsfalángicas).

Los cambios pueden afectar toda la extremidad, la cara, el cuello y el tronco. Los criterios menores: esclerodactilia (endurecimiento de la piel de los dedos), cicatrices digitales o pérdida de tejido en los pulpejos de los dedos y fibrosis pulmonar bibasal: patrón reticulonodular<sup>(8,9)</sup>.

## **Tratamiento.**

Hasta el momento, los medicamentos utilizados para el tratamiento de la enfermedad han sido desalentadores. Éste se ha enfocado en mejorar las alteraciones vasculares, como el fenómeno de Raynaud con vasodilatadores, la inhibición de la síntesis y liberación de citocinas con fármacos inmunosupresores, y la inhibición de la fibrosis con agentes que reducen la síntesis de colágeno o que aumentan la producción de colagenasas.



Debido a la participación de mecanismos inmunológicos en la patogenia de la esclerosis sistémica (infiltración linfocitaria, estimulación de linfocinas y producción de autoanticuerpos) se ha considerado que algunos fármacos inmunosupresores podrían ser útiles. Sin embargo, con algunos de ellos los resultados han sido insatisfactorios, como con el clorambucil, el 5-fluorouracilo<sup>71</sup> y el metotrexato. Se ha demostrado que la ciclosporina A disminuye la fibrosis en estos pacientes. En la actualidad no hay un tratamiento curativo para la esclerosis sistémica; sin embargo, el enfoque terapéutico debería iniciarse desde las etapas muy tempranas de la enfermedad.<sup>(10)</sup>

### **Cáncer y Esclerodermia**

La asociación entre cáncer y esclerodermia sistémica ha sido muy controvertida, pero se han llevado a cabo en las últimas décadas varios estudios epidemiológicos sobre el tema que permiten afirmar que la relación existente entre ambas enfermedades es real. (Abushakra Roumm en Canadá, Ann Rosenthal en Suecia 1993-2003). El riesgo es mayor para la forma sistémica difusa y cuando la enfermedad aparece en el sexo masculino. Es discutida su relación con la presencia de algún tipo específico de autoanticuerpo.<sup>(11)</sup> Se conocen diversos estudios inmunológicos la mayor parte con un escaso número de pacientes, en los que se intenta detectar la presencia de autoanticuerpos que favorezcan el desarrollo de neoplasia en algún momento de la enfermedad de manera específica antitopoisomerasa I y anticentromero<sup>(12,13)</sup>. Hay opiniones diferentes sobre cuál es el riesgo atribuible a cada tipo de cáncer en particular. El cáncer de pulmón, de mama, de piel no melanoma, las neoplasias hematológicas, el cáncer de lengua y el hepatocarcinoma son las neoplasias que se vinculan a la enfermedad con fuerza estadística. La mayoría de los trabajos coinciden en señalar al cáncer de pulmón como la enfermedad maligna de mayor incidencia, con un riesgo relativo aumentado que varía entre 2.5 a 18.2 según los distintos estudios. En otras series de casos surgen más asociaciones, como el cáncer mama, neoplasia hematopoyéticas en específico linfoma no Hodgkin con riesgo relativo de 1.1 a 34.5, hepático primario con un riesgo relativo 1.1 a 7.6 (Rosenthal) y en casos aislados de esófago, gástrico, tiroides, laringe, ovario entre otros.<sup>(14,21)</sup>

### **Esclerodermia localizada y cáncer.**

La frecuencia de los tipos de cáncer ha sido revisada en otros estudios siendo similar a los de la población general: carcinoma de vulva, mama y pulmón. Los pacientes con esclerodermia localizada pueden desarrollar epiteloma espinocelular, al igual que los que sufren de quemaduras o radiodermatitis crónica con tejido cicatrizal. La terapia inmunosupresora es un riesgo adicional (se relata un paciente que presentó una placa fibrótica de morfea y fue tratado con azatioprina), desarrollando un epiteloma espinocelular en el área cicatrizal). La azatioprina puede facilitar el desarrollo de varios tumores tales como espinocelulares y basocelulares, de pulmón y de riñón. En un estudio en Alemania se publicaron siete casos de carcinoma de células escamosas en paciente con esclerodermia morfea generalizada además de la administración de terapéuticas con UVA solareno podría aumentar el riesgo de carcinoma de células escamosas. <sup>(17)</sup>

Mecanismos de daño propuestos:

1-El cáncer se inicia a consecuencia de los cambios tisulares que la esclerodermia genera. Ejemplo de ello es el carcinoma pulmonar que se desarrolla a partir de la fibrosis pulmonar que la enfermedad provoca. <sup>(15)</sup>

2- La esclerodermia surge a causa de alteraciones inmunológicas inducidas por el tumor o debido a sustancias liberadas directamente por el mismo.

3-Predisposición genética que determine la aparición de ambas enfermedades, aunque no puede descartarse la posibilidad de que un agente ambiental aún no identificado sea responsable de esta susceptibilidad en común.

El tratamiento inmunosupresor como la terapia con radiaciones ultravioletas, acarrear un riesgo carcinogénico inherente, y ambas son de uso frecuente en la esclerodermia sistémica. En varios casos la esclerodermia sistémica, aparecen a consecuencia del tratamiento quimioterápico de un tumor. Las drogas más frecuentemente involucradas son taxoles, bleomicina, INF- $\alpha$  y doxorubicina. <sup>(16)</sup>

Las células cancerosas muestran diversas anormalidades fenotípicas que incluyen pérdida de la diferenciación, incremento de la motilidad, capacidad de invasión y disminución de la sensibilidad a fármacos, pérdida del control del ciclo celular. La transformación de una célula maligna depende de la mutación de productos genéticos para la integración de

señales intracelulares del ciclo y como consecuencia perdida de la función y crecimiento de la célula y por ende cáncer.<sup>(18)</sup>

La tolerancia inmunológica se reconoce como mecanismo de evasión del tumor y los mecanismos de inducción y mantenimiento de dicha tolerancia son uno de los mayores focos de investigación para el entendimiento del modo en el que el sistema inmunológico discrimina entre lo propio y lo ajeno para permitir la autoinmunidad. Una hipótesis que explicaría la relativa baja frecuencia del desarrollo de tumores en huéspedes inmunocompetentes asume que el sistema inmunológico puede ser capaz de controlar y eliminar la mayor parte de los tumores en etapas más tempranas de su desarrollo, hecho que en el extremo opuesto explica la alta incidencia de cáncer relacionada con la administración crónica de terapéutica inmunosupresora.<sup>(19)</sup>

El cáncer puede aparecer en el curso de ciertas enfermedades reumáticas como resultado de la desregulación inmune. La transformación de la autoinmunidad en malignidad ha sido bien estudiada en el síndrome de Sjögren y la linfadenopatía angioinmunoblástica, pero también puede operar en el Lupus eritematoso sistémico, Esclerosis múltiple, y su asociación con tumores linfoproliferativos.<sup>(12, 15)</sup> El defecto básico de estas enfermedades puede estar en la deficiencia de la función de las células T supresoras<sup>(11)</sup>. Esta alternativa puede conducir a la proliferación incontrolada de células linfoides B y después a la transición de hiperplasia linfoide policlonal a la enfermedad proliferativa requiriendo varios años para desarrollarse. Ciertas drogas usadas en el tratamiento de enfermedades reumáticas conllevan un alto riesgo de desarrollar enfermedades malignas específicas. En pacientes tratados con Ciclofosfamida existe 1,5% de riesgo relativo de cáncer y el desarrollo de linfoma en pacientes tratados con altas dosis de Metotrexate y Ciclosporina A han sido descritos. Se ha sugerido que las drogas citotóxicas pueden promover un estado de permisividad inmunológico para el desarrollo de linfomas en población susceptible.<sup>(21)</sup> Diversos tumores malignos pueden complicarse con la aparición de síndromes reumáticos y viceversa, durante su curso pueden complicarse con la aparición de una neoplasia una de ellas la esclerodermia por varios de los siguientes mecanismos: vía mediadores (hormonas, inmunoglobulinas u otros mediadores humorales), vigilancia inmune alterada causando enfermedad reumática, neoplasia y efecto adverso de la terapéutica.<sup>(22)</sup>

## **OBJETIVOS**

### **Objetivo 1**

Identificar cuál es la incidencia de tumores malignos o benignos en pacientes con esclerosis sistémica atendidos en HECMNR.

### **Objetivo 2**

Investigar cuáles son las características clínicas, inmunológicas y tratamiento de los pacientes con esclerosis sistémica que tienen un tumor benigno o maligno.

## **SUJETOS, MATERIAL Y METODOS**

### **LUGAR DE ESTUDIO:**

Este estudio se llevo a cabo en el Departamento Clínico de Medicina Interna de la UMAE Hospital de Especialidades “Antonio Fraga Mouret”, Centro Médico Nacional La Raza, IMSS, clínica de esclerodermia, referidos de su Hospital General de zona correspondiente.

**DISEÑO:** Tipo de estudio Cohorte Retrospectiva.

Por sus características:

- Por el control de maniobra experimental por el investigador: Observacional.
- Por la captación de la información: Retrospectivo.
- Por la medición del fenómeno en el tiempo: Retrospectivo.
- Por la presencia de un grupo control: Comparativo
- Por la dirección del análisis: Retrospectivo.

## **GRUPOS DE ESTUDIO**

### **CARACTERISTICAS DE LOS CASOS**

El grupo de estudio fue seleccionado del servicio de Medicina Interna del Hospital de Especialidades “Antonio Fraga Mouret”, Centro Médico Nacional La Raza, IMSS, que tienen diagnóstico de Esclerosis Sistémica de cualquier tiempo de evolución desde el inicio de los síntomas que definen a la enfermedad. (Subcommittee for Scleroderma Criteria of the American Rheumatism Association Diagnostic and Therapeutic Criteria Committee) <sup>(19)</sup> en un intervalo de tiempo (1990 al 2010) con los siguientes criterios:

### **CRITERIOS DE SELECCIÓN**

#### **CRITERIOS DE INCLUSION**

- a) Paciente con diagnóstico de esclerodermia de acuerdo a los criterios de la ACR.
- b) Pacientes con esclerodermia a quienes se les identifique tumor benigno o maligno a lo largo de su diagnóstico.
- c) Pacientes con diagnóstico de esclerodermia que tengan estudio histopatológico en caso de tumor maligno.

#### **CRITERIOS DE NO INCLUSION**

- a) Pacientes que hayan presentado neoplasia antes del diagnóstico de esclerodermia

## TAMAÑO DE LA MUESTRA

Se cuenta con toda la población de la clínica de esclerodermia del HECMNR con expediente completo.

Tamaño de la muestra por proporciones.

$$N = \frac{Z^2 \cdot p \cdot (1 - p)}{d^2}$$

d = error máximo permitido 5% 0.05

Z a (95%) = 1.96 nivel de confianza.

P1 = 8% = 0.08 R-P = 92% = 0.92.

$$N = \frac{(1.96)^2 (0.08) (0.92)}{(0.05)^2}$$

$$N = \frac{(3.8416) (0.08) (0.92)}{0.0025} = 0.28274176$$

d = 5% (0.05) = 113 pacientes.

## **VARIABLES DEPENDIENTES**

### **TUMORES**

**Definición conceptual:** Es el crecimiento anormal que se deba a un aumento en el número de células que lo componen, independientemente de que sean de carácter benigno o maligno.

**Definición operacional:** presencia de masa tumoral que se identifique por estudio llámese rayos x, (TAC), panendoscopia, urografía, Ultrasonografía, y en caso de ser maligno por reporte histopatológico.

**Tipo de variable:** Cualitativa.

**Escala de medición:**

- a) Benigno
- b) Maligno
- c) Sin tumor



## **ANALISIS ESTADISTICO**

Se determino la incidencia global de una cohorte, entre los casos observados y esperados para las tasas de la cohorte durante el intervalo de estudio (1990 al 2010) entre el número de pacientes año.

El número esperado de los cánceres se calculara: años con paciente en el estudio por la tasa de cáncer específico para su edad, sexo tomado del Registro Nacional de Cáncer.

La tasa de incidencia estandarizada (SIR) como la relación de lo observado con el número esperado de tipos de cáncer. Los datos para los pacientes con cáncer de ES y se compararan con los de los pacientes sin cáncer usando la prueba de X<sup>2</sup>. La edad al diagnóstico de la ES y la duración del seguimiento serán examinados por el t-test.

## RESULTADOS

Se investigaron las características clínicas, de laboratorio resultados, y la aparición de tumores malignos y benignos durante el diagnóstico de la enfermedad por retrospectivo en expediente clínico. La enfermedad fue designada como limitada o difusa sobre la base de la piel participación (como se documenta en el expediente médico o como se diagnostica en un examen físico).

La población de estudio estuvo constituida por 189 pacientes, diagnosticados con ES ya sea variedad limitada o difusa, y que fueron tratados en este Hospital durante los últimos 20 años. Los datos de los pacientes fueron tomados de su expediente clínico en intervalo de tiempo desde el año 1990 hasta 2010. Los datos demográficos son 189 pacientes (14 hombres y 175 mujeres) con ES.

En esta población con ES se encontraron 55 (29.1%) tumores de los cuales 35 fueron benignos y 20 fueron malignos. En relación a tumores benignos se encontraron en 35 pacientes (18.5%): hombres 2 (5.7%) y mujeres 33 (94.3%). De estos 35 pacientes 20 tenían variedad difusa y 15 limitada, con una edad media de 51.4 años al diagnóstico de los tumores benignos y una evolución en años de la ES de (12.6 años). Los tumores benignos fueron los siguientes: adenoma hipofisario no funcionante 29 (15.3%) mastopatía Fibroquística 2 (1.05%), con nódulos tiroideos 2 (1.05%) y quiste de ovario 2 (1.05%), como se observa en la tabla 1.

Dentro del grupo de tumores malignos se detectados posterior al diagnóstico de esclerodermia a 19 pacientes (10.58%) de los cuales 17(8.9%) mujeres y 2 (1.05%) hombres. De estos 19 pacientes 8 con variedad limitada y 11 con difusa, con una edad promedio al diagnóstico de los tumores malignos de 55.6 años, y una evolución de la enfermedad 16.7 años. Las neoplasias encontradas fueron las siguientes: cáncer de mama 4 (0.5%), papilar de la tiroides 4 (2.1%), el carcinoma basocelular 2 (1.05%), melanoma 3 (1.5%), cuello uterino 2 (1.05%), ovario 1 (0.5%), próstata 1(0.5%), estómago 3 (1.5%), pulmón 1(0.5%). Grafica 1. Un paciente presentó dos neoplasias (cáncer de tiroides y melanoma), y otro paciente con cáncer de tiroides con metástasis pulmonar y 1 paciente

con Cáncer prostático presento metástasis Oseas. Dos pacientes murieron como consecuencia del cáncer (gástrico y de mama).

Al comparar los pacientes con esclerosis sistémica con cáncer a las sin cáncer, hubo una diferencia estadísticamente significativa en diferencia de sexo entre los dos grupos. Había más mujeres que hombres entre los pacientes con esclerosis sistémica con cáncer.

La tasa de incidencia estandarizada (SIR) de cáncer de la población de ES se comparó con edad y sexo de concordancia en la población de México tomada de la base del Registro Nacional de Cáncer. La SIR para todos tipos de cáncer en ES fue de 8.2 veces mayor que en la población mexicana con IC 95%

(5.43- 10.9), siendo mayor en las mujeres que en hombres. En los pacientes con ES se encontró aumento de la SIR estadísticamente significativo en relación a la población para los siguientes tumores: pulmón SIR 15.8 95% IC (10.3- 20.5), Melanoma 15.8, 95%IC (14.4 – 19.9) y Tiroides 8.7 95%IC (14.4 –19.9). La SIR fue similar a la población general en el caso de cáncer de Glándula mamaria con un SIR 1.31 con 95%IC (0.76-2.38), Cuello uterino SIR 2.9 IC 95% (1.8 – 7.3), y Glándula prostática SIR 2.7 95% IC (0.7-4.7) como se observa en tabla 2.

También investigamos los agentes terapéuticos empleados. El tratamiento con D-penicilamina se utilizó en el 55% de casos y ciclofosfamida 15% se utilizados en 31,5% y 32,3% de los casos, respectivamente. Cuando comparando pacientes con esclerosis sistémica con cáncer a los que no cáncer no hubo una diferencia estadística en los agentes de trato entre los dos grupos. Ninguno de los anticuerpos se encontraron estratificados, por lo que no fue considerado estadísticamente.

**Tabla 1.- Tumores benignos**

Tumor benigno	Número de casos	Mujeres	hombres
Adenoma hipofisario	29 (18.5%)	27(15.3%)	2(1.0%)
Mastopatía Fibroquistica	2(1%)	2(1,0%)	0
Nódulos tiroideos	2(1.0%)	2(1.0%)	0
Quiste de ovario	2(1.0%)	2(1.0%)	0

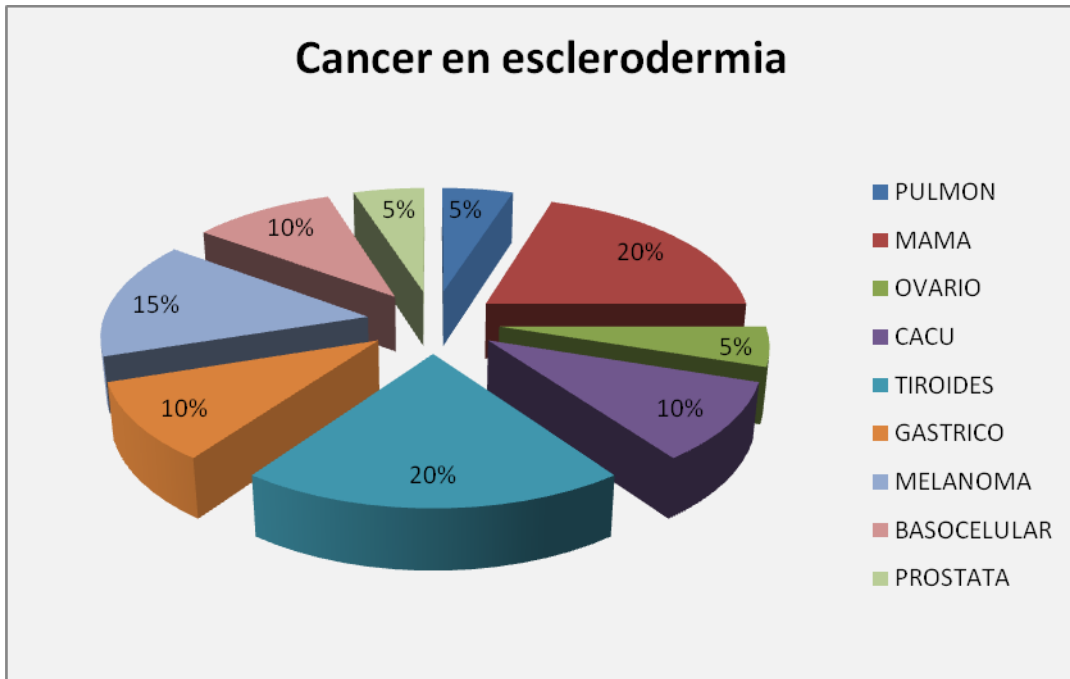
**Tabla 2. Características demográficas, clínicas y de tratamiento en los pacientes con ES y tumores malignos.**

Caso	Sexo	Tumor Maligno	Edad de dx SSC en años	Edad al de dx Cáncer en años	Duración de la enfermedad en años	Tipo de SSC	Tratamiento Utilizado durante su evolución
1	F	Adenocarcinoma en pulmón.	20	34	14	Difusa	Ciclosporina Micofenolato
2	F	Melanoma maligno	45	46	1	Limitada	D-penicilamina
3	F	Melanoma maligno	32	52	20	Difusa	Esteroides
4	F	Melanoma Maligno	52	66	20	Difusa	Dpenicilamina
5	F	Ca basocelular	32	38	11	Difusa	D-penicilamina
6	F	Ca basocelular	52	66	20	Limitada	D-penicilamina
7	F	Ca papilar de tiroides	53	59	10	Difusa	Ciclosporina
8	F	Ca papilar de tiroides	29	57	28	Difusa	Esteroides Dpenicilamina
9	F	Ca papilar de tiroides	37	52	15	Difusa	
10	F	Ca papilar de tiroides	32	54	20	Difusa	D-penicilamina
11	F	Ca cervico-uterino	42	50	14	Difusa	Ciclofosfamida Dpenicilamina
12	F	Ca cervico-uterino	41	47	13	Difusa	Ciclofosfamida Metilprednisolona dpenicilamina
13	F	Ca de ovario	50	70	20	Difusa	Esteroides Dpenicilamina
14	F	Ca de Mama	35	50	15	Difusa	D-penicilamina
15	F	Ca de Mama	29	55	21	Difusa	D-penicilamina ciclofosfamida
16	F	Sarcoma de Mama	37	44	19	Difusa	Esteroides Dpenicilamina
17	F	Ca gástrico	33	55	21	Difusa	Dpenicilamina
18	M	Cáncer gástrico	31	54	20	Difusa	Dpenicilamina
19	F	Ca gástrico	42	51	15	Difusa	D-penicilamina
20	M	Próstata	50	60	11	Difusa	Ciclosporina Dpenicilamina

*Tabla 3. Frecuencias y la SIR del cáncer en ES en comparación con la población general.*

Sitio de tumor	<u>Femenino</u>			<u>Masculino</u>		
	Casos	SIR	95%IC	Casos	SIR	95%IC
Todos	19	8.2	(5.43- 10.9)	1	0	0
Pulmón	1	15.8	(10.3- 20.5)	0	0	0
Gástrico	2	4.2	(1.0 – 7.4)	1	2.5	(0.83-4.17)
Tiroides	4	8.7	(7.1- 10.3)	0	0	0
Piel BC	2	0.9	(-0.59 – 2.3)	0	0	0
Melanoma	3	15.8	(14.4 –19.9)		0	0
Próstata	0	0	0	1	2.7	(0.7-4.7)
Mama	4	1.31	(0.76-2.38)	0	0	0
Cuello uterino	2	2.9	(1.8 – 7.3)	0	0	0

*Grafica 1*



## DISCUSION

La Esclerosis Sistémica es un padecimiento autoinmune crónico que se caracteriza por la excesiva producción de colágeno y fibrosis en la piel y algunos órganos internos así como alteraciones vasculares e inmunológicas.<sup>(1)</sup>

En las enfermedades reumática autoinmunes se ha observado un aumento de las neoplasias malignas; en relación a la ES su asociación con cáncer ha sido controversial. En varios estudios se ha encontrado una prevalencia entre 2.5% y 5% siendo los más frecuentes las neoplasia de pulmón, mama, tumores linfoproliferativo, entre otras.<sup>(14)</sup>

En nuestro estudio durante un periodo de 20 años se encontró una frecuencia de tumores de 55 (45%) de estos la mayoría fueron benignos (25%) y las a neoplasias maligna en un (10.1 %); de estas las más frecuentes fueron en el área ginecológica siendo el de mayor frecuencia el Ca de mama (21%) , CaCu (10.5%) y ovario (5%).

En nuestro estudio se encontró que el tumor de pulmón fue el de mayor incidencia seguido del melanoma y tiroides como se ha demostrado en otros estudios, a excepción de los tumores de la glándula tiroides el cual se ha informado muy poco en otras poblaciones. En la literatura mundial las neoplasias malignas más comunes asociados con la esclerosis sistémica incluyen el pulmón y cáncer de mama y posteriormente de la neoplasia sistema hematopoyético y linfático.<sup>(13,14)</sup>

Uno de los primeros estudios para evaluar el riesgo de cáncer en esclerodermia fue realizado por Duncan y Winkelmann en 1953 en donde la frecuencia relativa de los tipos de cáncer fue similar a la de la general de la población. En otro Abu-Shakra et al 1954 publicaron un estudio basado en 248 pacientes con esclerodermia. La SIR para todos tipos de cáncer fue de 2.1 veces la tasa global en el mercado local población.<sup>(8)</sup> Rosenthal et al publicaron sus resultados de una estudio basado en 917 pacientes con esclerodermia se demostró que hubo un aumento de 1.5 veces en el riesgo global de cáncer. Los valores de SIR fueron significativos para el cáncer de pulmón SIR (4.9).<sup>(14)</sup>



La SIR en la población mexicana fue de 8.2, no existen estudios previos sobre la incidencia de cáncer en pacientes latinos con esclerosis sistémica. En el presente estudio se observó un aumento de SIR estadísticamente significativo para el cáncer de pulmón: 15.8 95%IC (10.3- 20.5), al igual que Melanoma 15.8 95%IC (14.4 - 19.9) y tiroides 8.7 con 95%IC (14.4 -19.9); estos resultados son mayores a los observados en la población general mexicana. La SIR en el caso de cáncer de glándula mamaria fue de 1.31 con 95%IC (0.76-2.38), cuello uterino 2.9 IC 95% (1.8 - 7.3), y glándula prostática SIR 2.7 con 95% IC (0.7-4.7) con resultados similares a los encontrados en la población mexicana. En comparación con otros informes epidemiológicos en nuestra investigación de 189 pacientes mexicanos con ES se obtuvo una SIR de 8.5, lo que quiere decir que el riesgo de padecer cáncer es mayor a la encontrada en otras poblaciones: Canadá en 248 casos encontró una SIR de 7.9; Japón en 43 casos una SIR de 5.1, Australia en 441 una SIR de 1.99 entre otras.<sup>(17)</sup>

En la presente investigación el mayor riesgo de padecer cáncer fue para pulmón con un SIR de 18.5 semejante a los informados por Kang et al; en 112 pacientes Coreanos con un SIR de 18.6, estomago 3.0 versus 5.4 en para los coreanos no se encontró neoplasias en piel ni de tiroides , que en nuestro estudio tuvieron una mayor incidencia de estas neoplasias por lo que estos resultados pudieran estar en relación a aspectos genéticos y ambientales<sup>(24)</sup>

En relación al mayor riesgo de cáncer de pulmón, presentada en este estudio y otros es que en la ES pudiera estar relacionada a la fibrosis pulmonar. Observaciones previas sugieren que el cáncer de pulmón en la esclerodermia puede surgir del daño fibrotico previo y con frecuencia de la tipo adenocarcinoma en lugar del más común de células escamosas<sup>(22)</sup> Esta asociación está respaldada por la observación de que la fibrosis pulmonar idiopática también parece estar vinculada a cáncer. En nuestro estudio corrobora los datos encontrados previamente, encontramos un caso de adenocarcinoma.

En contraste con otros estudios, en nuestra población se encontró con mayor incidencia para melanoma con una SIR de (15.8) el cáncer de piel no melanoma (SIR 4.2), y en la literatura universal autores como Roumm y Medsger<sup>(20)</sup> reportaron los resultados de una revisión retrospectiva de pacientes 262 sobre la esclerodermia un período de 12 años

mostraron que además de pulmón también piel para ellos tiene una SIR 4.5, siendo aun menor que en nuestra población.<sup>(20)</sup> Tampoco no hay evidencia en varios de los estudios ya mencionados la incidencia de Ca de tiroides como lo fue para nosotros con un SIR 8.5 riesgo mayor a los informados en otras poblaciones.

Esto pudiera ser explicado debido a la exposición a agentes ambientales por ejemplo, silicatos y los hidrocarburos, que pueden ser comunes a ambos trastornos, o es debido a otros factores. No es posible llegar a una conclusión firme, aunque es tentadora la información lo que sugiere que los pacientes con esclerodermia tienen evidencia de daño genético previo. Este daño incluye aumento de las tasas de rotura cromosómica, tal vez los pacientes con la ES tiene un genoma más frágil, y puede predisponer a daños tanto ES y el cáncer<sup>(22)</sup>. Además, es posible que el uso de inmunosupresores agentes en los pacientes con esclerodermia pudiera haber predispuesto hasta el desarrollo de cáncer y desafortunadamente, no podemos comentar sobre el impacto del tratamiento inmunosupresor de esclerodermia en el riesgo de malignidad en este estudio porque los registros de esta información es incompleta. En cuanto a los agentes terapéuticos empleados. El tratamiento con D-penicilamina se utilizó en el 55% de casos y ciclofosfamida 15% se utilizados en 31,5% y 32,3% de los casos, respectivamente.

En otras poblaciones, existen pruebas de que la exposición inmunosupresores confiere un riesgo adicional con respecto a displasia cervical y de mama. La azatioprina puede facilitar el desarrollo de varios tumores tales como espinocelulares y basocelulares, de pulmón y de riñón. En un estudio en Alemania se publicaron siete casos de carcinoma de células escamosas con relación a inmusupresores. Otro subgrupo a comentar es que en este estudio coincide con la edad de presentación de las neoplasias se detectados posterior al diagnóstico de esclerodermia a 19 pacientes (10.58%) de los cuales 17(8.9%) mujeres y 2 (1.05%) hombres, siendo más frecuente en las mujeres. De estos 19 pacientes 8 con variedad limitada y 11 con difusa, con una edad promedio al diagnóstico de los tumores malignos de 55.6 años, y una evolución de la enfermedad 16.7 años. La edad avanzada al momento del diagnóstico de ES es reconocida como un factor de riesgo significativo de neoplasias.

La relación entre la duración de la esclerodermia y el tipo de carcinoma se ha descrito que en la ES en su fase temprana se asocia con el desarrollo de cáncer de mama, y después de una década con el cáncer de pulmón. Aunque para nosotros en el caso de melanoma maligno se detectó 1 año después de diagnóstico de ES. No hubo diferencias entre los pacientes con limitada como en otros estudios más sin embargo en nuestro estudio fue más frecuente en los pacientes con ES variedad difusa.

También se conocen diversos estudios inmunológicos la mayor parte con un escaso número de pacientes, en los que se intenta detectar la presencia de auto anticuerpos que favorezcan el desarrollo de neoplasia en algún momento de la enfermedad de manera específica antitopoisomerasa I y anticentromero<sup>(12,13)</sup>. Rothfield et al, han sugerido que la prevalencia de anticuerpos frente a la topoisomerasa I (Scl-70) puede ser un factor de riesgo de malignidad en pacientes con esclerodermia<sup>(20)</sup> mas sin embargo en este estudio ninguno de los anticuerpos se encontraron estratificados, por lo que no fue considerado estadísticamente.

## CONCLUSIONES

- 1.- El riesgo de padecer neoplasias en los pacientes con ES es 8.5 veces mayor comparado con la población general en los mexicanos.
  
- 2.- La frecuencia principal de cáncer estaba en el área ginecológica, con mayor incidencia para Pulmón, Melanoma maligno de SIR 15.8 para ambos y le continúa tiroides con SIR de 8.2 comparado con la población general y siendo similar en el resto de las neoplasias.
  
- 3.- La mayoría de los pacientes con esclerosis sistémica y el cáncer había una larga evolución de la enfermedad y se mostró en la variedad difusa de esclerodermia.
  
- 4.- La asociación entre la esclerosis sistémica, y la aparición de neoplasia sugiere que si existe y se deberá realizar una detección activa en esta entidad susceptible a complicaciones.

## **Bibliografía**

- 1.- Jiménez SA, Hitraya E, Vargas J. Pathogenesis of scleroderma: collagen. *Rheum Dis Clin North Am* 1996;22:647-74.
- 2.-Steen VD, Medsger TA. Epidemiology and natural history of systemic sclerosis. *Rheum Dis Clin North Am* 1994;12:207-16.
- 3.-Mayes MD. Scleroderma epidemiology. *Rheum Dis Clin North Am*. 2003;29:239. [PMID: 12841293]
- 4.-Medsger TA, Masi AT. Epidemiology of systemic sclerosis (scleroderma). *Ann Intern Med*. 1971;74:714-21.
- 5.-Thomas A Medsger, Jr, MD Natural history of systemic, sclerosis and the assessment of disease activity, severity, functional status, and psychologic well-being *Rheum Dis Clin North Am*. 29 2003;255-273.
- 6.-Vera LO, Esclerosis Sistêmica. *Med Int Mex* 2006; 22:231-45.
- 7.-Virginia D. Steen MD .The Many faces of scleroderma. *Rheum Dis Clin North Am*. 34 (2008) 1-15.
- 8.-Subcommittee for scleroderma criteria of the American Rheumatism Association Diagnostic and Therapeutic Criteria Committee. Preliminary criteria for the classification of systemic sclerosis (scleroderma). *Arthritis Rheum*. 1980; 23:581-90
- 9.-Bolster M, Silver RM. Lung Disease in Systemic Sclerosis (Scleroderma). *Semin Respir Crit Care Med*. 1999;20:109-20.
- 10.-Antony T.H Lin, MD. Philip J. Clements, MD Update on disease-modifying antirheumatic drugs in the treatment of systemic sclerosis. *Rheum Dis Clin North Am*. 29 (2003) 409-426.

- 11.-Abu-Shakra M, Guillemin F, Lee P. Cancer in systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 1993; 36: 460-464.
- 12.-Sela O, Shoenfeld Y: Cancer in autoimmune diseases. *Semin Arthritis Rheum* 1988;18: 77-87.
- 13.-Kuwama M, Kaburaki J Okano Y, et al. Clinical and prognostic associations base don serum antinuclear antibodies in japanese patients with systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 1994;37:75-83.
- 14.-Rosenthal AK, McLaughlin JK, Gridley G, Nyren O. Incidence of cancer among patients withsystemic sclerosis. *Cancer* 1995; 76: 910-4.
- 15.- Peters-Golden M, Wise RA, Hochberg M, Stevens MB, Wigley FM. Incidence of lung cancer in systemic sclerosis. *J Rheumatol* 1985; 12:1136-9.
- 16.-Hill CL, Nguyen A-M, Roder D, Roberts-Thomson P. Risk of cancer in patients with scleroderma: a population based cohort study. *Ann Rheum Dis* 2003; 62: 728-731.
17. - Pearson JE, Silman AJ. Risk of cancer in patients with scleroderma. *Ann Rheum Dis* 2003;62:697-699.
18. - Minna JD, Bunn PA Jr. Paraneoplastic syndromes, in DeVita VT Jr. Helman S, Rosemberg SA (eds). *Cancer: principles and practice of oncology*. Philadeophia, PA, Lippincott1982.p.1476-517.
19. - MaparaMY, Sykes M.Tolerance and cancer:mechanisms of tumor evasion and strategies for breaking tolerance. *J Clin Oncol* 2004; 22:1136-1151.
- 20.-Roumm AD, Medsger TA Jr. Cancer and systemic sclerosis: an epidemiologic study. *Arthritis Rheum* 1985; 28:1336-40.

21.-Rosenthal AK, McLaughlin JK, Linet MS, Person I. Scleroderma and malignancy: an epidemiological study. *Ann Rheum Dis*1993; 52:531-533.

22.- Soumya Chatterjee, George W. Dombi, Richard K. Risk of Malignancy in Scleroderma Arthritis *Rheum Vol. 52, No. 8, August 2005, pp 2415–2424.*

23 -S. Bernatsky, M. Hudson, J. Pope, J. Markland, D. Robinson N. Jones. Reports of abnormal cervical cancer screening tests in systemic sclerosis. *Rheumatology* 2009; 48:149–151

24 - Mariusz Ciołkiewicz, Izabela Domysławska, Agata Ciołkiewicz, Coexistence of systemic sclerosis, scleroderma-like syndromes and neoplastic . *Arthritis Rheum Dis*1993; 52:531-533.

25.- KY Kang, HW Yim, I-J Kim, Incidence of cancer among patients with systemic sclerosis in Korea: results from a single centre.

## ANEXOS

### HOJA DE CAPTURA DE DATOS (ESCLERODERMIA)

- 1) Nombre del paciente: \_\_\_\_\_ Afiliación: \_\_\_\_\_  
2) Dirección: \_\_\_\_\_  
3) Edad en años \_\_\_\_\_ 4) Sexo: M F 5) Teléfono: \_\_\_\_\_  
4).-Fecha de diagnostico \_\_\_\_\_

Marcador Inmunológico.	SI	NO
Anticuerpos antinucleares		
Anti DNA		
Factor reumatoide		
Complemento		
Velocidad de sedimentación		
Inmunoglobulinas		
Crioglobulinas		
Anticuerpos Anti La SSA		
Anticuerpos Anti Ro SSm		
Anticuerpo Antifosfolipido		
Anticuerpo Anticentromero		
Anticuerpo antitopoisomerasa		

TRATAMIENTO	SI	NO
Metotrexato		
Ciclofosamida		
Ciclosporina		
Corticoesteroides sistémicos Prednisona		
D-penicilamina.		
PUVA		
Bosentan		

SITIO DE CANCER	FEMENINO	MASCULINO
Pulmón		
Estomago		
Hígado		
Esófago		
Piel		
Páncreas		
Tiroides		
Adenoma Hipofisario.		

Nombre y firma de quien captura: \_\_\_\_\_  
Fecha que se aplico el cuestionario: \_\_\_\_\_



