

Enfermedad autoinmune y neoplasias

Selfimmune disease and neoplasms

BIBIANA BETANCUR RESTREPO¹, XIMENA ARIAS², JUAN FERNANDO CÁRDENAS GONZÁLEZ³, JOHANNA VILLEGAS⁴,
LUIS ALBERTO RAMÍREZ GÓMEZ⁵, OSCAR URIBE URIBE⁶, GLORIA VÁSQUEZ DUQUE⁷

Forma de citar: Betancur B, Arias X, Cárdenas JF, Villegas J, Ramírez LA, Uribe O, Vásquez G. Enfermedad autoinmune y neoplasias.
Rev CES Med 2006; 20 (2):27-34

RESUMEN

La asociación entre enfermedades autoinmunes y un mayor riesgo de desarrollar neoplasias es aún controvertida. La impresión general es que en pacientes con lupus y artritis reumatoide existe un incremento en el riesgo relativo de desarrollar neoplasias hematológicas, especialmente linfoma no Hodgkin, y leucemia, además de cáncer mama, cervix y pulmón.

Incluimos en este artículo una serie de pacientes con artritis reumatoide y lupus eritematoso sistémico y su relación con neoplasias. Se presentan también las frecuencias de algunos factores relacionados con el desarrollo de neoplasias entre ellos el uso de inmunosupresores.

Los resultados muestran una frecuencia de neoplasias de 8,16 %, una mayor frecuencia de tabaquismo y mayor dosis acumulativa de ciclofosfamida en este grupo de pacientes. Estos hallazgos sugieren que factores de riesgo tradicionales y relacionados con la enfermedad como el uso de inmunosupresores podrían facilitar el desarrollo de neoplasias en estos pacientes.

¹⁻⁴ Médico Rural Egresado Universidad de Antioquia

⁵ Especialista en Medicina Interna. Jefe Sección Reumatología, Departamento Medicina Interna, Facultad de Medicina Universidad de Antioquia

⁶ Especialista en reumatología. Docente Sección Reumatología, Departamento Medicina Interna, Facultad de Medicina Universidad de Antioquia

⁷ Ph.D. Inmunología. Docente Sección Reumatología, Departamento Medicina Interna, Facultad de Medicina Universidad de Antioquia

Correspondencia Gloria María Vásquez D. Sede de Investigación Universitaria (SIU) Calle 62 # 62-59 laboratorio 510. glomavas@gmail.com

Recibido: 8 julio / 2006. Revisado: 14 agosto / 2006. Aceptado: 20 octubre / 2006

PALABRAS CLAVE

Autoinmune
Neoplasias
Factores
Lupus
Artritis reumatoidea

SUMMARY

The association between autoimmune diseases and a risk of developing cancer even is controverted. In general is accepted that patients with lupus and rheumatoid arthritis have an increase to developed hematological malignancy diseases, lymphoma non Hodgkin and leukemia, in addition to breast cancer, cervix and lung.

We included in this article a series of patients with rheumatoid arthritis and systemic erythematosus lupus and their association with cancer. The frequencies of some factors related to the development of cancer among them immunosupresores use are presented.

The results show a frequency of cancer of 8,16 %, a greater frequency of smokers and higher cyclophosphamide cumulative dose in this group of patients. These findings suggest that risk traditional factors and related to the disease as the use of immunosupresores could facilitate the development of cancer in these patients.

KEY WORDS

Autoinmune
Cancer
Risk
Lupus
Rheumatoid arthritis

INTRODUCCIÓN

Aunque la controversia de la asociación entre enfermedades autoinmunes y el mayor riesgo de desarrollar neoplasias es reciente, los primeros informes sobre esta asociación aparecieron en la segunda década del siglo XX. (1,2)

Actualmente se encuentra bien documentado que los pacientes con Síndrome de Sjögren, esclerosis sistémica con fibrosis pulmonar o dermatomiositis tienen un incremento del riesgo de desarrollar enfermedades malignas; también se ha asociado aunque no de manera tan clara, a la artritis reumatoide (AR) y al lupus eritematoso sistémico (LES) con este mismo riesgo. (3)

En las series que han evaluado la mortalidad de los pacientes con LES, las enfermedades malignas no aparecen como una de las causas más prevalentes. (4-7) Aunque, la impresión general es que en pacientes con lupus hay un riesgo relativo incrementado para neoplasias hematológicas, especialmente linfoma no Hodgkin, además de cáncer de mama, cervix y pulmón.

La razón por la cual el linfoma ocurre con mayor frecuencia en los pacientes con LES que en la población general, es desconocida; esto puede ser efecto de la inmunosupresión y/o de infecciones virales por virus Epstein Barr (VEB), virus herpes simple (VHS), virus varicela zoster (WZ) o poliovirus que son potencialmente oncogénicos. (8) Adicionalmente los pacientes con LES tienen un defecto en su inmunidad humoral y celular, la estimulación prolongada de linfocitos B junto con la supervivencia inmune defectuosa, pueden dar como resultado la formación de clones de linfocitos B autónomas. Esto hace posible que los linfomas, la artritis reumatoide y el lupus sean la modificación de un mismo problema subyacente y de esto puede ser responsable la estimulación antigénica crónica. (9)

Los estudios sobre concomitancia de artritis reumatoide y neoplasias, son bastante contradic-

torios, (10) pues, algunos sugieren incremento del riesgo de sufrir alguna enfermedad maligna y otros apuntan a que este riesgo es similar al encontrado en la población general. Estas discrepancias pueden deberse a múltiples factores como las fuentes de datos, bases de referencia, muestras de pacientes, diferencias poblacionales y tiempo de seguimiento de los pacientes en estudio. Además de lo anteriormente anotado, se pueden encontrar algunas limitaciones, ya que los resultados estadísticos de estos estudios epidemiológicos no se encuentran estandarizados, así como tampoco el tiempo de seguimiento de los pacientes y la especificación de si han sido o no tratados con drogas modificadoras de la enfermedad. Dentro de las fortalezas, la más importante es el número promedio de pacientes estudiados. (10,11)

Las malignidades reportadas con mayor incidencia son las de tipo hematológico (leucemia, mieloma múltiple y linfoma), (10, 11) aunque también se han encontrado neoplasias en pulmón, riñón y cerebro. (11) En estos estudios como regla general, se incluyen pacientes con diagnóstico primario, aislado o secundario de AR que luego desarrollan neoplasias. (11)

Los estudios sobre el tratamiento de la AR y la inducción de neoplasias se han dirigido con especial atención al riesgo de malignidades relacionadas con el uso de metrotexate (MTX). (10, 12)

Aunque sus conclusiones no son muy contundentes y requieren más estudios poblacionales, algunos han demostrado que la incidencia de neoplasias en pacientes tratados con MTX no difiere de la existente en otros pacientes tratados con otras drogas modificadoras de enfermedad.

El MTX es un antimetabolito, análogo estructural del ácido fólico. En su mecanismo de acción se encuentra daño de la síntesis de DNA por inhibición de la dihidrofolato reductasa. El MTX tiene un efecto alterador de cromosomas in vivo que se ha postulado como posible mecanismo oncogénico. (10) Otro posible mecanismo por el cual el MTX

podría tener este efecto, es la inmunosupresión que genera sobre el ya alterado sistema inmune de los pacientes con AR y que facilita la mayor prevalencia de Virus Ebstein-Bar. (12)

Otros medicamentos usados en AR como la ciclofosfamida y la azatioprina empleados en pacientes con cáncer, han demostrado una mayor incidencia de cáncer vesical, leucemia aguda no linfocítica y linfoma no Hodgkin, (11) como una segunda neoplasia.

El uso de antiinflamatorios no esteroideos (AINES) en pacientes con AR se ha relacionado con una menor incidencia de neoplasias del tracto gastrointestinal, (11) especialmente de colon.

Con esta serie de pacientes queremos describir la frecuencia de neoplasias en este grupo de enfermedades y establecer si observaciones descritas en otras series de pacientes de diferentes razas y condiciones socioeconómicas se semejan a lo nuestro. Adicionalmente, explorar si las frecuencias de algunos factores de riesgo tradicionales y propios de la enfermedad son mayores en el grupo de pacientes con neoplasia. Esta serie de casos es una aproximación inicial para la detección de un evento y motiva para un diseño posterior mas adecuado, para establecer la real frecuencia y la fortaleza de cada uno de los factores de riesgo posiblemente asociados.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó un estudio descriptivo retrospectivo

Se revisaron las historias clínicas de 100 pacientes con diagnóstico de artritis reumatoide o Lupus eritematoso sistémico de la consulta del Hospital Universitario San Vicente de Paúl en Medellín de los años 1995 a 2004, quienes cumplían los criterios de clasificación para AR o LES del Colegio Americano de Reumatología. 98 pacientes tenían los datos completos en su historia para incluirlos en el análisis.

Se evaluaron variables demográficas como género y edad, tiempo de evolución, dosis acumulativa de los diferentes medicamentos recibidos y presencia o no de neoplasia; antecedentes familiares de neoplasia o de enfermedad autoinmune.

La base de datos fue construida en Access, los datos se analizaron con el software GraphPad Prism versión 4 (GaphPad Software Inc., San Diego, California). Los resultados se presentan en porcentajes.

RESULTADOS

Se evaluaron en total 98 historias clínicas de pacientes, 44 con diagnóstico de LESy 54 con AR, el promedio de edad fue de 35,5 años (24-81), observándose una media menor en el grupo de paciente con artritis reumatoide (44,3 años) que la de los pacientes con LES (52,2 años). La mayoría de los pacientes eran mujeres 91,8 %. (Tabla 1)

Todos los pacientes evaluados tenían un tiempo de evolución de enfermedad superior a 5 años con un promedio de 8,5 años, mayor en el grupo de pacientes con AR. (Tabla 1)

Tabla No. 1
DISTRIBUCIÓN POR EDAD, SEXO Y DIAGNÓSTICO DE PACIENTES EVALUADOS CON LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO Y ARTRITIS REUMATOIDE

	# Pacientes	Edad (años)		Sexo (n)		Tiempo promedio de evolución (años)
		Media	Rango	M	F	
AR	54	44,3	24 - 81	51	3	8,5
LES	44	52,3	8 - 75	39	5	6,1
Total	98	-	-	90	8	-

AR: Artritis Reumatoide
LES: Lupus Eritematoso Sistémico

Los glucocorticoides se emplearon en 92 % de los pacientes con AR y 79,6 % utilizaban MTX. En el grupo de pacientes con LES, además de la prednisona (98 %) y los antimaláricos, la ciclofosfamida es el tercer agente terapéutico de importancia (50 %). (Tabla 2)

Ocho de los pacientes en esta serie presentaron neoplasias (8,2 %) (Tabla 3 y 4) la totalidad de estos pacientes pertenecen al género femenino, con un promedio de edad de 59,8 años. 25 % presentaban síndrome de sjögren secundario, en comparación con el grupo sin malignidad, en quienes se presentó en solo el 6,6 %.

Tabla No. 2
DISTRIBUCIÓN POR TIPO DE MEDICAMENTO DE PACIENTES EVALUADOS SEGÚN PATOLOGÍA DE BASE

Medicamento	AR	LES
Metotrexate	43	6
Ciclofosfamida	3	22
Prednisona	50	42
Sulfasalazina	16	1
Azatioprina	0	12
Ciclosporina	0	1
Cloroquina	42	34

El hábito del tabaquismo se observó mas frecuente en el grupo positivo para neoplasia, al igual que los antecedentes familiares positivos de neoplasia; esta tendencia se invierte al comparar en ambos grupos los antecedentes familiares de autoinmunidad. (Tabla 3)

Tabla No. 3
CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES
CON Y SIN NEOPLASIA

Características	Neoplasia n (%)	No Neoplasia n (%)
# pacientes	8	90
Edad (rango)	59,8 (40-75)	42,9 (8-81)
Sexo	8 F	82 F / 8 M
SS 2 ^a	2 (25)	6(6,6)
Tabaquismo	3(37,5)	21(23,3)
AF neoplasia	3(37,5)	18(20)
AF autoinmunidad	1(12,5)	21(23,3)
MTX prom DA (gr.)	12,5	37.4
Cyc prom DA (gr.)	27,375	6,204

SS 2^a: Síndrome Sjögren secundario

AF: antecedente familiar

MTX: metotrexate

Cyc: ciclofosfamida

DA: dosis acumulativa.

F: femenino

M: masculino

Exposición a inmunosupresores: la dosis promedio de ciclofosfamida en los pacientes con neoplasia fue 27,37 gr. contra 6,20 gr. en pacientes sin neoplasia, es contraria a la dosis promedio de metotrexate, la cual fue mayor en el grupo de pacientes sin neoplasia. Con los otros medicamentos no se observaron diferencias.

Observaciones previas han encontrado una mayor incidencia en neoplasias hematológicas en pacientes con enfermedades autoinmunes. En esta serie de casos, encontramos 3 pacientes con cáncer de mama (37,5 % de las neoplasias encontradas) y dos linfomas (25 %), adicionalmente se observó un caso de melanoma, una neoplasia intracervical estadio III y un adenoma tubular de colon. (Tabla 4)

Tabla No. 4
NEOPLASIAS OBSERVADAS EN PACIENTES CON
ARTRITIS REUMATOIDE Y LUPUS
ERITEMATOSO SISTÉMICO

Artritis Reumatoide	Lupus Eritematosos Sistémico
• Linfoma linfotrópico de células T	• Adenoma tubular Colon
• CA de mama ductual infiltrante	• CA de mama
• Melanoma in situ	
• NIC III	
• Linfoma inmunoblástico	
• CA de mama	

CA: cáncer

NIC: neoplasia intraepitelial cervical

DISCUSIÓN

La asociación enfermedad autoinmune y neoplasias es clara para entidades como dermatomiositis y síndrome de sjögren. (1-3, 6,7) Contrario a esto la asociación de artritis reumatoide y lupus eritematoso sistémico con enfermedades neoplásicas es controvertido. (3)

La frecuencia observada en esta serie de casos de (8/98) es alta con respecto a lo esperado para la población general.

En cuanto a la AR se encontraron 6 casos dos de ellos cáncer de mama, un linfoma cutáneo de células T y una neoplasia intracervical estadio III. En series anteriores otros autores reportan una mayor incidencia de neoplasias hematológicas como linfomas, (4) difiriendo de nuestra serie donde la neoplasia mas frecuente fue cáncer de mama.

Aunque como factor de riesgo implicado en otras series de pacientes con AR se ha reportado el uso de metotrexate, llama la atención en esta serie que la mayor dosis acumulada de metotrexate se encontró en el grupo sin neoplasia.

Un mayor número de casos de fumadores, pacientes con síndrome de sjögren secundario y una mayor duración de la enfermedad, fue encontrada en el grupo de pacientes con neoplasia.

Por su parte, la asociación con LES en otras series parece mas clara, con estudios que establecen un riesgo de 2 hasta 4 veces mayor. En el presente estudio se encontraron 2 de 45 pacientes (4,4 %) con neoplasias, a diferencia del estudio de Abu-Shakra et al (5) donde reportan frecuencias de 13,8 % –25 % de pacientes con neoplasia y LES.

Aunque se han tratado de asociar las alteraciones inmunológicas encontradas en LES con el mayor riesgo de neoplasia, llama la atención la observación en esta serie de casos, de una mayor dosis acumulada de ciclofosfamida observada en el grupo de pacientes con neoplasia, lo que realza la importancia del manejo inmunosupresor, como un factor predisponente al desarrollo de neoplasias.

Adicionalmente el grupo de pacientes con neoplasia presentaba evoluciones mas largas de enfermedad y se encontró además que factores de riesgo ya conocidos como el tabaquismo fueron mas frecuentes en el grupo de pacientes con neoplasias.

Muchos investigadores en el tema han reportado en la literatura casos de pacientes que desarrollan neoplasias de células B sin haber sido expuestos a terapia inmunosupresora, sugiriendo la existencia de otros mecanismos diferentes en la patogénesis de neoplasias de células B en pacientes con LES. (13) En nueve casos reportados por Xu et al, (14) se encontró que pacientes con LES y antecedentes familiares de malignidades hematológicas, tienen una mayor probabilidad de que estas dos condiciones se presenten simultáneamente. Semejante a lo observado en esta serie en donde los antecedentes familiares de neoplasias fueron más frecuentes en el grupo de pacientes con esta entidad.

Ramsey-Goldman et al (15) encontraron en su estudio un riesgo dos veces mayor para el desarrollo de cualquier tipo de malignidad en pacientes con LES. En esta misma serie se pudo determinar un incremento individual para el cáncer de pulmón; el riesgo de desarrollar cáncer de mama en las mujeres caucásicas con LES se encontró también elevado; además se descartó la asociación entre el desarrollo de cáncer y la terapia citotóxica inmunosupresora que hace parte del tratamiento en estos pacientes.

Apoyando los resultados de este estudio en pacientes con LES, se encuentran los estudios de Mellemkjaer et al quien encontró un riesgo aumentado para las siguientes malignidades: linfoma no Hodgkin, cáncer de pulmón, vulva, vagina, e hígado. (16) Peterson et al (17) sugiere un riesgo para todas las malignidades pero un aumento dramático para el desarrollo de linfoma no Hodgkin. Canoso et al (18) informaron un incremento en la frecuencia de malignidades, pero principalmente lesiones malignas de epitelios como neoplasias intraepitelial cervical y carcinoma de Bowen. J Cibere et al (19) encontraron en una serie de 297 pacientes, 27 con algún tipo de malignidad y al realizar el análisis estadístico un incremento de riesgo mayor de cuatro veces para desarrollar neoplasias hematopoyéticas, igualmente se encontró un aumento en el riesgo para desarrollo de cáncer cervical o cualquier cáncer ginecológico y para cáncer de pulmón, especialmente dentro de la subpoblación femenina con lupus. En esta serie al igual que en las otras se descartó la terapia citotóxica como causalidad del proceso; tampoco se identificaron otros factores de riesgo.

Por lo otro lado Abu-Shakra et al (5) no encontró aumento en el riesgo para malignidades; pero el riesgo relativo para las neoplasias de tipo hematológico se halló aumentando cuatro veces, especialmente para linfoma no Hodgkin.

Las observaciones anteriores en las que algunos factores de riesgo conocidos y algunos asociados a la misma enfermedad como la terapia, facilitan el

desarrollo de neoplasias, sugieren la existencia de un huésped en el que posiblemente los mecanismos de vigilancia del sistema inmune que permiten mantener la tolerancia y evitar el crecimiento tumoral, constituyan una alteración común facilitadora de la coexistencia de este tipo de entidades con una mayor frecuencia que la simple asociación por azar.

BIBLIOGRAFÍA

1. Zatuchni J, Campbell WN, Zarafonitis CJ. Pulmonary fibrosis and terminal bronchiolar (alveolar cell) carcinoma in scleroderma. *Cancer* 1953; 6(6):1147-58.
2. Williams RC Jr. Dermatomyositis and malignancy: a review of the literature. *Ann Int Ern Med*. 1959; 50(5):1174-81.
3. Leandro MJ, Isenberg DA. Rheumatic diseases and malignancy—is there an association?. *Scand J Rheumatol*. 2001; 30(4):185-188.
4. Georgescu L, Quinn GC, Schwartzman S, Paget SA. Lymphoma in patients with rheumatoid arthritis: association with the disease state or methotrexate treatment. *Semin Arthritis Rheum*. 1997; 26(6): 794-804.
5. Abu-Shakra M, Gladman DD, Urowitz MB. Malignancy in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 1996; 39(6):1050-1054.
6. Roumm AD, Medsger TA Jr. Cancer and systemic sclerosis. An epidemiological study. *Arthritis Rheum*. 1985; 28(12):1336-1340.
7. Voulgarelis M, Dafni UG, Isenberg DA, Moutsopoulos HM. Malignant lymphoma in primary Sjögren's Syndrome: a multicentric, retrospective, clinical study by the European Concerted Action on Sjögren's Syndrome. *Arthritis Rheum*. 1999; 42(8):1765-1772.
8. London NJ, Farmery SM, Will EJ, Davison AM, Lodge JP. Risk of neoplasia in renal transplant patients. *Lancet*. 1995; 346(8972):403-406.
9. Efremidis A, Eiser AR, Grishman E, Rosenberg V. Hodgkin's lymphoma in an adolescent with systemic lupus erythematosus. *Cancer*. 1984; 53(1):142-146.
10. Moder KG, Tefferi H, Cohen MD, Menke DM, Luthra HS. Hematologic malignancies and the use of methotrexate in rheumatoid arthritis: A retrospective study. *Am J Med*. 1995; 99(3): 276-281.
11. Gridley G, McLaughlin JK, Ekblom A, Klareskog L, Adami HO, Hacker DG, Hoover R, Fraumeni JF JR. Incidence of cancer among patients with rheumatoid arthritis. *J Natl Cancer Inst* 1993; 85(4): 307-311.
12. Stewart M, Malkovska V, Krishnan J, Lessin L, Barth W. Lymphoma in a patient with rheumatoid arthritis receiving methotrexate treatment: successful treatment with rituximab. *Ann Rheum Dis*. 2001; 60(9):892-893.
13. Petterson T, Pukkala E, Teppo L, Friman C. Increased risk of cancer in patients with systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis*. 1992; 31(4):427-439.
14. Xu Y, Wiernik P H. Systemic lupus erythematosus and B-cell hematologic neoplasm. *Lupus*. 2001; 10(12): 841-850.
15. Ramsey-Goldman R, Mattai S A, Schilling E, Chiu YL, Alo CJ, Howe HL, Mansi S. Increased risk of malignancy in patients with systemic lupus erythematosus. *J Invest Med*. 1998; 46(5):217-222.
16. Mellekjær L, Andersen V, Linet MS, Gridley G, Hoover R, Olsen JH. Non-Hodgkin's lymphoma and other cancers among a cohort of

- patients with systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum. 1997; 40(4):761-768.
17. Petterson T, Pukkala E, Teppo L, Friman C. Increased risk of cancer in patients with systemic lupus erythematosus. NN Rheum dis 1992;31:427-439.
18. Canoso JJ, Cohen AS. Malignancy in a series of 70 patients with systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum 1974; 17(4):383-390.
19. Cibere J, Sibley J, Haga M. Systemic lupus erythematosus and the risk of malignancy. Lupus. 2001; 10(6):394-400.

