Documento descargado de http://www.elsevier.es el 19/06/2013. Copia para uso personal, se prohíbe la transmisión de este documento por cualquier medio o formato.

7. Dinakaran S, Desai S, Palmer I, Parsons M. Lipoid proteinosis: clinical features and electron microscopic study. Eye. 2001;15:666–8.
8. Hamada T, McLean W, Ramsay M, Ashton G, Nanda A, Jenkins T, et al. Lipoid proteinosis maps to 1q21 and is caused by mutations in the extracellular matrix protein 1 gene (ECM1). Hum Mol Genet. 2002;11: 833–40.
9. Lupo I, Cefalu A, Bongiorno M, Daniele O, Valenti V, Noto D, et al. A novel mutation of the extracellular matrix protein 1 gene (ECM1) in a patient with lipoid proteinosis (Urbach-Wiethe disease) from Sicily. Br J Dermatol. 2005;153:1019–22.
10. Di Giandomenico S, Masi R, Cassandrini D, El-Hachem M, De Vito R, Bruno C, et al. Lipoid proteinosis: case report and review of the literature. Acta Otorhinolaryngol Ital. 2006;26:162–7.

doi:10.1016/j.medcli.2008.09.032

María Pérez-Finol [a], Osvaldo González-Alcira [a] y Eduardo Reyna-Villasmil [b,*]

[a]*Servicio de Medicina Interna, Hospital Central Dr.Urquinaona, Maracaibo, Venezuela*
[b]*Servicio de Ginecología, Hospital Central Dr.Urquinaona, Maracaibo, Venezuela*

**Autor para correspondencia.*
Correo electrónico: sippenbauch@gmail.com (E. Reyna-Villasmil).

Asociación de trastuzumab con mayor incidencia de metástasis cerebrales en pacientes con cáncer de mama HER2 positivo

Trastuzumab's association with cerebral metastases and meningeal carcinomatosis in a patient with HER2-positive breast cancer

Sr. Editor:

Hay evidencia de que el cáncer de mama con sobreexpresión del marcador HER2 tratado con trastuzumab puede asociarse a una mayor incidencia de afectación del sistema nervioso central (SNC)[1,2].

El oncogén HER2, inicialmente llamado HER2/neu o ERBB-2, está ubicado en el brazo largo del cromosoma 17 y codifica el receptor de membrana HER2, perteneciente a la familia de receptores del factor de crecimiento epidérmico tipo 2. Dicho receptor glucoproteico posee actividad tirosincinasa y controla las vías de transducción de señal intracelulares[3] responsables de la diferenciación celular y posiblemente de la angiogenia, procesos que a su vez determinan el crecimiento tumoral. Su actividad cancerosa reside en la capacidad para potenciar la señal de los factores de crecimiento epidérmico. El trastuzumab (Herceptin©) fue el primer anticuerpo monoclonal diseñado con unión específica al dominio extracelular de HER2[4]. Por lo tanto, su aplicación en la práctica clínica se centra en las pacientes con cáncer de mama con amplificación del oncogén HER2 o sobreexpresión de su proteína homónima[5].

Presentamos el caso de una paciente con carcinoma ductal de mama HER2 positivo (HER2+) que recibió quimioterapia adyuvante asociada a trastuzumab y presentó una mala evolución, debido a la progresión de la enfermedad al SNC.

Mujer de 51 años con antecedentes de hiperlipemia e histerectomía por un mioma uterino, a quien se diagnosticó un carcinoma ductal de mama izquierda localmente avanzado, multicéntrico y con afectación ganglionar axilar (estadio clínico IIB, cT2N1M0), con los siguientes datos de inmunohistoquímica: receptores estrogénicos y progesterona positivos, HER2+ (Hecept test). Recibió en otro centro quimioterapia neoadyuvante basada en antraciclinas y posteriormente se le realizó una mastectomía radical modificada con linfadenectomía axilar. Se le administró quimioterapia adyuvante asociada a trastuzumab, que se mantuvo durante un año. Dos años después del diagnóstico ingresó en nuestro centro hospitalario tras presentar una crisis epiléptica generalizada. Refería un cuadro de 7 días de evolución de diplopía y dolor cervical alto sin cefalea, náuseas ni vómitos. Al ingresar se encontraba consciente y orientada, con buen estado general, bien perfundida y con auscultación cardiopulmonar normal. En la exploración neurológica se observaron hemiparesia y hemihipoestesia izquierdas, parálisis del VI par craneal izquierdo y edema de papila en el ojo derecho. Se completó el estudio con una tomografía computarizada craneal, donde se observaron sendas lesiones en los lóbulos temporal y parietal derechos, con calcificaciones en su interior, edema perilesional y realce en anillo, indicativos de metástasis. Se inició tratamiento intravenoso con ácido valproico y dexametasona a dosis altas. En la resonancia magnética (RM) cerebral se confirmó la existencia de 2 lesiones en los lóbulos parietal y temporal derechos, hiperintensas en densidad protónica y T2, que captaban de forma homogénea tras la administración de contraste. Se intervino a la paciente, con resección completa de ambas lesiones. Al cabo de 20 días presentó somnolencia y refirió dolor cervical y náuseas. Se le realizó una nueva RM con gadolinio, en la que se observó, además de las alteraciones posquirúrgicas en el hemisferio derecho, un realce difuso en el espacio pial subaracnoideo, con predominio en cerebelo y médula, indicativo de carcinomatosis meníngea. Con la sospecha de carcinomatosis meníngea, se realizó una punción lumbar con el siguiente resultado: proteínas, 105 mg/dl; glucosa, 15 mg/dl; lactatodeshidrogenasa, 394 mU/ml; recuento celular, 13 hematíes, 6 leucocitos (un 3% neutrófilos y un 97% linfocitos). La citología fue positiva para células malignas (células epiteliales con positividad para queratina AE1 y AE3), lo que era indicativo de metástasis de carcinoma de origen mamario. Se inició quimioterapia intratecal con metotrexato, pero la paciente presentó un rápido deterioro neurológico y del estado general, y falleció pocos días después.

Un metaanálisis publicado en 2007 demuestra una mayor incidencia de metástasis cerebrales (incluida la infiltración leptomeníngea) en pacientes con cáncer de mama HER2+ que reciben trastuzumab asociado a quimioterapia, respecto a controles tratadas con quimioterapia sola[6]. Este hecho puede explicarse porque la eficacia del trastuzumab en el control sistémico de las micrometástasis y en la prolongación de la supervivencia hace que se retrase la aparición de metástasis sintomáticas, en comparación con pacientes no tratadas con trastuzumab, cuya supervivencia es menor[7]. Además, sus características farmacológicas y su elevado peso molecular (154.000 Da)[8], lo que dificulta su paso a través de la barrera hematoencefálica, le confieren una menor protección frente a la progresión tumoral en el SNC que en el resto de órganos. Asimismo, el cáncer de mama HER2+ tiene tropismo visceral y en el SNC.

Prat y Baselga[4] han publicado recientemente una revisión sobre las distintas opciones de bioterapia en el cáncer de mama. El lapatinib ha mostrado actividad en pacientes con cáncer de mama y sobreexpresión de HER2 resistentes a trastuzumab, así como en primera línea, y presenta sinergismo en combinación con trastuzumab.

Por último queremos destacar que este caso nos ha parecido particularmente interesante por los siguientes motivos: la rapidez

Documento descargado de http://www.elsevier.es el 19/06/2013. Copia para uso personal, se prohíbe la transmisión de este documento por cualquier medio o formato.

de la diseminación leptomeníngea desde que se resecaron las metástasis, teniendo en cuenta que se había realizado una RM sin evidencia de carcinomatosis 3 semanas antes; la importancia de la sospecha clínica para alcanzar el diagnóstico, de modo que se repitieron las pruebas a pesar de su negatividad reciente, y la confirmación de infiltración meníngea tanto en la RM como en la primera citología del líquido cefalorraquídeo. Tras revisar la literatura médica sobre la rentabilidad de las pruebas diagnósticas[9], el hecho de que en el caso descrito todas las pruebas fueran positivas no suele ser lo habitual en la práctica clínica, de manera que a veces el médico debe pensar en el diagnóstico de carcinomatosis meníngea ante la ausencia de pruebas que la confirmen.

Bibliografía

1. Clayton AJ, Danson S, Jolly S, Ryder WD, Burt PA, Stewart AL, et al. Incidence of cerebral metastases in patients trated with trastuzumab for metastatic breast cancer. Br J Cancer. 2004;91:639–43.
2. Burstein HJ, Lieberman G, Slamon DJ, Winer EP, Klein P. Isolated central nervous metastases in patients with HER2-overexpressing advanced breast cancer treated whith first -line trastuzumab-based therapy. Ann Neurol. 2005;16:1772–7.
3. Carter P, Presta L, Gorman CM, Ridgway JBB, Henner D, Wong WLT, et al. Humanization of an anti-p185HER2 antibody for human cancer therapy. Proc Natl Acad Sci USA. 1992;89:4285–9.
4. Prat A, Baselga J. Bioterapia: aplicaciones actuales y futuras en oncología. Med Clin (Barc). 2007;129:184–93.
5. Viani G, Afonso S, Stefano E, De Fendi L, Soares F. Adjuvant trastuzumab in the treatment of Her2 positive cancer: a meta-analysis of randomized trials. Cancer. 2007;7:153.
6. Miller KD, Weathers T, Haney GL, Timmerman R, Dickler M, Shen J, et al. Occult central nervous system involvement in patients with metastatic breast cancer: prevalence, predictive factors and impact on overall survival. Ann Oncol. 2003;14:1072–7.
7. Pestalozzi BC, Brignoli S. Trastuzumab in CSF. J Clin Oncol. 2000;18: 2350–1.
8. Collie DA, Brush JP, Lammie GA, Grant R, Kunkler I, Leonard R, et al. Imagine features of leptomeningeal metastases. Clin Radiol. 1999;54:765–71.
9. Straathof CS, De Bruin HG, Dipple DW, Vecht CJ. The diagnostic accuracy of magnetic resonace imaging and cerebospinal fluid cytology in leptomeningeal metastases. J Neurol. 1999;246:810–4.

doi:10.1016/j.medcli.2008.10.004

Fernando Ayuga Loro [a,*], Pedro Enrique Jiménez Caballero [a], Maria Blanca Martínez Barbeito [b] y Miguel Angel Cruz Mora [b]

[a]*Servicio de Neurología, Hospital Virgen de la Salud, Toledo, España*
[b]*Sección de Oncología, Hospital Virgen de la Salud, Toledo, España*

**Autor para correspondencia.*
Correo electrónico: fernandoayugaloro@hotmail.com (F. Ayuga Loro).