



Università degli Studi di Padova  
Dipartimento di Scienze Ginecologiche e della Riproduzione Umana  
Scuola di Specializzazione in Ginecologia e Ostetricia

# **CASO CLINICO: CANCRO OVARICO E DERMATOMIOSITE**

Sindromi paraneoplastiche dermatologiche e  
neoplasia ovarica maligna

*Dott. Daniele Nichele*

# CASO CLINICO

---

- ✓ P.I. ♀ 58 aa, 92 kg, 160 cm.
- ✓ PARA 2002: 2 PS, ultimo nel 1976
- ✓ Cicli mestruali regolari per RQD
- ✓ Menopausa fisiologica a 52 aa, no HRT
- ✓ Anamnesi patologica remota ginecologica negativa
- ✓ Marzo 2009: diagnosi di DERMATOMIOSITE (in trattamento con Plaquenil (idrossiclorochina) 200mg 1cpr/die alternata a 2 cpr/die, Deltacortene 5 mg/die), tiroidite di Hashimoto.
- ✓ Pap-test e colposcopia marzo 2009: negativi



## CASO CLINICO

---

Ricovero c/o Clinica Medica III per eruzione eritemato-papulosa a tronco ed arti, rush cutaneo a collo e viso, accompagnati da algie muscolari diffuse, astenia al cingolo scapolare ed importante limitazione funzionale il

07.03.2009:

- ✓ CPK 1774U/L, mioglobina 501 ug/L.
- ✓ LAD 1074 U/L.
- ✓ C3 e C4 nella norma.
- ✓ Crioglobuline assenti.
  
- ✓ Ab anti mitocondrio negativi, Ab anti muscolo liscio negativi, ANCA negativi, SSA negativi, SSB negativi, Sm negativi, RNP negativi, Jo1 negativi, Scl70 negativi, IFI positivi con aspetto finemente punteggiato.
  
- ✓ CEA, CA 19.9 ed AFP nella norma.
- ✓ CA 125 98.5 kU/L, CA 15.3 36.7 kU/L, NSE 21.6 ug/L, CYFRA 21.1 5.4 ug/L (lievemente aumentati).

## CASO CLINICO

---

- ✓ **EMG:** segni di sofferenza muscolare primitiva, segni di neuropatia AAll a carattere sensitivo-motorio, qualche segno di denervazione periferica.
- ✓ **PET-TC:** non aree di significativo patologico ipermetabolismo.
- ✓ **Bio cutanea:** aspetti di dermatite, edema del derma, flogosi cronica perivascolare ed intersiziale, compatibile con diagnosi di dermatomiosite.
- ✓ **Ecografia pelvica TV marzo 2009:** CU di 89 x 66 x 71 mm diffusamente fibromatoso, in particolare mioma cervicale di 24 x 24 mm, sovrastato da raccolta transonica endoluminale senza significato patologico, EE di 4.2 mm, superficie omogenea, bilateralmente CA liberi, ovaie regolari per volume e morfologia, non free-fluid nel Douglas.
- ✓ **Isteroscopia marzo 2009:** canale cervicale indenne, cavità uterina normale, endometrio ipotrofico, superficie omogenea, vascolarizzazione normale, osti tubarici visibili.

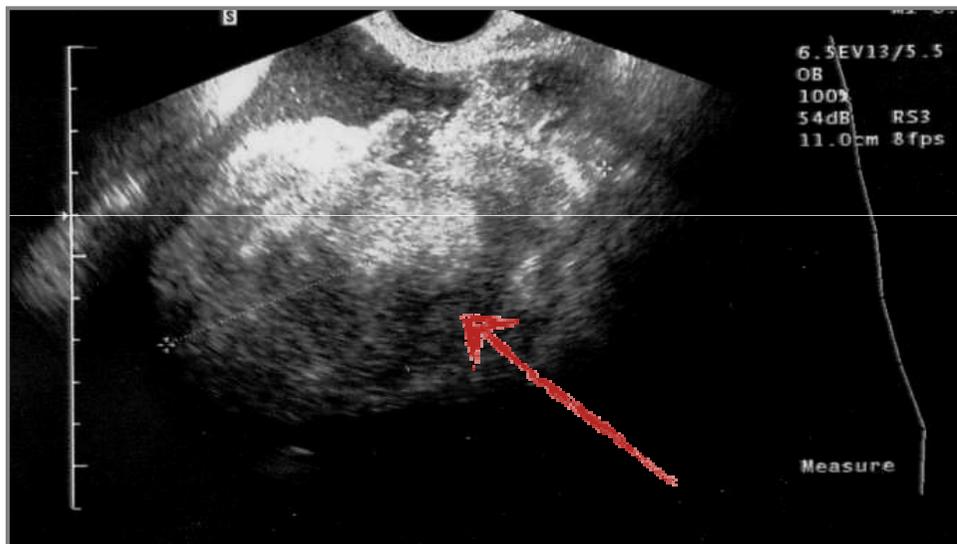
**DIAGNOSI DI DERMATOMIOSITE**  
**VEROSIMILMENTE PRIMITIVA**

### Trasferimento in Clinica Ginecologica in data 02.12.2009 dal Reparto di Clinica Medica III per versamento addominale in dermatomiosite inattiva

- ✓ **Visita ginecologica**: Genitali esterni regolari, utero di volume modicamente aumentato. Campo annessiale destro libero. Campo annessiale sinistro con **massa solida palpabile**. Non peritonismo. Addome globoso.
- ✓ **Esame obiettivo**: vigile, collaborante, orientata S/T, addome globoso, trattabile, modicamente dolente alla palpazione profonda, teso, ottusità alla percussione come da versamento ascitico, peristalsi presente valida, eupnoica, innalzamento delle basi polmonari, MV abolito alle basi, non rumori aggiunti PAO 125/90, FC 100 bpm, apiretica.

## CASO CLINICO

- ✓ **Ecografia pelvica transvaginale** : CU irregolare per la presenza di nodo di mioma intramurale della parete posteriore. EE regolari. Non echi patologici in cavità. Campo annessiale destro libero. Ovaio destro non chiaramente visualizzato. **A partenza del campo annessiale sinistro con estensione mediale formazione solida di 10 cm** di dubbio significato (possibile origine ovarica sinistra) e, con abbondante versamento liquido peritoneale.



## CASO CLINICO

---

✓ **TAC addome completo del 26.11.09:** [...] in piccolo bacino, in sede mediana è presente grossolana **formazione ipodensa, disomogenea con diametro trasversale massimo di circa 9 cm** e presenza nel contesto di zone francamente ipodense. Tale formazione **non appare dissociabile dalla regione annessiale sinistra**, ingrossata e disomogenea, ed appare scarsamente dissociabile a tratti dal margine supero anteriore dell'utero, anch'esso disomogeneo. [...] alcune formazioni nodulariformi di circa 1 cm verosimilmente di tipo linfonodale in piccolo bacino. **Riconoscibile qualche minuto ispessimento circoscritto a livello del peritoneo.** [...] **Riconoscibile minuta ipodensità di circa 2-3 mm a livello dell' VIII segmento epatico. Presente abbondante versamento endoaddominale.**

## CASO CLINICO

---

### ➤ Esami ematochimici all'ingresso:

✓ Leucociti 9.43 x 10.9/L

✓ Hb 114 g/L

✓ **PTL 504.000**

✓ PT 82

✓ INR 1.05

✓ APTT 34 s

✓ **Fibrinogeno 6.70 g/L**

✓ **Albumina 30 g/L**

✓ **K<sup>+</sup> 3.2 mmol/L**

✓ Na<sup>+</sup> 140 mmol/L

✓ Creatinina 66 umol/L

✓ Urea 3.10 mmol/L

## CASO CLINICO

---

### ➤ Andamento markers tumorali

	CA 125 kU/L	CEA ug/L	CA 19.9 kU/L	CA 15.3 kU/L	AFP ug/L
Data	(0 – 35)	(0 – 5)	(0 – 37)	(0 – 31)	(0 – 7)
26.11.09	1798	< 0.5	36	123,6	4,4
03.12.09	2296	< 0.5	4.4	141.5	3.9
11.12.09	2967	< 0.5	5.7	159.1	8.1
22.12.09	3962	< 0.5	15.5	270	-

Variazione AFP            107.7 %    (significativo >36%)

Variazione CA15.3        69.7%     (significativo > 24%)

Variazione CA125         33.5%     (significativo > 40%)

## CASO CLINICO

---

- ✓ In data 03.12.09 si è proceduto a posizionamento di paracentesi, con progressivo drenaggio di 800 cc di liquido ascito.
- ✓ Invio di liquido ascitico per esame citologico: quadro compatibile con localizzazione di adenocarcinoma.
- ✓ Si instaura terapia con Lasix 20 mg 2fl x 3 volte/die come da consulenza pneumologica per persistenza di versamento toracico bilaterale e comparsa di episodi di dispnea, e con Kanrenol 100 mg/die.
- ✓ Compensazione di potassio e albumina.
- ✓ Dal 10.12.09 nutrizione parenterale per inappetenza, nausea, dispepsia

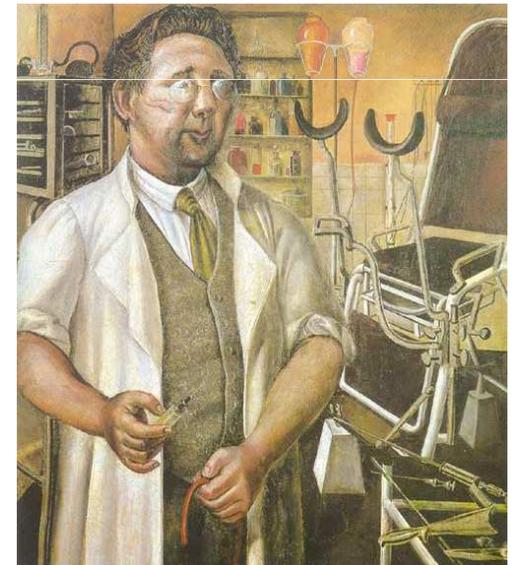
## CASO CLINICO

---

➤ In data 09.12.09 consulenza oncologica e programmazione

di CT neoadiuvante per:

- ✓ quadro ecografico atipico, con formazione a partenza dall'infundibolo pelvico, di grandi dimensioni
- ✓ fissità della formazione annessiale
- ✓ quadroTAC (linfonodi ingrossati, aspetti di carcinosi peritoneale)
- ✓ condizioni cliniche della paziente



## CASO CLINICO

---

- In data 14.12.09 **I ciclo CT neoadiuvante:**

**Taxolo (125 mg/mq): 300 mg/tot**

**Carboplatino (Auc 5): 500 mg/tot**

**Poi riciclo ogni 21 giorni.**

- **II ciclo in data 05.01.2010**

- **III ciclo in data 26.01.2010**

## TRATTAMENTO

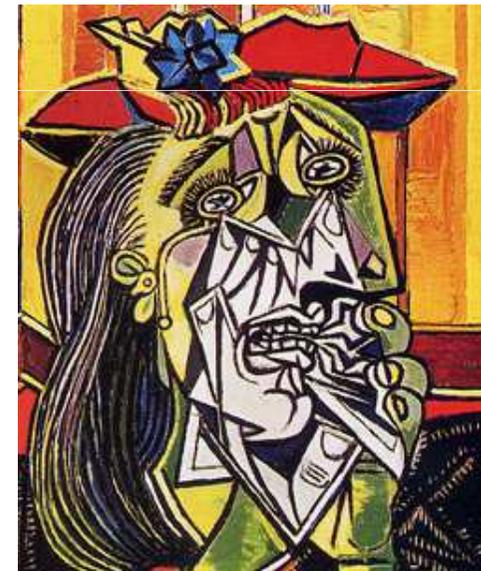
### STADI INIZIALI DI MALATTIA E FACILE AGGREDIBILITA' CHIRURGICA

- ✓ Chirurgia citoriduttiva e staging chirurgico
- ✓ Chemioterapia adiuvante (3/6 cicli)

(Paclitaxel 175 mg/mq + Carboplatino AUC 6

Docetaxel 75 mg/mq + Carboplatino AUC 5)

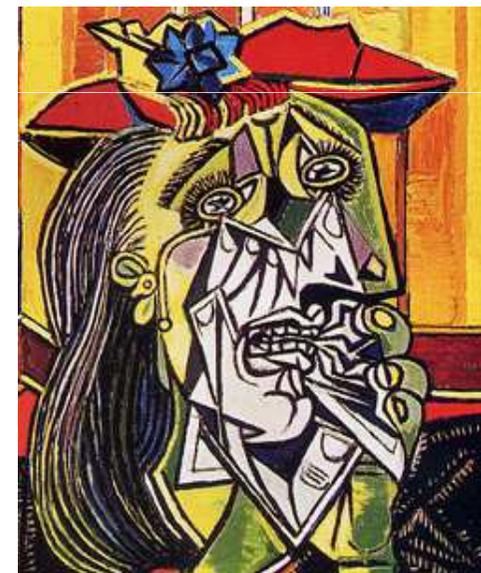
- ✓ Second look chirurgico
- ✓ Follow- up



## TRATTAMENTO

### STADI AVANZATI DI MALATTIA E DIFFICILE AGGREDIBILITA' CHIRURGICA

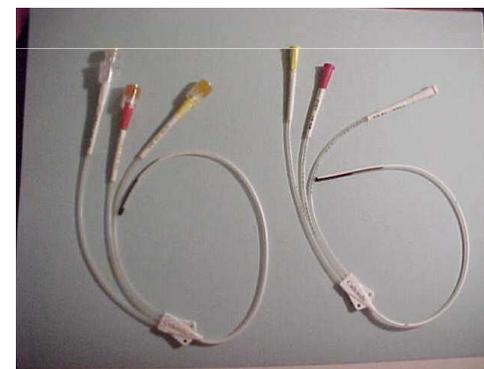
- ✓ Chemioterapia neoadiuvante (3 cicli)
  - (Paclitaxel 175 mg/mq + Carboplatino AUC 6  
Docetaxel 75 mg/mq + Carboplatino AUC 5)
- ✓ Chirurgia citoriduttiva e staging chirurgico
- ✓ Second look chirurgico
- ✓ Follow- up



## CASO CLINICO

---

➤ In data 23.12.09 **posizionamento catetere Groshong in succlavia destra** per nutrizione parenterale domiciliare e per successiva CT.



➤ In data 24.12.2009 dimissione e programmazione TAC ed ecografia transvaginale dopo la CT neoadiuvante

### Markers del 26.01.10 (ultimo ciclo di CT neoadiuvante):

➤ CEA: 0.9 ug/L.

➤ CA 125: 467.8 kU/L (-88.2% vs precedente, significativo >40%).

➤ CA 15.3: 148.6 kU/L (-45% vs precedente, significativo >24%)

### TC pre-operatoria del 11.02.10:

Scomparso il versamento ascitico, persiste ispessimento, a tratti nodulare del peritoneo in sede anteriore. Non lesioni focali a carico degli organi parenchimali né adenopatie addominali retroperitoneali. Lievemente ridotta la lesione espansiva a carico dell'annesso sinistro (71 x 60 mm), sempre a contatto sia con l'utero che con la vescica ed a contatto con il colon discendente sigma senza sicuri segni di infiltrazione.

## CASO CLINICO

---

**18.02.10: ITA + AB + LINFOADENECTOMIA PELVICA  
BILATERALE E LOMBO-AORTICA + OMENTECTOMIA  
TOTALE + RESEZIONE SIGMA + APPENDICECTOMIA +  
VISCEROLISI**

**Omento coinvolto da malattia neoplastica** [..], a carico dell'annesso sinistro si osserva **formazione solida di 7 cm adesa al sigma**, interessato per un tratto di 5 cm da formazioni nodulari. Docce parieto-coliche, glissoniana, legamento falciforme e cupola diaframmatica esenti da malattia. [...] **Residuo di malattia intraperitoneale pari a zero.**

### **19.02.10 SOSPETTA LESIONE INTESTINALE: LAPAROTOMIA ESPLORATIVA + DIGIUNOSTOMIA**

[...] Presenza di una perforazione duodenale sotto-pilorica. [...] Sutura a punti staccati della stessa. [...] Digiunostomia a scopo alimentare a livello della seconda ansa digiunale ed esteriorizzazione della stessa attraverso la parete addominale in ipocondrio sinistro. [...] PE tracce.

**Esami pre-operatori:** GB 13.63x10<sup>9</sup>/L, Hb 100 g/l, Hct 30.4%, PT 48, APTT 46s, ATIII 48%, K 5.2 mmol/L, albumina 29 g/L, PCR 235 mg/L.

**Esami post-operatori (ISTAR I):** GB 2.95x10<sup>9</sup>/L, Hb 63 g/L, Hct 19.8%, PT 35, APTT 59s, ATIII 19%, albumina 16g/L, mioglobina 1002 ug/L.

# DERMATOMIOSITE

---

- Alterazione infiammatorio degenerativa dei muscoli striati (polimiosite) con frequente interessamento cutaneo (diagnostico).
- Incidenza 0.7-1/100.000.
- Tipo I: solo polimiosite.
- Tipo II: quadro tipico.
- Tipo III: paraneoplastica (15% dei casi, spt k ovaio, mammella e polmone).
- Tipo IV: infantile (15% dei casi).
- Tipo V: associata ad altre connettiviti.
- “Dermatomyositis sine myositis”
- Survival 95% a 5 aa, 84% a 10 aa.

➤ **Papule di Gottron**

(patognomoniche), localizzate al dorso di mani ed avambracci.



➤ **Eritema rosso-lilla "eliotropo".**

➤ **Edema palpebrale.**

➤ Alopecia cicatriziale post-erosiva del cuoio capelluto.



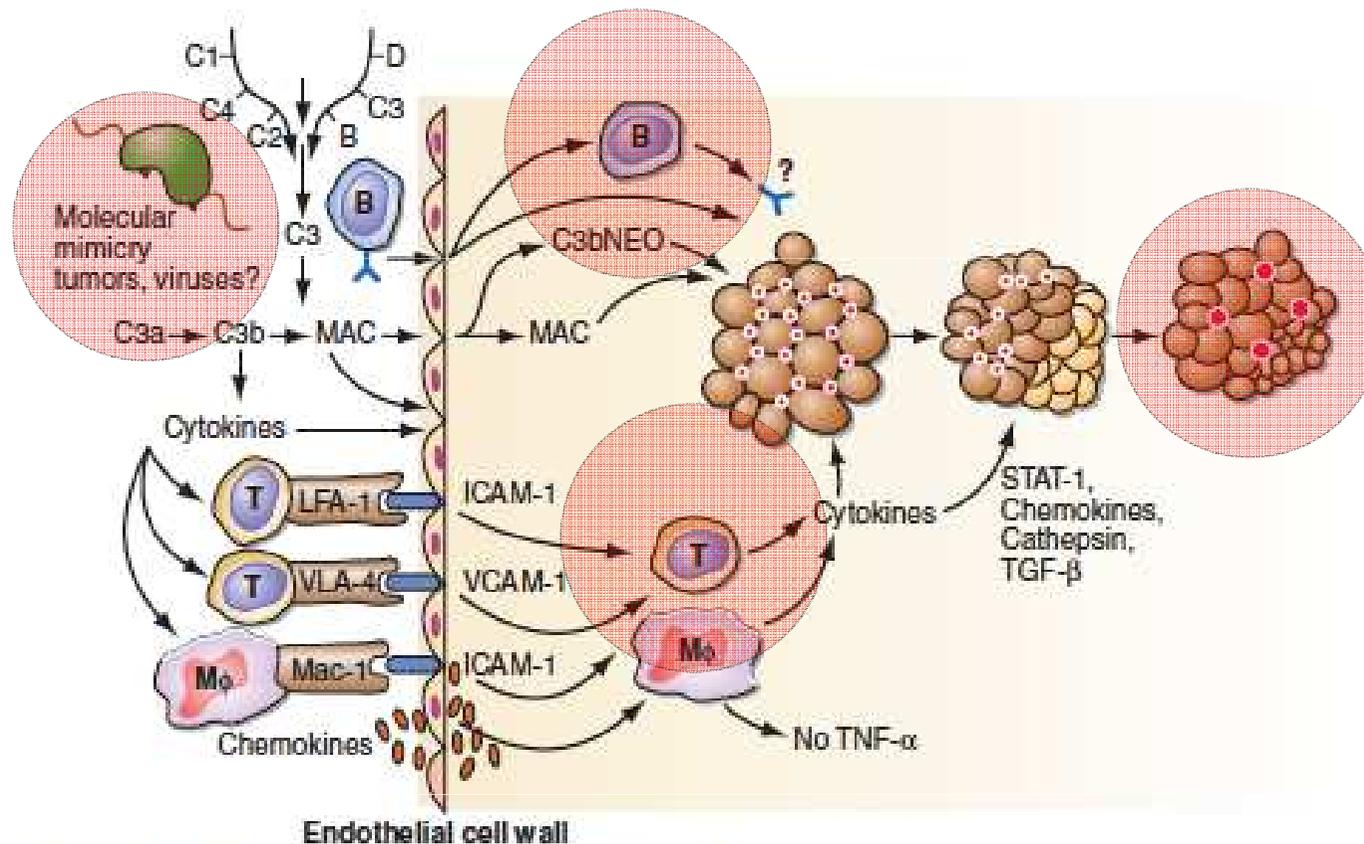
➤ **Poichilodermia.**

➤ **Teleangectasie periungueali.**

➤ **Debolezza muscolare** - fino a **tetraparesi**, muscoli oculari e mimici risparmiati. Tardivo coinvolgimento dei muscoli del collo (head drop), faringei e respiratori.



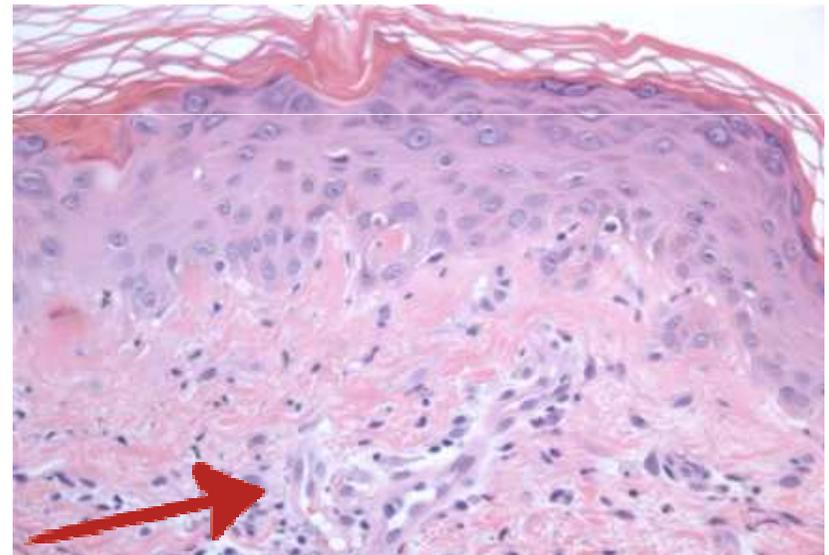
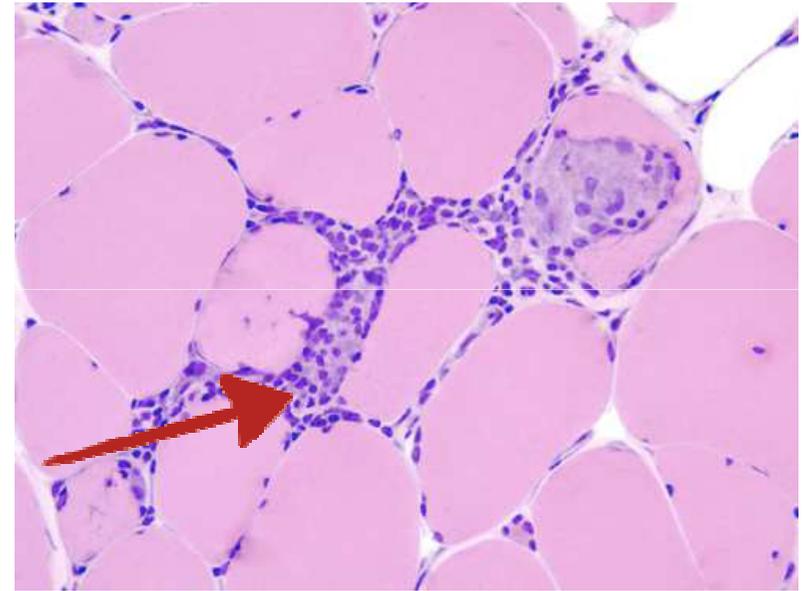
# IMMUNOPATOGENESI



**FIGURE 369-1** Immunopathogenesis of dermatomyositis. Autoantibodies (Y) possibly against endothelial cells, induce activation of complement and formation of C3 via the classic or alternative pathway. Activated C3 leads to formation of C3b, C3bNEO, and membrane attack complexes (MAC), which are deposited in and around the endothelial cell wall of the endomysial capillaries. Deposition of MAC leads to destruction of capillaries, ischemia, or microinfarcts most prominent in the periphery of the fascicles, and perifascicular atrophy. B cells, CD4 T cells, and macrophages (Mφ) traffic from the circulation to the muscle. Endothelial expression of vascular cell adhesion molecule (VCAM) and intercellular adhesion molecule (ICAM) is induced by cytokines released by the mononuclear cells. Integrins, specifically very late activation antigen (VLA)-4 and leukocyte function-associated antigen (LFA)-1, bind VCAM and ICAM and promote T cell and macrophage infiltration of muscle through the endothelial cell wall.

# DERMATOMIOSITE

- Istologicamente è presente intenso **infiltrato linfocitario interstiziale** con fibrosi a carico di cute e muscolo striato (con **degenerazione delle fibre** e scomparsa delle caratteristiche striature).
- Aumento degli enzimi muscolari in circolo (**CPK**).
- Aumento dell'escrezione urinaria di creatina.
- **Autoanticorpi: ANA, anti-Jo1, anti-PM/Scl, anti-Ku.**
- Elettromiografia: potenziali polifasici di ampiezza diminuita, potenziali di fibrillazione a riposo e scariche ripetute.



# DERMATOMIOSITE

---

## Terapia:

- **Corticoterapia a dosi elevate** (prednisone 1-2 mg/kg/die).
- Azatioprina (fino a 3 mg/Kg/die).
- Methotrexate ( 7.5 mg per 3 settimane, poi aumentare di 2.5 mg a settimana fino a 25 mg settimanali).
- Ciclofosfamide (0.5-1 g mensile per 6 mesi).
- Immunomodulazione con Ig e.v.

# DERMATOMIOSITE PARANEOPLASTICA

---

- **SINDROMI PARANEOPLASTICHE:** manifestazioni patologiche che accompagnano tumori sia benigni sia maligni ma che **non sono dovute all'effetto massa dell'invasione del tumore primitivo o delle sue metastasi.**
- **Sdr. paraneoplastiche endocrinologiche** (produzione ectopica di ormoni).
- **Sdr. paraneoplastiche ematologiche** (produzione ectopica di fattori di crescita specifici).
- **Sdr. paraneoplastiche neurologiche** (immuno-mediate).
- **Sdr. paraneoplastiche dermatologiche (dermatomiosite, pemfigo paraneoplastico, istiocitosi acquisita, lupus-like syndrome, sclerodermia, eritema annulare).**

## DERMATOMIOSITE PARANEOPLASTICA

---

- DM paraneoplastica si manifesta nel 6-60% delle neoplasie maligne.
- L'associazione più alta si ha con il **CARCINOMA OVARICO** (20% dei casi), con una mortalità del 100% ed una sopravvivenza media di 11 mesi (range 0-28 mesi).
- Nelle donne tra i 40 ed i 60 aa l'insorgenza di DM aumenta il **RR per carcinoma ovarico di 16.7 volte**.
- Il RR per insorgenza di carcinoma ovarico è maggiore soprattutto nel primo anno dopo la diagnosi di DM e ritorna normale dopo 5 aa dalla diagnosi.
- L'insorgenza della DM precede la diagnosi di CO in media di 11 mesi.
- Il trattamento del carcinoma ovarico spesso determina la **regressione della DM (meccanismo patogenetico comune)**.

## DERMATOMIOSITE PARANEOPLASTICA

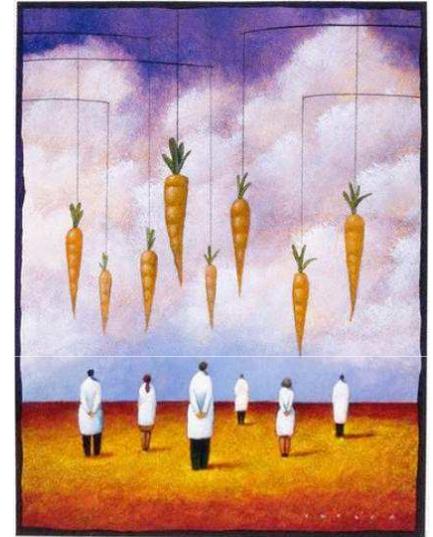
---

### Differenze tra DM paraneoplastica e DM classica:

- Assenza fenomeno di Raynaud.
- Assenza di associazione con altre connettiviti.
- **Assenza di autoanticorpi.**
- **Resistenza alle terapie standard.**

## CONCLUSIONI:

- DM può essere la prima manifestazione di un OC misconosciuto.
- Donne > 40 aa che sviluppano de novo DM sono a maggior rischio di OC.
- DM paraneoplastica può essere distinta dalla DM classica per l'assenza di particolari elementi diagnostici.
- L'unica cura per la DM paraneoplastica è la cura della patologia neoplastica sottostante.



# DERMATOMIOSITE PARANEOPLASTICA

---

## BIBLIOGRAFIA:

- **N. Scheinfeld.** A review of the cutaneous paraneoplastic associations and metastatic presentations of ovarian carcinoma. Clin and Exper Dermat 2007; 33: 10-15.
- **Lai-Wan Chao, Lin-Hung Wei.** Dermatomyositis as the initial presentation of ovarian cancer. Taiw J Obstet Gynecol 2009; 48: 178-180.
- **Sigurgeirsson B et al.** Risk of cancer in patients with dermatomyositis or polymyositis. A population based study. N Engl J Med 1992; 326: 363-367.
- **Davis MD, Ahmed I.** Ovarian malignancy in patients with dermatomyositis and polymyositis: a retrospective analysis of fourteen cases. J Am Acad Dermatol 1997; 37: 730-733.
- **Callen JP.** Dermatomyositis and female malignancy. J Surg Oncol 1986; 32: 121-124.
- **Hashimoto M, et al.** A case of dermatomyositis associated with different types of cancers at interval of six years. Nihon Rinsho Menekai Gakkai Kaishi 2004; 27: 427-430.
- **Cherin P et al.** Dermatomyositis and ovarian cancer: a report of 7 cases and literature review. J Reumatol 1993; 20: 1897-1899.
- **Ben-Zvi N et al.** Dermatomyositis following the diagnosis of ovarian cancer. Int J Gynecol Cancer 2005; 15: 1124-1126.
- **Braverman IM.** Skin Signs Of Systemic Disease, 3rd edition. Philadelphia: WB Saunders Co, 1998.
- **Harrison's** Principles of Internal Medicine, XVI edition. McGraw-Hill Co, 2005.