

NOTAS CLÍNICAS

Anemia hemolítica paraneoplásica asociada a cáncer de próstata. A propósito de un caso

Paraneoplastic hemolytic anemia associated with prostate cancer. A case report

Fernando Arias de la Vega¹, Andrea Torres López², Pablo Piedra Roset³, Andrea Barco Burguete¹, Lombardo Rosas Gutiérrez¹, Amaya Sola Galarza¹

RESUMEN

Los síndromes paraneoplásicos son un conjunto de síntomas asociados a los tumores, no atribuibles al efecto directo del tumor o de sus metástasis. Estos síntomas pueden ser secundarios a sustancias secretadas por el tumor, o a la producción de anticuerpos contra tejido tumoral que presenta reacción cruzada con tejidos normales. Dentro de los síndromes paraneoplásicos hematológicos, las anemias hemolíticas son poco frecuentes, especialmente en tumores sólidos.

Presentamos el caso de un paciente con tumores localizados de vejiga (carcinoma papilar infiltrante de alto grado pT1) y próstata (Gleason 7) que durante el tratamiento radioterápico de este último desarrolló una anemia hemolítica autoinmune por anticuerpos calientes, que se resolvió con tratamiento con prednisona (1 mg/Kg/día en pauta descendente). Este sería la primera descripción en la literatura de anemia hemolítica autoinmune como síndrome paraneoplásico en un estadio tan precoz de la enfermedad tumoral.

Palabras clave. Cáncer de próstata. Paraneoplasia. Anemia. Autoinmune. Hemólisis.

ABSTRACT

Paraneoplastic syndromes are a group of tumor-related symptoms not directly attributable to tumors or metastasis. Symptoms are caused by secretion of substances by the tumor or the production of antibodies from immune cross-reactivity between tumor and normal tissues. Among hematological paraneoplastic syndromes, cancer-associated hemolytic anemias associated are rare, particularly in solid tumors.

We present the case of a patient with localized bladder (high-grade infiltrating papillary carcinoma pT1) and prostate (Gleason 7) cancer who developed warm antibody autoimmune hemolytic anemia during radiation therapy for prostate cancer. It was resolved with prednisone (1 mg/Kg/day, tapering schedule). To the best of our knowledge, this is the first time an autoimmune hemolytic anemia is described in the literature as a paraneoplastic syndrome in such early stages of tumor disease.

Keywords. Prostate cancer. Paraneoplastic. Anemia. Autoimmune. Hemolysis.

1. Servicio de Oncología Radioterápica. Hospital Universitario de Navarra. Servicio Navarro de Salud-Osasunbidea. Pamplona. España.
2. Servicio de Hematología. Hospital Universitario de Navarra. Servicio Navarro de Salud-Osasunbidea. Pamplona. España.
3. Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitario de Navarra. Servicio Navarro de Salud-Osasunbidea. Pamplona. España.

Recibido: 17/08/2022 • Revisado: 28/09/2022 • Aceptado: 26/10/2022

Correspondencia:

Fernando Arias de la Vega [fariasde@cfnavarra.es]

Citación:

Arias de la Vega F, Torres López A, Piedra Roset P, Barco Burguete A, Rosas Gutiérrez L, Sola Galarza A. Anemia hemolítica paraneoplásica asociada a cáncer de próstata. A propósito de un caso. An Sist Sanit Navar 2022; 45(3): e1023. <https://doi.org/10.23938/ASSN.1023>



INTRODUCCIÓN

La anemia aparece en cerca del 50% de los pacientes con cáncer en algún momento de la evolución de la enfermedad o del tratamiento, siendo la complicación hematológica más frecuente observada en estos pacientes¹. Sin embargo, la anemia como síndrome paraneoplásico es mucho más infrecuente y, en la mayoría de las ocasiones, se asocia a neoplasias linfoproliferativas².

Presentamos un caso de anemia hemolítica paraneoplásica asociada a un cáncer de próstata localizado, con buena respuesta al tratamiento esteroideo y permitiendo la continuidad del tratamiento oncológico hasta su finalización. Si bien hay dos casos descritos en la literatura de anemia hemolítica autoinmune (como síndrome de Evans) asociados a cáncer de próstata^{3,4}, ambos han sido diagnosticados en enfermedad metastásica avanzada por lo que, en nuestro conocimiento, este caso de anemia hemolítica paraneoplásica asociada a un estadio precoz de cáncer de próstata constituye la primera descripción en la literatura.

CASO CLÍNICO

Paciente varón de 71 años, exfumador, no bebedor, sin antecedentes clínicos de interés, remitido a la consulta de urología por su médico de Atención Primaria (MAP) en julio de 2021 por hematuria, prostatismo y valores elevados de antígeno prostático específico (PSA, 60 ng/mL; valor normal, VN: 0-4 ng/mL).

La ecografía mostró una vejiga con sospecha de lesión tumoral de 0,8 cm en el fondo vesical y una próstata de características ecográficas normales. Posteriormente, se realizó una cistoscopia que mostró la presencia en el fondo de la vejiga de un tumor sésil de unos 2,5 cm, que fue intervenido mediante resección transuretral (RTU) a principios de septiembre. El diagnóstico anatomopatológico de la tumoración en localización anterior y lateral izquierda fue de carcinoma papilar infiltrante de alto grado (grado 3) que no alcanzaba la muscular propia (pT1). Se completó el tratamiento con instilaciones intravesicales de bacilo de Calmette y Guérin (BCG), semanalmente durante las seis primeras semanas y mensualmente durante un año.

En septiembre de 2021 se biopsiaron ambos lóbulos prostáticos, con diagnóstico de adenocarcinoma de próstata estadio cT1cN0cM0, Gleason 7 (3+4 en el lóbulo izquierdo, 4+3 en el derecho), observándose la presencia de infiltración perineural bilateral. El estudio de extensión se completó con una tomografía axial computari-

zada (TAC) tóraco-abdominal y una gammagrafía ósea, que fueron normales. Durante el mismo mes comenzó tratamiento hormonal con bloqueo androgénico con triptorelina semestral. El paciente optó por tratamiento conservador por lo que fue enviado al servicio de Oncología Radioterápica donde, tras descartar tratamiento con braquiterapia por el elevado volumen prostático, se planificó el tratamiento radioterápico basado en tres fases hasta alcanzar un total de 78 Gy sobre la próstata, 54 Gy sobre las vesículas seminales, y 44 Gy sobre los ganglios pélvicos (ilíacos internos, ilíacos externos, presacros y obturadoras).

En febrero de 2022, a mitad del tratamiento radioterápico, el paciente ingresó por debilidad general y anemia. Refería astenia de unos diez días de evolución, con disnea de mínimos esfuerzos. No presentaba dolor torácico ni palpitaciones, únicamente mareo ortostático.

La exploración física evidenció un buen estado general a pesar de que el paciente, algo icterico, mostraba palidez marcada; la auscultación cardiopulmonar y la exploración abdominal fueron normales. El hemograma mostró valores bajos de hematíes (0,9/mm³, VN: 4,5-5,9), hemoglobina (4 g/dL; VN: 13-17,5) y linfocitos (0,4/mm³), valor aumentado de volumen corpuscular medio (VCM) (138,5 fL; VN: 80-100), y valores normales de leucocitos, neutrófilos, plaquetas y tiempo de protrombina. Destacaba un índice de reticulocitos muy elevado (14,9%, VN: 0,4-2).

El resto de la analítica sanguínea mostró unas cifras elevadas de bilirrubina indirecta (6,6 mg/dL; VN: 0,2-1,2 mg/dL) y de lactato deshidrogenasa (LDH) (269 U/L; VN: 140 a 280) y reducidas de haptoglobina (<8 mg/dL). Los niveles de vitamina B12 y de ácido fólico, así como el resto de parámetros bioquímicos, estaban dentro de límites normales.

Por tanto, nos encontramos ante un paciente con un cáncer de próstata en tratamiento oncológico con radioterapia y bloqueo androgénico, asociado a una intensa anemia macrocítica (grado 4 según la *Common Terminology Criteria for Adverse Events*, CTCAE, v5.0) (Fig. 1). Tras revisar sus antecedentes clínicos, se descartaron causas como alcoholismo o hepatopatía. Siguiendo el algoritmo diagnóstico de las anemias hemolíticas (Fig. 2) se solicitó un test de Coombs directo que resultó fuertemente positivo (++++/++++) por lo que se estableció el diagnóstico de anemia hemolítica autoinmune (AHAI) IgG-C3d por anticuerpos calientes como síndrome paraneoplásico del adenocarcinoma de próstata.

El paciente comenzó el tratamiento habitual (prednisona 1 mg/Kg/día con pauta descendente) supervisado por Hematología. La analítica sanguínea mostró una buena respuesta (hemoglobina: 11,5 g/dL, reticulocitos: 4 %, bilirrubina: 1,4 mg/dL, LDH: 205 U/L, y haptoglobina normal) mantenida en el tiempo, por lo que el tratamiento fue suspendido en julio de 2022.

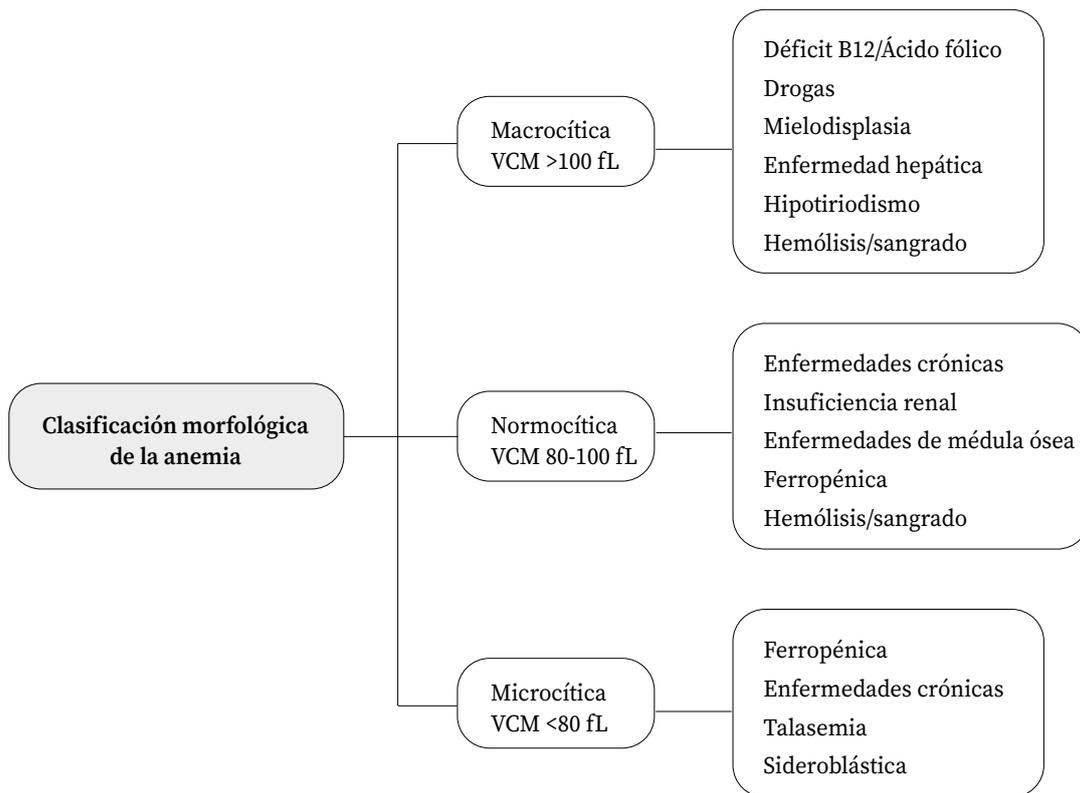


Figura 1. Clasificación morfológica de la anemia.

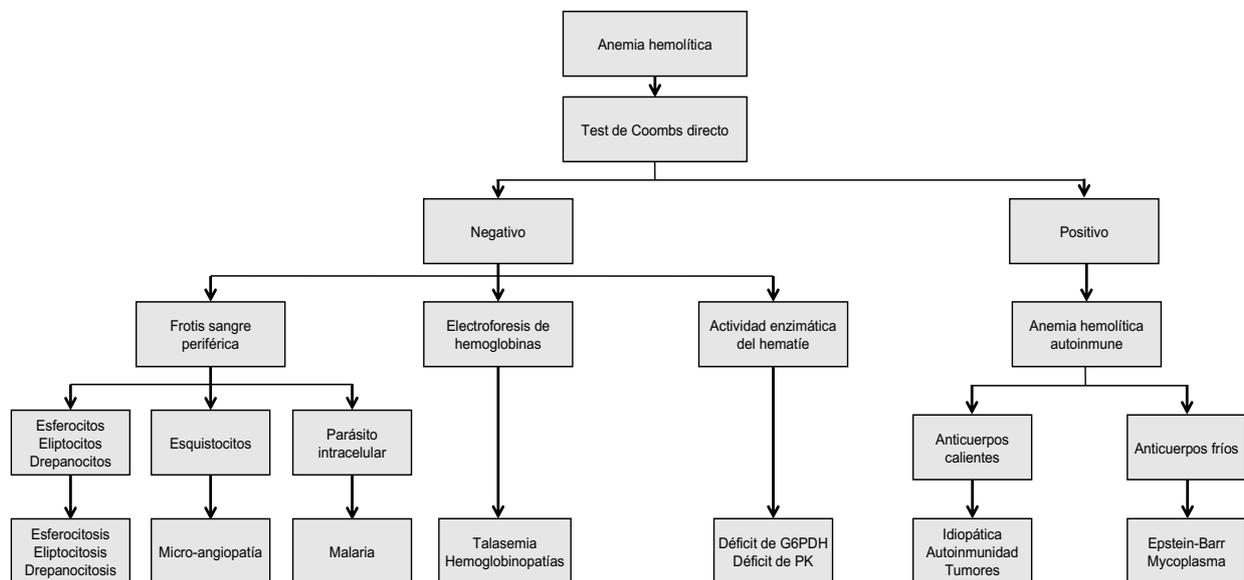


Figura 2. Algoritmo diagnóstico de las anemias hemolíticas.

DISCUSIÓN

Los síndromes paraneoplásicos son un conjunto de síntomas que aparecen en localizaciones alejadas de un tumor o de sus metástasis y, por tanto, no atribuibles a su efecto directo. Aunque los primeros fueron descritos hace más de 100 años⁵, el conocimiento de su etiopatogenia es mucho más reciente; sus síntomas pueden ser secundarios a sustancias secretadas por el tumor (péptidos, hormonas, citoquinas) o a anticuerpos dirigidos contra tejido tumoral que presenta reacción cruzada con otros tejidos normales^{6,7}.

En general, la anemia relacionada con el cáncer es un problema multifactorial en el que están implicados componentes inmunitarios, nutricionales y metabólicos que pueden afectar a su gravedad.

En nuestro caso se descartó que la AHAI estuviera en relación con el tratamiento radioterápico, ya que la anemia se detectó antes de iniciarlo. Tras revisar los tratamientos del paciente, también se descartó su asociación con el tratamiento hormonal o con el resto de medicación; no obstante, se cambió la medicación hormonal por otra con similar mecanismo de acción y actividad.

En la valoración de las causas de anemia en paciente con cáncer deben considerarse tres situaciones:

- 1) sangrado (anemia por pérdidas sanguíneas),
- 2) descenso de la producción de hematíes o anemia arregenerativa, que incluye la anemia de la enfermedad crónica⁸ y la aplasia pura de células rojas⁹.
- 3) aumento de la destrucción de hematíes o anemia regenerativa, que incluye la AHAI, la anemia hemolítica microangiopática (AHMA) y el síndrome hemofagocítico, según la causa de la hemólisis:

- En la AHAI la destrucción de hematíes se produce por células del sistema inmune mediada por anticuerpos dirigidos contra antígenos de los hematíes del paciente¹⁰. Se caracteriza por la presencia de inmunoglobulina (IgG, IgA, IgM) o complemento (C3d) en la superficie de los hematíes circulantes¹¹, demostrado por la positividad del test de Coombs directo, presencia de policromasia en la extensión de sangre periférica, reticulocitosis y datos bioquímicos de hemólisis (aumento de LDH y bilirrubina indirecta junto con el descenso de la haptoglobina), como se observó en el caso presentado. Según el rango térmico del

autoanticuerpo, las AHAI se clasifican en por anticuerpos calientes y por aglutininas frías¹¹. El paciente del presente caso mostró AHAI por anticuerpos calientes.

La AHAI paraneoplásica puede aparecer en cualquier momento durante el curso de la enfermedad, y no es un factor pronóstico adverso¹¹. Aunque su incidencia es mayor en los síndromes linfoproliferativos, también se ha asociado a otros tumores como carcinomas de células escamosas, adenocarcinomas (como en el caso presentado), mieloma múltiple, o síndrome mielodisplásico^{10,11}. Aunque el tratamiento de la neoplasia puede resolver la anemia, en general es necesario el tratamiento específico de la anemia con inmunosupresores (esteroides como en el caso de nuestro paciente, ciclosporina, etc.). La mayoría de las AHAI asociadas a tumores son producidas por anticuerpos calientes; las AHAI por aglutininas frías pueden utilizar su concentración plasmática como marcador tumoral¹², ya que las aglutininas resultan de la proliferación neoplásica; la principal recomendación terapéutica consiste en evitar el frío y, en general, los corticoides son inefectivos¹³.

- En la AHMA la fragmentación de eritrocitos es resultado de lesiones microvasculares¹⁴; cuando se asocia al cáncer es un tipo de microangiopatía secundaria que puede deberse al propio tumor o a los tratamientos, y que tiene en general mal pronóstico¹⁵. Cursa con anemia hemolítica, Coombs directo negativo, trombopenia, datos bioquímicos de hemólisis (aumento de LDH y bilirrubina indirecta, y descenso de haptoglobina) y es característica la presencia de esquistocitos (fragmentos de hematíes) en la extensión de sangre periférica¹⁶. Los tumores sólidos más frecuentemente implicados con la AHM son los adenocarcinomas mucinosos: gástrico, mama, páncreas, próstata y pulmón¹⁷.
- El síndrome hemofagocítico es una enfermedad poco frecuente que se produce por la activación descontrolada del sistema inmune¹⁸; puede ser primario (causado por una mutación genética) o secundario (relacionado con infecciones, especialmente por el virus Epstein Barr); también puede ser debido a enfermedades reumatológicas o a neoplasias.

En conclusión, las anemias hemolíticas asociadas al cáncer constituyen síndromes paraneo-

plásicos hematológicos poco frecuentes pero que pueden aparecer en cualquier tumor sólido o, más frecuentemente, en síndromes linfoproliferativos. En nuestro caso, la asociación de una AHAI por anticuerpos calientes y cáncer de próstata y vejiga localizados constituye el primer caso descrito hasta la fecha en la literatura.

Conflictos de intereses

Los autores declaran no tener conflictos de intereses.

Financiación

Los autores declaran no haber recibido financiación externa para la realización de este estudio.

Agradecimientos

No aplica.

Contribución de autores

Todos los autores han contribuido por igual a la conceptualización, investigación, validación, visualización, redacción del borrador original, y revisión del documento final.

Disponibilidad de datos

Datos no disponibles.

Declaración ética

El paciente otorgó su consentimiento informado para que los datos asociados a su caso clínico fueran publicados.

BIBLIOGRAFÍA

- STEINBERG D. Anemia and cancer. *CA Cancer J Clin* 1989; 39(5): 296-304. <https://doi.org/10.3322/canjclin.39.5.296>
- PUTHENPARAMBIL J, LECHNER K, KORNEK G. Autoimmune hemolytic anemia as a paraneoplastic phenomenon in solid tumors: a critical analysis of 52 cases reported in the literature. *Wien Klin Wochenschr* 2010; 122(7-8): 229-236. <https://doi.org/10.1007/s00508-010-1319-z>
- SIDDA A, MANU G, ABDALLAH M, GRISWOLD D, ALSHAREDI M, PACIOLES T. Paraneoplastic Evans syndrome in a patient with prostate cancer with small cell transformation. *Cureus* 2022; 26: 14(4): e24505. <https://doi.org/10.7759/cureus.24505>
- URESHINO H, MIYAHARA M. Unusual co-occurrence of Evans syndrome and pure red cell aplasia in elderly patient with prostate cancer. *Ann Hematol* 2016; 95(10): 1743-1744. <https://doi.org/10.1007/s00277-016-2750-7>
- OPPENHEIM H. [Sobre los síntomas cerebrales en la carcinomatosis sin cambios detectables en el cerebro]. *Charité-Annalen (Berlin)* 1888; 13: 335-344. [Citado por Schulz P, Prüss H. "Hirnsymptome bei Carcinomatose" - Hermann Oppenheim and an early description of a paraneoplastic neurological syndrome. *J Hist Neurosci* 2015; 24(4): 371-377. <https://doi.org/10.1080/0964704X.2015.1021120>]
- DREWS RE. Causes of anemia in patients with cancer. *UpToDate*. 2021. <https://www.uptodate.com/contents/causes-of-anemia-in-patients-with-cancer#>
- LUDWIG H, VAN BELLE S, BARRETT-LEE P, BIRGEGÅRD G, BOKEMEYER C, GASCÓN P et al. The European Cancer Anaemia Survey (ECAS): a large, multinational, prospective survey defining the prevalence, incidence, and treatment of anaemia in cancer patients. *Eur J Cancer* 2004; 40(15): 2293-2306. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2004.06.019>
- ADAMSON JW. The anemia of inflammation/malignancy: mechanisms and management. *Am Soc Hematol Educ Program* 2008; 2008(1): 159-165. <https://doi.org/10.1182/asheducation-2008.1.159>
- CHARLES RJ, SABO KM, KIDD PG, ABKOWITZ JL. The pathology of pure red cell aplasia: Implications for therapy. *Blood* 1996; 87: 4831-4838.
- HILL QA, HILL A, BERNTSEN S. Defining autoimmune hemolytic anemia: a systematic review of the terminology used for diagnosis and treatment. *Blood Adv* 2019; 3: 1897-1906. <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2019000036>
- BERNTSEN S, BARCELLINI W. Autoimmune hemolytic anemias. *N Engl J Med* 2021; 385(15): 1407-1419. <https://doi.org/10.1056/NEJMra2033982>
- BERNTSEN S. New insights in the pathogenesis and therapy of cold agglutinin-mediated autoimmune hemolytic anemia. *Front Immunol* 2020; 11: 590. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.00590>
- FATTIZZO B, ZANINONI A, PETTINE L, CAVALLARO F, DI BONA E, BARCELLINI W. Low-dose rituximab in autoimmune hemolytic anemia: 10 years after. *Blood* 2019; 133: 996-998. <https://doi.org/10.1182/blood-2018-12-885228>
- KOTKE-MARCHANT K. Diagnostic approach to microangiopathic hemolytic disorders. *Int J Lab Hematol* 2017; 39 (Suppl 1): 69-75. <https://doi.org/10.1111/ijlh.12671>
- MOAKE JL. Thrombotic microangiopathies. *N Engl J Med* 2002; 22; 347(8): 589-600. <https://doi.org/10.1056/NEJMra020528>
- THOMAS MR, SCULLY M. How I treat microangiopathic hemolytic anemia in patients with cancer. *Blood* 2021; 137 (10): 1310-1317.
- LECHNER K, OBERMEIER HL. Cancer-related microangiopathic hemolytic anemia: clinical and laboratory features in 168 reported cases. *Medicine (Baltimore)* 2012; 91(4): 195-205. <https://doi.org/10.1097/MD.0b013e3182603598>
- FERNÁNDEZ-RAÑADA Y DE LA GÁNDARA JM. Linfocitosis hemafagocítica del adulto (LHH). Síndrome y enfermedad. *An RANM* 2021; 138(01): 24-30. <https://doi.org/10.32440/ar.2021.138.01.rev03>