

Drepanocitosis y cáncer: un camino hacia nuevas investigaciones

Sickle cell and cancer: a path to new research

Dra. Yesy Caterine Expósito Delgado, Dra. Olga M. Agramonte Llanes,
Lic. Maydelín Miguel Morales

Instituto de Hematología e Inmunología. La Habana, Cuba.

RESUMEN

La asociación entre drepanocitosis y enfermedades malignas ha sido reportada desde hace mucho tiempo. Entre ellas, se han diagnosticado, tanto tumores sólidos en diferentes sitios del organismo, como enfermedades hematológicas malignas. En la sobrevida ha incidido, no solo la gravedad de la enfermedad neoplásica, sino también el compromiso orgánico crónico de estos pacientes, en los que la fisiopatogenia de la enfermedad hereditaria condiciona con alta frecuencia un desenlace fatal. Se realiza una revisión actualizada de esta asociación para que constituya una alerta, máxime que ya se conoce la relación casi exclusiva de algunas neoplasias y la hemoglobinopatía S.

Palabras claves: drepanocitosis, neoplasias, hemopatías malignas.

ABSTRACT

Association between sickle cell disease and cancer has been reported for a long time. Among them, solid tumors in different locations of the body and hematological malignances have been diagnosed. Not only the severity of the neoplastic disease but also chronic organ involvement have influenced in patients' survival where the physiopathogenesis of the hereditary disease with high frequency determines a fatal outcome. Our goal is to make an updated review on such association as a warning, considering that the almost exclusive relationship of some cancers and hemoglobinopathy S is already known.

Keywords: sickle cell disease, neoplasias, hemopatías malignas.

INTRODUCCIÓN

La drepanocitosis representa un conjunto de enfermedades que tiene como denominador común la presencia de hemoglobina S y que muestra una gran variabilidad clínica.¹⁻⁴ La asociación con enfermedades oncohematológicas, aunque rara, ha sido reportada desde la década del 70 en varios lugares del mundo.

Algunas neoplasias hematopoyéticas y tumores sólidos, como la enfermedad de Hodgkin, los linfomas no hodgkinianos, las gammapatías monoclonales, las leucemias agudas, la leucemia mieloide crónica, la histiocitosis maligna, los carcinomas hepatocelular, renal y medular, entre otros, han sido reportados en pacientes con trastornos hemolíticos congénitos, como la enfermedad de células falciformes, talasemias, anemia diseritropoyética congénita, enfermedad por hemoglobina C y esferocitosis hereditaria. La hematopoyesis extramedular debe ser considerada como la primera posibilidad diagnóstica en los casos que presenten masa tumoral.³

Entre las enfermedades oncológicas y hematológicas que se han asociado a la drepanocitosis están las siguientes:

- Leucemias mieloides y linfoides agudas⁵⁻¹⁰
- Leucemia mieloide crónica¹¹⁻¹⁴
- Leucemia linfoide crónica¹⁵
- Leucemia de células peludas³
- Mieloma múltiple^{3,16}
- Linfoma de Burkitt¹⁷
- Enfermedad de Hodgkin¹⁸
- Linfomas no hodgkinianos (Linfoma difuso de células B)¹⁹
- Histiocitosis²⁰
- Carcinoma renal³
- Retinoblastoma^{21,22}
- Tumor de cavidad oral²³⁻²⁶
- Leiomioma²⁷
- Feocromocitoma²⁸

La presencia de enfermedades malignas en pacientes con drepanocitosis ha sido reportada, pero los tipos de cáncer y su incidencia todavía no están definidos.

CASOS REPORTADOS EN LA LITERATURA

La Asociación Internacional de Asistentes de Médicos y Enfermeras para la Drepanocitosis identificó 52 casos de cáncer en 49 de 16 613 pacientes con drepanocitosis atendidos en 52 instituciones diferentes. La edad promedio al

diagnóstico fue 34 años (con un rango entre 14 meses y 62 años). El 40 % (21 casos) tenían edad pediátrica, de los que sobrevivieron 15. En este grupo, las malignidades más frecuentes fueron las leucemias (7) y el tumor de Wilms (5). La mayoría de los adultos tenía tumores sólidos, especialmente carcinomas, y solo 9 sobrevivieron. Tres pacientes recibieron hidroxiurea antes de la malignidad.²⁹

Entre los casos más interesantes encontrados en la literatura figura una niña de 13 años con leucemia linfocítica aguda, que además de linfoblastos en sangre periférica mostraba marcada anisocitosis, poiquilocitosis y policromatofilia. La prueba de solubilidad fue positiva y la electroforesis de hemoglobina a pH alcalino reveló la presencia de hemoglobina A, hemoglobina S y una banda con movilidad alterada en hemoglobina A₂. El análisis estructural reveló una variante de cadena alfa, hemoglobina Q-Irán. La paciente alcanzó remisión hematológica con la terapia inicial pero hizo recaída en los 5 meses posteriores.⁵ También se reporta una embarazada con hemoglobinopatía SS y feocromocitoma, que tuvo una evolución favorable durante el embarazo.^{3,28}

Casos reportados donde coexisten ambas enfermedades en el momento del diagnóstico

En la mayoría, la enfermedad maligna se ha detectado en pacientes con una historia conocida de anemia hemolítica congénita, pero existen algunas excepciones en quienes se han diagnosticado ambas enfermedades en el mismo momento. Tal es el caso de 4 pacientes en los que los hallazgos en sangre periférica sugerían hemólisis crónica subyacente.

Aunque se conoce que la hemólisis, particularmente de tipo autoinmune, puede acompañar a desórdenes linfoproliferativos y discrasia de células plasmáticas, en estos pacientes se presentaron dificultades diagnósticas y algunas manifestaciones clínicas de interés:

Caso No. 1: joven de 24 años, con diagnóstico de hemoglobinopatía AS y linfoma linfoblástico. Los síntomas más llamativos fueron severa artralgia migratoria generalizada y dolores musculares. Probablemente ambas enfermedades, la drepanocitosis y el estadio avanzado del linfoma, causaron esta forma grave de presentación músculoesquelética.

Caso No. 2: paciente de 17 años con hemoglobinopatía SS y enfermedad de Hodgkin (variedad escleronodular) estadio II en el momento del diagnóstico. En la tomografía toracoabdominal realizada para la estadificación del linfoma se reportaron áreas de infarto esplénico. Durante la quimioterapia y la radioterapia no hubo toxicidad inesperada, a pesar de que padecía de anemia drepanocítica. Sus niveles de hemoglobina fueron generalmente más bajos que lo normal debido a la hemólisis repetida. Curiosamente no presentó crisis vasoclusivas dolorosas, la fatiga fue el único síntoma de presentación de sus episodios hemolíticos.

Caso No. 3: Hombre de 41 años con diagnóstico de leucemia de células peludas. Debido a los cambios morfológicos de los glóbulos rojos y el tamaño relativamente pequeño del bazo, que era menor que lo esperado para el tipo de leucemia, se realizó la electroforesis de hemoglobina que corroboró el diagnóstico de portador de hemoglobina S.

No se ha encontrado ningún otro caso así en la literatura revisada; además, la edad relativamente joven del paciente fue inusual para la leucemia de células peludas.

Caso No. 4: paciente portador de hemoglobina S y mieloma múltiple en estadio III B. Este caso fue admitido inicialmente como un síndrome nefrótico, tratado con quimioterapia citotóxica combinada y fue trasplantado con éxito. Mientras que las pruebas de función renal mejoraban, la insuficiencia renal persistió. En este caso, el trastorno residual renal probablemente se asoció a la nefropatía del paciente con drepanocitosis, pues no hubo evidencia de mieloma múltiple después del trasplante de progenitores hematopoyéticos.^{3, 28, 29}

ASPECTOS A CONSIDERAR

En estos casos, el enfoque terapéutico para la anemia es un reto. La hidroxiurea es un agente valioso con el que se logra aumentar el nivel de hemoglobina fetal. Sin embargo, la terapia a largo plazo puede inducir cambios cromosómicos adicionales y causar indirectamente neoplasias secundarias. Es por ello que la terapia conservadora es probablemente una mejor alternativa en casos como estos.

La coexistencia de ambas enfermedades en un mismo paciente puede aumentar la gravedad de los síntomas clínicos en la drepanocitosis por precipitación de las crisis vasclusivas. La evaluación cuidadosa del frotis de sangre periférica es el paso más fácil y útil en el diagnóstico.³ Se plantea la necesidad de hacer electroforesis de hemoglobina en todos los presuntos casos de leucemia aguda o crónica en personas de ascendencia africana.^{3,4,30,31}

Evidencias citogenéticas

El análisis del cariotipo reveló alteraciones del cromosoma 5 en dos pacientes con anemia drepanocítica y leucemia, lo que apunta a la posibilidad de un vínculo cromosómico entre las dos enfermedades.²⁰

Se encontró una niña de 4 años de edad con enfermedad de células falciformes que desarrolló leucemia linfocítica aguda. El cariotipo de la médula ósea fue 46, XX, del (9) (p13). Ella es uno de los pocos pacientes con leucemia linfocítica aguda y este tipo de anomalías cromosómicas.⁶

CONSIDERACIONES FINALES

Aunque la asociación entre drepanocitosis y enfermedades oncohematológicas aún no se conoce del todo, existe un número de casos reportados. Se sugiere la evaluación cuidadosa del frotis de sangre periférica en busca de hemólisis y la realización de electroforesis de hemoglobina en casos sospechosos. No obstante, estudios epidemiológicos y citogenéticos son necesarios para definir la relación entre la enfermedad hematológica maligna y la drepanocitosis. Se han encontrado algunas evidencias citogenéticas y moleculares que pudieran estar implicadas, lo que abre el camino hacia nuevas y futuras investigaciones.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Beutler E, Lichtman MA, Coller BS, Kipps TJ, Seligsohn U. Enfermedades de células falciformes y trastornos relacionados. En: Williams Hematología. 8th ed. New York: McGraw Hill. 2010 p. 447-64.
2. Goldsmith JC, Bonham VL, Steinberg MH. Framing the research agenda for sickle cell trait: building on the current understanding of clinical events and their potential implications. *Am J Hematol.* 2012 March;87(3):340-6.
3. Paydas S. Sickle cell anemia and hematological neoplasias. *Leuk Lymphoma.* 2002 Jul;43(7):1431-4.
4. Hoots WK, Shurin SB. Future directions of sickle cell disease research: The NIH perspective. *Pediatr Blood Cancer.* 2012 Aug;59(2):353-7.
5. Gürgey A, Ozsoylu S, Hiçsönmez G, Irken G, Altay C. Acute lymphoblastic leukemia in a child with hemoglobins S and Q-Iran. *Turk J Pediatr.* 1990 Jan-Mar;32(1):39-41.
6. Bigner SH, Friedman HS, Kinney TR, Kurtzberg J, Chaffee S, Becton D, et al. 9p- in a girl with acute lymphocytic leukemia and sickle cell disease. *Cancer Genet Cytogenet.* 1986 Apr 1;21(3):267-9.
7. Jackson RE, Short BJ. Frequency and prognosis of coexisting sickle cell disease and acute leukemia in children. *Clin Pediatr (Phila).* 1972 Mar;11(3):183-5.
8. Samal GC. Sickle cell anemia with acute myeloid leukemia. Case report. *Indian Pediatr.* 1979 May;16(5):453-4.
9. Sotomayor EA, Glasser L. Acute lymphoblastic leukemia in sickle cell disease. *Arch Pathol Lab Med.* 1999 Aug;123(8):745-6.
10. Jackson RE, Short BJ. Frequency and prognosis of coexisting sickle cell disease and acute leukemia in children. *Clin Pediatr (Phila).* 1972 Mar;11(3):183-5.
11. Phillips G J, Hartman J, Kinney TR, Sokal JE, Kaufman RE. Chronic granulocytic leukemia in a patient with sickle cell anemia. *Am J Med.* 1988 Oct;85(4):567-9.
12. Rosner F, Grünwald HW. Chronic granulocytic leukemia in a patient with hemoglobin SC disease. *Am J Hematol.* 1989 Aug;31(4):302.
13. Sarma PS, Chawda BK, Das SR. Chronic myelocyticleukaemia in a patient with sickle cell anaemia. *J Assoc Physicians India.* 1986 Nov;34(11):821-2.
14. Sallam MM, Alsuliman AM, Alahmed HE, Alabdulaali MK. Chronic myelogenous leukemia in sickle cell/beta 0-thalassemia. *Indian J Pathol Microbiol.* 2011 Jul-Sep; 54(3):597-8.
15. Kim HS, Yospur L, Niihara Y. Chronic lymphocytic leukemia in a patient with sickle cell anemia. *West J Med.* 1998 Aug;169(2):114-6.
16. Anderson, IS, Yeung, K, Hillman D, Lessen LS. Multiple myeloma in a patient with sickle cell anemia. *Am J Med.* 1975;59:568-74.
17. Pike MC, Morrow RH., Kisuule A, Mafigiri J. Burkitt's lymphoma and sickle cell trait. *Br J Prev Soc Med.* 1970 Feb;24(1):39-41.
18. Brown BJ, Kotila TR. Hodgkin lymphoma in a child with sickle cell anemia. *Pediatr Hematol Oncol.* 2007 Oct-Nov;24(7):531-5.

19. Linares M, Albizua E, Méndez D, Rubio JM, Martínez SA, et al. Malaria Hidden in a Patient with Diffuse Large-B-Cell Lymphoma and Sickle-Cell Trait. *J Clin Microbiol.* 2011 Dec;49(12):4401-4.
20. Stricker RB, Linker CA, Crowley TJ, Embury SH. Hematologic malignancy in sickle cell disease: report of four cases and review of the literature. *Am J Hematol.* 1986 Feb;21(2):223-30.
21. Abramson DH, Marr BP, Brodie SE, Dunkel IJ, Lin A, Folberg R, et al. Intraocular Hemorrhage After Intra-Arterial Chemotherapy for Retinoblastoma in Sickle Cell Trait. *Open Ophthalmol J.* 2012;6:1-3.
22. Graeber CP, Gobin YP, Marr BP, Dunkel IJ, Brodie SE, Bornfeld N, et al. Histopathologic findings of eyes enucleated after treatment with chemosurgery for retinoblastoma. *Open Ophthalmol J.* 2011 Jan 18;5:1-5. doi:10.2174/1874364101105010001.
23. Mohinder SP, BorleA ,Triखा A.Giant oral tumor in a child with malnutrition and sickle cell trait: Anesthetic challenges. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol.* 2013 Jul-Sep; 29(3):380-3.
24. Cox SE, Makani J, Fulford AJ, Komba AN, Soka D, Williams TN, et al. Nutritional status, hospitalization and mortality among patients with sickle cell anemia in Tanzania. *Haematologica.* 2011 Jul;96(7):948-53.
25. Firth PG, Head CA. Sickle cell disease and anesthesia. *Anesthesiology.* 2004 Sep;101(3):766-85.
26. Hirst C, Williamson L. Preoperative blood transfusions for sickle cell disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012 Jan 18;1:CD003149. doi:10.1002/14651858.CD003149.pub2
27. Xu Y, Lacouture M, Petronic-Rosic V, Soltani K, Shea CR. Ossified soft tissue leiomyoma in a patient with sickle cell anemia. *J CutanPathol.* 2005 Nov;32(10):696-9.
28. Donnelly JC, Cooley SM, O'Connell MP, Murphy JF, Keane DP. Pheochromocytoma, sickle cell disease and pregnancy: a case report. *Indian Pediatr.* 1979 May;16(5):453-4.
29. Schultz WH, Ware RE. Malignancy in patients with sickle cell disease. *Am J Hematol.* 2003 Dec;74(4):249-53.
30. Adedeji MO. Intense leuco-erythroblastic blood picture resembling erythro-leukaemia in sickle cell disease: a case report. *East Afr Med J.* 1989 Jun;66(6):419-21.
31. Bonham VL, Dover GJ, Brody LC. Screening student athletes for sickle cell trait-a social and clinical experiment. *N Engl J Med.* 2010;363:997-9.

Recibido: 15 de febrero de 2014.

Aceptado: 27 de marzo de 2014.

Dra. *Yesy Expósito Delgado*. Instituto de Hematología e Inmunología. Apartado 8070, La Habana, CP 10800, Cuba. Tel (537) 643 8695, 643 8268. Fax (537) 644 2334. Email: rchematologia@infomed.sld.cu