

Original

El síndrome mielodisplásico como nueva expresión hematológica paraneoplásica de carcinomas sólidos. A propósito de 22 casos

J. Sans-Sabrafen*

Introducción y concepto

Los carcinomas sólidos, aparte de su agresividad local y de la distante derivada de su potencia metastatizante, pueden ocasionar manifestaciones sistémicas endocrinas, neuromusculares, osteoarticulares, cutáneas, etc., sin que se precise la presencia anatómica de las células infiltrantes en los órganos y sistemas afectados y merced a las diversas acciones de polipéptidos u otras sustancias que son capaces de segregar. Este fenómeno se conoce con el nombre de paraneoplasia o síndrome paraneoplásico, como expresión feliz de una patología que, aunque identificada totalmente con la actividad del tumor, no deriva directamente de su diseminación estrictamente física.

* Jefe del Servicio de Hematología y Oncología Clínica del Hospital de la Creu Roja de Barcelona. Académico Numerario de la Real Academia de Medicina de Barcelona.

Las manifestaciones paraneoplásicas de los diversos carcinomas son muy variadas y constituyen un capítulo auténticamente apasionante de la Medicina Interna. Su conocimiento, junto con el de las enfermedades sistémicas del tipo de las vasculitis, conectivopatías, sarcoidosis, amiloidosis, enfermedades infecciosas en general y otras muchas situaciones clínicas, metabólicas, inmunológicas y de patologías auténticamente fronterizas y entrecruzadas entre muy diversas especialidades, justifica la absoluta importancia y vigencia de la Medicina Interna como especialidad.

La expresividad paraneoplásica es sumamente diversa y va desde una «acantosis nigricans», predominantemente expresiva de un carcinoma gástrico, a una dermatomiositis sintomática de un carcinoma broncopulmonar o de mama, pasando por una ataxia cerebelosa derivada de una neoplasia ovárica o de una tromboflebitis «migrans» dependiente de un adenocarcinoma de páncreas. En el ámbito hematológico cabe citar las poliglobulias sintomáticas de hipernefomas, las fibrinolisis de los adenocarcinomas de próstata, anemias hemolíticas autoinmunes o microangiopáticas derivadas de diversos adenocarcinomas, eosinofilia neoplásicas varias, etc.

Ciñéndonos ya al terreno estrictamente hematológico, la observación relativamente frecuente de una valorable incidencia de neoplasias sólidas acompañando a diversos síndromes mielodisplásicos, ha permitido sospechar fundamentalmente el posible y relativamente frecuente carácter paraneoplásico de los mismos. A este respecto, nos ha parecido interesante comunicar nuestra experiencia sobre 22 casos de esta asociación, entre los 156 de síndrome mielodisplásico que hemos tenido ocasión de seguir en el curso de los últimos 15 años.

Los síndromes mielodisplásicos son procesos hematológicos primarios derivados de la patología de la célula germinal hematopoyética que se traduce por la presencia de anomalías morfológicas primarias de las tres series hematopoyéticas

y que dan lugar a anemias, leucopenias y trombopenias no sintomáticas de otras hemopatías. Constituyen la causa más frecuente de bicitopenias y pancitopenias de personas de más de 50 años. Se reconocen por la presencia de anomalías morfológicas de la serie roja (aumento de los sideroblastos anillados, eritroblastos dismórficos, punteado basófilo, vacuolización, etc.), serie granulosa (déficit o falta de granulación, hiper o hiposegmentación nuclear, etc.) y serie plaquetaria (plaquetas gigantes, azules, etc.) con frecuente monocitosis y sobre todo blastosis medular asociada, expresiva esta última de una decidida tendencia a evolucionar hacia la leucemia aguda. Los síndromes mielodisplásicos abarcan sobre todo las llamadas anemias refractarias adquiridas. Sin ánimo de profundizar y con el propósito de proporcionar al lector una guía mínima sobre su contenido, esbozamos su clasificación de acuerdo con los criterios del grupo franco-americano-británico conocido internacionalmente por las siglas FAB:

1. Anemia refractaria simple. Sólo anomalías morfológicas de las tres series. No blastos.
2. Anemia refractaria sideroblástica. Presencia significativa a la tinción de Pearls

TABLA I
INCIDENCIA DE LA ASOCIACIÓN DE
NEOPLASIAS DISTINTAS DE LA LEUCEMIA
AGUDA Y SÍNDROME MIELODISPLÁSICO

SMD	Carcinoma	SMP	SLP	Total	%
AR	19	0	3	3	(16)
ARS	22	1	4	7	(32)
AREB	84	13	1*	7	20 (24)
AREB _T	14	2	0	0	2 (14)
LMMC	17	6	1	0	7 (41)
Total	156	22	6	12	39 (25)

* Más adenocarcinoma pulmonar.

AR: Anemia refractaria simple

ARS: Anemia refractaria sideroblástica

AREB: Anemia refractaria con exceso de blastos

AREB_T: Anemia refractaria con exceso de blastos en transformación

LMMC: Leucemia mielomonocítica crónica

SMP: Síndrome mieloproliferativo crónico

SLP: Síndrome linfoproliferativo crónico

TABLA II
INCIDENCIA DE LA ASOCIACIÓN DE
CARCINOMA SÓLIDO Y SÍNDROME
MIELODISPLÁSICO

Síndrome mielodisplásico	Carcinoma	
	N	(%)
AR	19	0 (0)
ARS	22	1 (4)
AREB	84	13 (15)
AREB _T	14	2 (14)
LMMC	17	6 (35)
Total	156	22 (14)

de los llamados sideroblastos anillados («ring» sideroblastos). No blastosis.

3. Anemia refractaria con exceso de blastos. La presencia en la médula ósea de entre un 5 a 20% de blastos acompañando a las anomalías morfológicas de las tres series le confiere su identidad.

4. Anemia refractaria con exceso de blastos en transformación. El porcentaje de blastos en la médula se sitúa entre el 20 y el 30% (más allá del 30% supone la leucemia aguda).

5. Leucemia mielomonocítica crónica. Las anomalías morfológicas de las tres series se acompañan de una monocitosis absoluta de más de 1.000 elementos por mm.

Casuística

Entre un total de 156 pacientes con síndrome mielodisplásico hemos podido observar 39 (25%) afectados también de un cuadro proliferativo maligno distinto de la leucemia aguda: 22 con un carcinoma sólido, 6 con un síndrome mieloproliferativo crónico y 12 con síndrome linfoproliferativo crónico (ver tabla I).

Ciñéndonos a los 22 casos con carcinoma sólido y analizando su incidencia en relación a las distintas variedades de síndrome mielodisplásico, la proporción más elevada se ha dado en la leucemia mielomonocítica crónica (35%), seguida de una también llamativa ocurrencia en las anemias refractarias con exceso de blastos (15%) y en la anemia refractaria con exceso de blastos en transformación (14%) (ver tabla 2). La incidencia de tales carci-

nomas sólidos con respecto al total de 156 casos de síndrome mielodisplásico alcanza el 14%.

Al valorar la naturaleza de las neoplasias sólidas observadas, el carcinoma de próstata resulta ser la más frecuente (6 casos)

seguida del carcinoma broncopulmonar (5 casos) alcanzando entre ambos el 50% del total (ver tabla 3).

En relación a la cronología de incidencia de ambos procesos, sólo en un caso el síndrome mielodisplásico precedió al carcinoma sólido. En 12 fueron coincidentes y en los 9 restantes la neoplasia se evidenció previamente al diagnóstico de síndrome mielodisplásico (ver tabla 4).

Entre los 21 casos, 8 aún viven, estando 6 en remisión completa de su neoplasia epitelial. Los 14 restantes han fallecido y 4 por leucemia aguda derivada del síndrome mielodisplásico, de manera, pues, que la causa estricta del fallecimiento no fue el carcinoma sólido, que sólo en uno de estos cuatro casos estaba suficientemente avanzado como para ocasionar también la muerte casi concomitantemente. Entre los 14 fallecidos 9 murieron al agravarse la misma neoplasia. Un paciente falleció de tromboembolismo pulmonar. De los 8 casos que aún viven, uno, afectado de sarcoma de Kaposi, permanece grave a con-

TABLA III
ASOCIACIÓN DE CARCINOMA SÓLIDO Y SÍNDROME MIELODISPLÁSICO
TIPO DE NEOPLASIA

<i>Carcinoma</i>	<i>(N)</i>	<i>Síndrome mielodisplásico</i>	<i>(N)</i>
Próstata	(6)	AREB	(3)
		AREB _T	(2)
		LMMC	(1)
Pulmonar	(5)	ARS	(1)
		AREB	(2)
		LMMC	(2)
Colon	(3)	AREB	(1)
		LMMC	(2)
Estómago	(3)	AREB	(3)
Riñón	(2)	AREB	(2)
Vejiga U.	(1)	AREB	(1)
Kaposi	(1)	AREB	(1)
M ₁ óseas	(1)	LMMC	(1)

TABLA IV
ASOCIACIÓN DE CARCINOMA SÓLIDO Y SÍNDROME MIELODISPLÁSICO: RELACIÓN TEMPORAL Y SUPERVIVENCIA DE LAS DOS PATOLOGÍAS

<i>Síndrome mielodisplásico</i>	<i>Carcinoma sólido</i>	<i>Supervivencia</i>		<i>Intervalo (meses)</i>
		<i>SMD</i>	<i>C</i>	
ARS	Pulmón	53	3	(-)-50
AREB	Estómago (M ₁)	6	6	0
AREB	Estómago (M ₁)	8	8	0
AREB	Pulmón (M ₁)	6	6	0
AREB	Riñón	6	6	0
AREB	Riñón (M ₁)	29	29	0
AREB	Colon	4*	4*	0
AREB	Estómago (M ₁)	13	13	0
AREB	Kaposi (SIDA)	7*	7*	0
AREB _T	Próstata	4*	4*	0
AREB _T	Próstata (M ₁)	21*	21*	0
LMMC	M ₁ Oseas	8	8	0
LMMC	Pulmón	8	8	0
AREB	Vejiga U.	47*	59*	12
AREB	Próstata	71*	95*	24
AREB	Pulmón	9	16	7
AREB	Próstata	11*	23*	12
AREB	Próstata	9*	21*	12
LMMC	Colon	7	43	36(M ₁)
LMMC	Colon	20	56	36
LMMC	Próstata	7	91	84
LMMC	Pulmón (M ₁)	28	33	5

* Pacientes aún vivos

secuencia de las infecciones derivadas del SIDA que presenta y otro continúa severamente enfermo con adenocarcinoma pulmonar.

Comentario

La presentación de carcinomas sólidos en pacientes afectados de hemopatías malignas no es una circunstancia insólita. Desde hace años se sabe el incremento de incidencia de cánceres de piel y de tubo digestivo en enfermos con leucemia linfática crónica y que se imputa al déficit inmunológico con que cursa esta enfermedad.¹ También es un hecho admitido la mayor frecuencia de carcinomas en la enfermedad de Hodgkin que ha sido tratada con alquilantes y/o radioterapia.²

La asociación de síndrome mielodisplásico y carcinoma es de observación mucho más reciente. Fuimos nosotros mismos los primeros en llamar la atención sobre la realidad y posible significado de tal asociación,^{3, 4} que ha sido cuestionada,⁵ sobre la base de estudios estadísticos que la atribuyen a la lógica mayor incidencia de neoplasias en pacientes que, como los mielodisplásicos, son a menudo de edad avanzada. En un trabajo aún más reciente, Rovira y col.⁶ demuestran, en cambio, que se trata de una coincidencia estadísticamente significativa, por lo menos en el caso de la leucemia mielomonocítica crónica.

Al poder seguir más de 150 síndromes mielodisplásicos y observar una tras otra la presentación de tantas neoplasias sólidas asociadas, hemos llegado al convencimiento, por encima incluso de valoraciones estadísticas indiscutiblemente respetables, pero frías y desprovistas además de sentido clínico, de que la asociación no es en absoluto fortuita. Porque la incidencia llega a ser tan llamativa que este mismo sentido clínico obliga inapelablemente a indagar sobre la posible existencia de una neoplasia acompañante, tan pronto se evidencie la presencia de un síndrome mielodisplásico. Por otra parte, entre los 22 casos, sólo uno manifestó el síndrome mielodisplásico con una anticipación ex-

cesivamente prolongada como para relacionarlo con la neoplasia sólida. En los restantes 21, el síndrome mielodisplásico siempre se presentó acompañado o siguiendo al diagnóstico de la neoplasia, como expresión bien verosímil de una muy posible reacción mielopática a la presencia de la neoplasia y dentro del más ortodoxo esquema del concepto de síndrome paraneoplásico. Desde el punto de vista clínico es extraordinariamente llamativo que en más de la mitad de los casos el diagnóstico haya sido prácticamente simultáneo lo que a nuestro modo de ver confiere aún más valor a la asociación. No deja de ser en efecto remarcable que, habiéndose presentado el paciente con un cuadro preferentemente hematológico, se evidencie concomitantemente con significativa frecuencia una neoplasia activa a menudo relativamente avanzada, o que, habiéndose evidenciado ésta previamente, se demuestra la simultánea presencia de una mielodisplasia indiscutible, que en el caso de la leucemia mielomonocítica crónica ha cursado incluso en cinco casos con esplenomegalia.

La mielopatía llega a adquirir tanta consistencia y autonomía que puede llegar a responsabilizarse directamente de la muerte del paciente, como ocurrió en 4 de nuestros casos que evolucionaron a leucemia aguda. En otros casos es la neoplasia la que agrava definitivamente al paciente, mientras la mielodisplasia conserva la plenitud de sus características.

Ya en 1964 Farreras-Valentí y col. refirieron la llamativa asociación de anemia refractaria sideroblástica y neoplasia.⁷ Años después y en 1970⁸ fue también nuestro grupo el que insistió sobre la misma asociación. Posteriormente y hasta 1984³ nadie, que sepamos volvió a subrayar la coincidencia, hasta que nosotros mismos, al centrarnos en el estudio de las anemias refractarias adquiridas, fuimos constatando que los carcinomas sólidos iban incidiendo con sospechosa frecuencia en cada una de sus distintas variedades. El tema ha merecido también la atención de otros autores y está siendo tratado actualmente en la literatura.^{10, 6}

La consideración de que los síndromes mielodisplásicos pueden ser la expresión paraneoplásica de un carcinoma sólido posee interés clínico y obliga a indagar por su posible presencia ante todo paciente afecto de síndrome mielodisplásico.

Bibliografía

1. Greene MH, Hoover RN, Fraumeni Jr JF. Subsequent cancer in patients with chronic lymphocytic leukaemia. A possible immunologic mechanism. *J. Natl. Cancer Inst.* 1978; 61: 337-340.
2. Tucker MA, Coleman CN, Cox RS, Varghese A, Rosenberg SA. Risk of second cancers after treatment for Hodgkin's disease. *New Engl. J. Med.* 1988; 318: 76-81.
3. Sans-Sabrafen J, Buxó J, Woessner S, Florensa L, Lafuente R, Pardo-Peret P, Pedro C y Rodríguez-Ferrera JC. Anemia refractaria adquirida y neoplasia. Estudio de 11 casos. *Med. Clin.* 1984; 83: 489-491.
4. Sans-Sabrafen J, Woessner S, Besses C, Lafuente R, Florensa L, Buxó J. Association of chronic myelomonocytic leukaemia and carcinoma. A possible paraneoplastic myelodysplasia. *Am. J. Hematol.* 1986; 22: 109-110.
5. Stark AN, Scott CS, Roberts BE. Coexistent lymphoid or plasma cell neoplasms. *Br. J. Haematol.* 1987; 65: 376-377.
6. Rovira M, Cervantes F, Lozano M, Ribera JM, Revertes JC, Rozman C. Leucemia mielomonocítica crónica y neoplasias sólidas. ¿Asociación causal o fortuita? *Sangre* 1989; 34 (a): 207-209.
7. Farreras-Valentí P, Rozman C, Woessner S. Anémies réfractaires sidéroblastiques préneoplasiques. *Nov. Rev. Fr. Hématol.* 1964; 4: 519-522.
8. Pardo Peret P, Sans-Sabrafen J, Domingo J, Woessner S, García San Miguel J. Anemia sideroblástica refractaria preneoplásica. Presentación de dos casos. *Med. Clin.* 1970; 54: 103-106.
9. Sans-Sabrafen J, Buxó Costa J, Woessner S, Florensa L, Lafuente R, Pardo Peret P, Pedro Olivé C, Rodríguez Ferreras JC, Martín E, Salinas R, Zaragoza J, Antón I. Síndrome mielodisplásico. Estudio Clínico de 124 casos y revisión de la literatura. *Med. Clin.* 1988; 91: 481-487.
10. Perdíguer A, Giraldo MP, Cortés MT, Rubio Félix O, Giral M. Síndromes mielodisplásicos asociados a neoplasia distinta de leucosis aguda: análisis de 22 casos. *Sangre* 1987; 32: 194-201.