

Mesotelioma y aplasia pura de serie roja

Luis Maldonado Noriega,* Raúl Barrera Rodríguez,** Patricia Román Perdomo,*
Renata Báez Saldaña, María Eugenia Vázquez Manríquez

RESUMEN

La aplasia pura de serie roja (APSR) es un síndrome clínico definido por la disminución de precursores eritroides maduros. Los pacientes con esta enfermedad presentan reticulopenia pero su cuenta de plaquetas y granulocitos es normal. La patofisiología es heterogénea y puede ser congénita o adquirida. En su forma secundaria, se encuentra asociada con distintos tipos de tumores como los timomas, las leucemias y los linfomas. El interés del caso que presentamos es la presencia de una aplasia pura de serie roja en un paciente con un mesotelioma. El tratamiento utilizado para esta aplasia consistió en el uso de prednisona y eritropoyetina recombinante humana. Ninguno de los tratamientos utilizados mejoró la anemia, por lo que el paciente fue mantenido a base de transfusiones periódicas. Por otra parte, el mesotelioma es una neoplasia muy agresiva con una vida media de tan solo dos a ocho meses. El paciente presentó una sobrevida de 18 meses y un estado físico aceptable.

Palabras clave: Anemia pura de serie roja, mesotelioma, cáncer, eritropoyesis, inmunosupresores.

El desarrollo de anemia en pacientes con cáncer puede ser un fenómeno multifactorial que involucra varios factores, entre ellos: falla en la eritropoyesis, disminución de la vida media eritrocitaria, infiltración de médula ósea. La aplasia pura de serie roja es una anemia caracterizada por una disminución específica del tejido eritroide. Muchos nombres han sido utilizados para esta enfermedad hematológica, como hipoplasia eritroblástica, eritroblastopenia, hipoplasia eritroide o agenesia eritroide. La producción insuficiente o nula de los elementos celulares de la sangre puede ocurrir en forma específica para cada uno. Los pacientes con aplasia pura de serie roja se caracterizan por presentar anemia y reticulocitopenia en

ABSTRACT

Pure red cell aplasia (PRCA) is clinical syndrome defined by the decrease of mature erythroid precursors. The patients with this disease have low reticulocyte count but normal platelet and granulocyte counts. The pathophysiology of the PRCA is heterogeneous and it can be congenital or acquired. In the last case, it has been associated with different types of tumors like thymoma, leukemia and lymphoma. The goal of the case we are presenting is a patient with PRCA and malignant mesothelioma. The treatment used for the PRCA was throughout the use of prednisone and recombinant human erythropoietin. However, there was not response to these treatments and therefore the patient was maintained by continuous red cell blood transfusions. On the other hand, the malignant mesothelioma is an aggressive neoplasm with high mortality with a median survival of 2 to 8 months. In our patient the survival was of 18 months with an acceptable physical condition.

Key words. Pure red cell aplasia, malignant mesothelioma, cancer, erythropoiesis, immunosuppressors.

sangre periférica; en médula ósea se observa una disminución de la actividad eritroblástica, con plaquetas y leucocitos normales.

Para su estudio, la aplasia pura de serie roja se ha dividido en dos grandes grupos: congénita y secundaria. En la primera, representada por la anemia de Diamond-Blackfan (DBA), se presenta como una enfermedad congénita que requiere una terapia sustitutiva de por vida. Se caracteriza porque en el 10% de los casos hay más de un miembro afectado en la familia. Varios reportes sugieren consanguinidad (autosómica dominante o recesiva), lo que sugiere una heterogeneidad genética. Su origen es aún desconocido, se han estudiado varios factores de crecimiento eritroide como la eritropoyetina (Epo), su receptor, interleucina 3, interleucina 9 y el factor de células tronco (SCF).^{1,2} La aplasia pura de serie roja adquirida, frecuentemente está asociada a enfermedades autoinmunes: artritis reumatoide,^{3,4} lupus eritematoso sistémico,^{5,6} procesos virales como hepati-

* Banco de Sangre y Hematología, Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias (INER). México.

** Departamento de Bioquímica, INER.

Fecha de recepción 24/09/99. Fecha de aceptación 30/12/99.

tis,⁷ mononucleosis⁸ e infecciones con parvovirus B19⁹ y a enfermedad neoplásica, primordialmente del tipo de timoma,^{10,11} linfoma,¹²⁻¹³ leucemia linfocítica crónica,¹⁴⁻¹⁵ leucemia linfocítica de células grandes,^{16,17} linfoma no-Hodgkin,¹⁸ leucemia linfoblástica aguda¹⁹ y leucemia mielocítica crónica.²⁰ En algunos de estos estudios, el origen de la aplasia pura de serie roja se debe a la presencia de anticuerpos citotóxicos contra células eritroides de médula ósea o contra eritropoyetina,²¹⁻²³ mientras que en otros parece asociarse con células T reactivas que *in vitro* son capaces de suprimir la eritropoyesis.²⁴⁻²⁶

Hasta la fecha no existe un tratamiento óptimo para la aplasia pura de serie roja. Sin embargo, las respuestas observadas a eritropoyetina en leucemia linfocítica crónica, linfoma no-Hodgkin y mieloma múltiple han sido pobres,²⁷ mientras que el uso de hormonas esteroides como la prednisona parecen dar mejores buenos resultados. Cuando está asociada a un timoma, la timomectomía mejora la anemia.²⁸ La relevancia del presente caso es la asociación de un mesotelioma con aplasia pura de serie roja, la cual fue insensible al tratamiento con eritropoyetina e inmunosupresores.

PRESENTACIÓN DEL CASO

Paciente masculino de 63 años de edad, de oficio torero, ingresó al hospital por dolor torácico, disnea y pérdida de peso. Dentro de los antecedentes de importancia se encontró un tabaquismo positivo de 40 paquetes por año. Su padecimiento inició un mes antes de ingresar en nuestra institución con dolor torácico derecho opresivo en cara anterior, con irradiación a la cara posterior. La intensidad del mismo aumentó con la tos y el movimiento respiratorio.

Presentó tos con expectoración blanca, disnea progresiva de grandes a medianos esfuerzos, pérdida de peso de 10 kg, hiporexia, debilidad y palidez generalizada. Desde el punto de vista clínico, el paciente presentó palidez generalizada, fundamentalmente en las mucosas orales, las conjuntivas y el lecho ungüal, mientras que la piel se encontraba seca y fría. El examen del aparato cardiovascular evidenció taquicardia sinusal con soplo holosistólico plurifocal anorgánico, que desaparecía con la maniobra de Ribero Caraballo. Las afecciones al sistema nervioso central fueron primordialmente mareos, irritabilidad y falta de concentración; en tanto que las del aparato digestivo consistieron en anorexia, lengua lisa y constipación.

Estudios radiográficos: Se documentó una opacidad homogénea pericárdica derecha ocasionada por

un derrame pleural que borró el perfil derecho del corazón, el ángulo cardiofrénico y costofrénico. Esta opacidad presentó lobulaciones en su borde superior. El resto de los campos pulmonares mostraron un discreto reforzamiento de la trama vascular, sin apreciar ensanchamiento del mediastino superior (*Figura 1*). La tomografía computada de tórax evidenció una masa en pulmón derecho con derrame pleural, ganglios mediastinales crecidos, disminución de la luz del bronquio principal derecho. La fibrobroncoscopia mostró compresión extrínseca sobre el bronquio principal derecho en cara posterior, con disminución de la luz en un 60% sin lesiones intrabronquiales. La centellografía hepatoesplénica y rastreo óseo fueron normales.

Hallazgos quirúrgicos: Se practicó toracotomía y se encontró el pulmón derecho colapsado, con superficie antracótica y una masa entre el diafragma y la cara inferior del lóbulo inferior derecho de aproximadamente 10 x 15 cm, de superficie lobulada y vas-

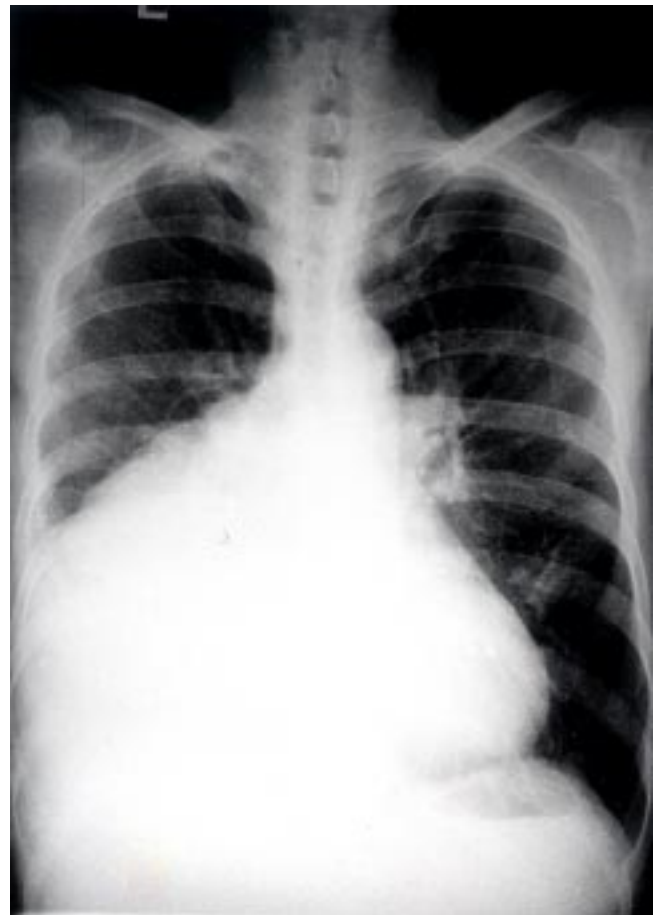


Figura 1. La imagen de telerradiografía de tórax muestra un derrame pleural de predominio derecho y una opacidad anterior pericárdica derecha anterior.

cularizada, adherida a pericardio. Se tomaron biopsias en diferentes sitios.

Estudios de patología: El análisis del líquido pleural mostró exudado serohemático con predominio de linfocitos (94%), polimorfonucleares (6%). Con los tejidos biopsiados se documentó hiperplasia atípica de células mesoteliales y que la pleura estaba sustituida por células fusiformes con numerosas mitosis atípicas (*Figura 2*). Estudios de inmunohistoquímica muestra-

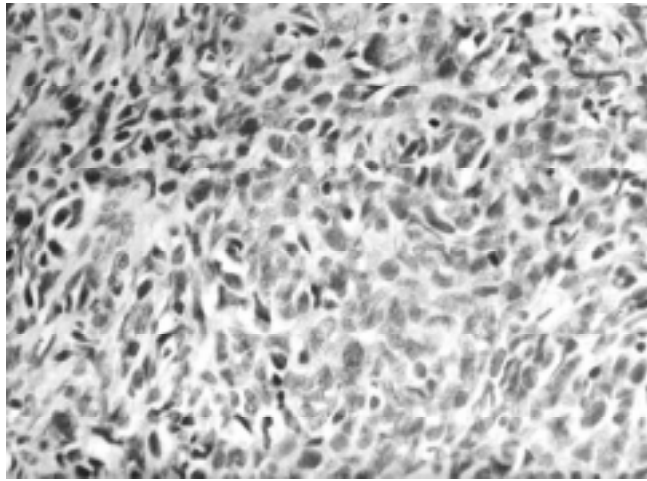


Figura 2. Tejido de biopsia obtenido por toracocentesis teñido con hematoxilina/eosina. En la microfotografía se observan células fusiformes con citoplasma poco definido, núcleos pleomórficos y numerosas mitosis atípicas. Esta imagen fue identificada como un mesotelioma maligno tipo sarcomatoide (400 X).

Cuadro I. Principales valores hematológicos observados durante la primera fase del seguimiento.

Días	Hb (g/dL)	Hto (%)	VCM (fL)	HCM (pg)	Retic (%)	Plaq (mm ³)
1	2.8	8	95	34	0.6	181
2	6.2	17	93	32	0.2	156
32	3.0	8	90	32	0.4	316
51	10.4	28	89	32	0.2	425
67	8.3	23	88	30	0.2	390
70	4.6	13	84	29	0.3	305
71	6.7	17	85	32	0.2	306
126	8.1	24	87	29	0.2	284
140	8.9	24	86	31	0.2	326
154	7.1	20	86	30	0.3	235
175	6.1	17	84	30	0.2	327
178	5.6	16.3	84.9	29	0.1	320

Abreviaturas: Hb = Hemoglobina. Hto = Hematócrito.

VCM = Volumen corpuscular medio. HCM = Hemoglobina corpuscular media. Retic = Reticulocitos. Plaq = Plaquetas.

ron que estas células tumorales fueron positivas para: vimentina, AE3, AE1. El diagnóstico fue de un mesotelioma maligno tipo sarcomatoide.

Valoración hematológica: A su ingreso mostró una citometría hemática con hemoglobina de 2.8 g/dL, hematócrito de 8%, con anemia de tipo normocítica normocrómica (volumen corpuscular medio = 95.6 fL y hemoglobina corpuscular media = 94.1 pg). Los distintos valores hematológicos observados durante el tratamiento del paciente se presentan en el *cuadro I*. Como puede observarse, los leucocitos y las plaquetas no presentaron alteraciones cuantitativas, mientras que los valores del hematócrito y la hemoglobina sólo pudieron ser mantenidos cercanos a valores normales mediante transfusión sanguínea continua (*Figura 3*). El estudio de la médula ósea mostró una celularidad prácticamente normal respecto a edad y sexo, con conservación de las series mieloide y megacariocítica, pero con un gran compromiso de la serie eritroide (*Figura 4*). La disminución eritrocitaria en médula ósea y la eritrocitopenia en sangre periférica, caracterizada por un síndrome anémico, sustentaron el diagnóstico de aplasia pura de serie roja.

DISCUSIÓN

En este reporte, se presenta por primera vez la presencia de una aplasia pura de serie roja y un mesotelioma.

En nuestro paciente, los mecanismos de producción de la anemia fueron difíciles de encontrar. Al momento de su ingreso hospitalario, el paciente cursó con una anemia grado IV, por lo que se aplicó terapia substitutiva de concentrados eritrocitarios

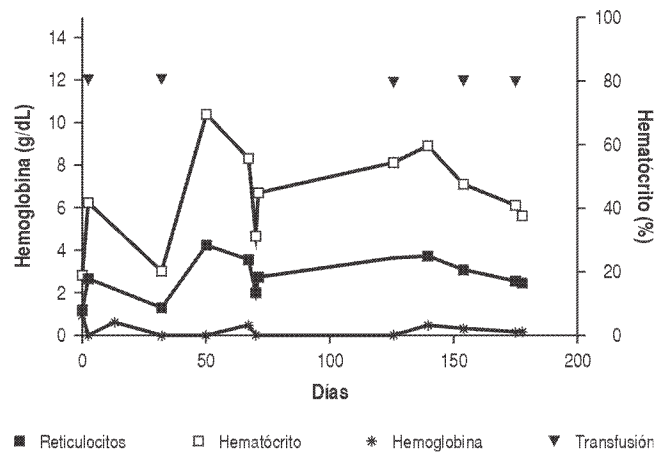


Figura 3. Se muestran los principales valores hematológicos del paciente obtenidos a través del tiempo del estudio.

desleucocitados. Después de la primera transfusión, los niveles de hemoglobina y hematócrito se normalizaron y mantuvieron estables durante el tiempo de la vida media eritrocitaria, sin llegar a valores normales. Sin embargo, la persistencia de la aplasia pura de serie roja mantuvo al paciente con transfusiones constantes.

Debido a que muchos enfermos con aplasia pura de serie roja responden a corticosteroides, se empleó una terapia con inmunosupresores. En nuestro paciente utilizamos prednisona (Meticorten, Shering-Plough) a dosis de 100 mg/m² de superficie corporal por vía oral. No obstante, dos semanas después del inicio del tratamiento, el paciente desarrolló hemorragia gástrica, lo cual repercutió en los niveles de hemoglobina y hematócrito, por lo que el inmunosupresor fue suprimido definitivamente.

Con la finalidad de excluir la posibilidad de que existieran anticuerpos antieritropoyetina que estuvieran inhibiendo la actividad de la hormona, se aplicó eritropoyetina recombinante humana (r-HuEpo 4000 UI; Shering-Plough) en días alternados con dosis de 100 U/kg, en un total de 7000 U vía subcutánea por dosis, durante 12 días. Después de este tratamiento, tampoco se observó normalización de los valores hematológicos.

Debido a la baja respuesta a quimioterapia que muestran los mesoteliomas³⁰ y a la gran masa tumoral que presentaba el paciente, se decidió no aplicar tratamiento antineoplásico. Así, el enfermo fue mantenido con transfusiones sanguíneas hasta que falleció fuera del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias.

El entendimiento de las manifestaciones del cáncer se ha incrementado en los últimos años. Los síndromes endocrinos parecen ser causados por un aumento en la producción de factores de crecimiento u hormonas producidos por las células tumorales, los cuales ejercen una función a través de mecanismos autocrinos o paracrinos. En algunos enfermos con cáncer se ha demostrado la presencia de inhibidores séricos de la eritropoyesis. Se trata de una inmunoglobulina (IgG) contra eritroblastos que inhiben la diferenciación de las células eritroides tempranas y/o que reconocen la eritropoyetina.

En algunos pacientes, la evaluación diagnóstica de una anemia resulta en el descubrimiento de una neoplasia oculta.

La mayoría de los pacientes con mesotelioma tienen una supervivencia de dos a ocho meses; algunos llegan a sobrevivir varios años.²⁹ En nuestro caso, a pesar de tener un mesotelioma en estadio T4, presentó una evolución de más de 10 meses y durante

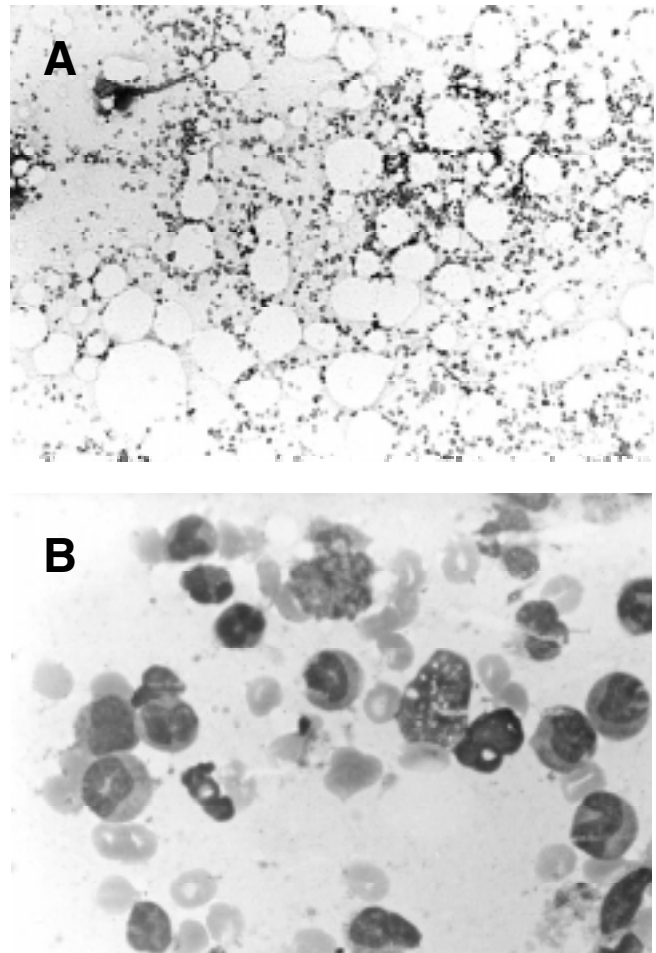


Figura 4. A: La médula ósea mostró una celularidad prácticamente normal con conservación de las series mieloides y megacariocíticas, pero con un gran compromiso de la serie eritroide (100X). **B:** se aprecia una conservación de la serie mieloide, linfóide y ausencia de proeritroblastos (1000X).

este periodo no se observó un aumento significativo de la masa tumoral. El último mes de seguimiento, se documentó la formación de un segundo derrame pleural; sin embargo, una toracocentesis mejoró una vez más su condición física. El paciente presentó una supervivencia de 18 meses, con una condición física estable y un ECOG de 0 a 1.

Desafortunadamente, no fue posible identificar el origen de la aplasia pura de serie roja, por lo que desconocemos si existió una relación directa entre esta enfermedad hematológica y el mesotelioma. Finalmente, a partir de células tumorales obtenidas del derrame pleural, se estableció una línea celular, con la cual se tiene contemplado realizar varios estudios *in vitro* para determinar la existencia de factores de secreción producidos por el tumor que pudieran explicar el origen de la enfermedad hematológica.

BIBLIOGRAFÍA

1. Dianzani I, Garelli E, Crescenzo N, Timeus F, Mori PG, Varotto S et al. Diamond-Blackfan anemia: Expansion of erythroid progenitors in vitro by IL-9, but exclusion of a significant pathogenic role for the IL-9 gene and the hematopoietic gene cluster on chromosome 5q. *Exp Hematol* 1997; 25: 1270-1277.
2. Dianzani I, Garelli E, Ramenghi U. Diamond-Blackfan anemia: a congenital defect in erythropoiesis. *Haematologica* 1996; 81: 560-572
3. Dessypris EN, Baer MR, Sergent JS, Krantz SB. Rheumatoid arthritis and pure red cell aplasia. *Ann Intern Med* 1984; 100: 202-206.
4. Rodrigues JF, Harth M, Barr RM. Pure red cell aplasia in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1988; 15: 1159-1161.
5. Dainiak N, Hardin J, Floyd V, Callahan M, Hoffman R. Humoral suppression of erythropoiesis in systemic lupus erythematosus (SLE) and rheumatoid arthritis. *Am J Med* 1980; 69: 537-544.
6. Cassileth PA, Myers AR. Erythroid aplasia in systemic lupus erythematosus. *Am J Med* 1973; 55: 706-710.
7. Wilson HA, McLaren GD, Dworken HJ, Tebbi K. Transient pure red-cell aplasia: Cell-mediated suppression of erythropoiesis associated with hepatitis. *Ann Int Med* 1980; 92: 196-198.
8. Purtilo DT, Zelkowitz L, Harada S, Brooks CD, Bechtold T, Lipscomb H et al. Delayed onset of infectious mononucleosis associated with acquired agammaglobulinemia and red cell aplasia. *Ann Int Med* 1984; 101: 180-186.
9. Frickhofen N, Chen ZJ, Young NS, Cohen BJ, Heimpel H, Abkowitz JL. Parvovirus B19 as a cause of acquired chronic pure red cell aplasia. *Br J Haematol* 1994; 87: 818.
10. Wong KF, Chau KF, Chan JKC, Chu YC, Li CS. Pure red cell aplasia associated with thymic lymphoid hyperplasia and secondary erythropoietin resistance. *Am J Clin Pathol* 1995; 103: 346-347.
11. Morgenthaler TI, Brown LR, Colby TV, Harper CM Jr, Coles DT. Thymoma. *Mayo Clin Proc* 1993; 68: 1110-1123.
12. Carloss HW, Saab GA, Tavassoli M. Pure red cell aplasia and lymphoma. *JAMA* 1979; 242: 67-68 .
13. Alter R, Joshi SS, Verdirame JD, Weisenburger DD. Pure red cell aplasia associated with B cell lymphoma: Demonstration of bone marrow colony inhibition by serum immunoglobulin. *Leuk Res* 1990; 14: 279-286.
14. Mangan KF, Chikkappa G, Farley PC. T gamma (Tg) cells suppress growth of erythroid colony-forming units in vitro in the pure red cell aplasia of B-cell chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Invest* 1982; 70: 1148-1156.
15. Chikkappa G, Zarrabi MH, Tsan M-F. Pure red-cell aplasia in patients with chronic lymphocytic leukemia. *Medicine* 1986; 65: 339-351.
16. Loughran TP Jr. Clonal diseases of large granular lymphocytes. *Blood* 1993; 82: 1-14.
17. Kwong YL, Wong KF, Chan LC, Liang RHS, Chan JKC, Lin CK, Chan TK. Large granular lymphocyte leukemia: A study of nine cases in a Chinese population. *Am J Clin Pathol* 1995; 103: 76-81.
18. Morgan E, Pang KM, Goldwasser E. Hodgkin Disease and red cell aplasia. *Am J Hematol* 1978; 5: 71-75.
19. Sallan SE, Buchanan GR. Selective erythroid aplasia during therapy for acute lymphoblastic leukemia. *Pediatrics* 1977; 59: 895-898 .
20. Kitahara M. Pure RBC aplasia associated with chronic granulocytic leukemia. *JAMA* 1978; 240: 376.
21. Takahashi M, Nikkuni K, Tanaka I, Furukawa T, Moriyama Y, Shibata A et al. Serum erythropoietic inhibitors in patients with pure red cell aplasia. *Ann Hematol* 1991; 63: 9-14.
22. Peschle C, Marmont AM, Marone G, Genovese A, Sasso GF, Condorelli M. Pure red cell aplasia: Studies on an IgG serum inhibitor neutralizing erythropoietin. *Br J Hematol* 1975; 30: 411-417.
23. Nagasawa T, Abe T, Nakagawa T. Pure red cell aplasia and hypogammaglobulinemia associated with Tr-cell chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 1981; 57: 1025-1031.
24. Morgan KF, Volkin R, Winkelstein A. Autoreactive erythroid progenitor-T suppressor cells in the pure de cell aplasia associated with thymoma and panhypogammaglobulinemia. *Am J Hematol* 1986; 23: 167-173.
25. Levitt LJ, Reyes GR, Moonka DK, Bensch K, Miller RA, Engleman EG. Human T cell leukemia virus-I-associated T-suppressor cell inhibition of erythropoiesis in a patient with pure red cell aplasia and chronic T-lymphoproliferative disease. *J Clin Invest* 1988; 81: 538-548.
26. Reid TJ III, Mullaney M, Burrell LM, Redmond J III, Mangan KF. Pure red cell aplasia after chemotherapy for Hodgkin's lymphoma: In vitro evidence for T cell mediated suppression of erythropoiesis and response to sequential cyclosporin and erythropoietin. *Am J Hematol* 1994; 46: 48-53.
27. Charles RJ, Sabo KM, Kidd PG, Abkowitz JL. The pathology of pure red cell aplasia: Implications for therapy. *Blood* 1996; 87: 4831-4838.
28. Mazaoka A, Hashimoto T, Shibata K, Yamakawa Y, Nacamae K, Izuka M. Thymomas associated with pure red cell aplasia, histologic and follow-up studies. *Cancer* 1989; 64:1872-1878
29. Baas P, Schouwink H, Zoetmulder FAN. Malignant pleural mesothelioma. *Ann Oncol* 1998; 9:139-149.
30. Boutin C, Schlessler M, Frenay C, Astoul Ph. Malignant pleural mesothelioma. *Eur Resp J* 1998; 12: 972-981.

Dirección para correspondencia:

Dr. Raúl Barrera Rodríguez
 Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias
 Departamento de Bioquímica
 Calz. Tlalpan 4502,
 Col. Sección XVI
 14080 México, D.F.
 Tel: (525) 665 00 43
 Fax: (525) 665 46 23
 E-mail: barrerarr@hotmail.com

