



Revista Mexicana de
UROLOGIA
ÓRGANO OFICIAL DE DIFUSIÓN DE LA SOCIEDAD MEXICANA DE UROLOGÍA



CASO CLÍNICO

Anemia hemolítica como síndrome paraneoplásico en carcinoma de células renales

E. L. Muñoz-Ibarra*, F. García-Salcido, S. Ahumada-Tamayo, J. A. Martínez, A. Urdiales-Ortiz, G. Fernández-Noyola, A. Camacho-Castro, G. Garza-Saez, V. Osornio-Sánchez, E. Mayorga-Gómez, I. Uberetagoiyena-Tello de Meneses, A. M. Palmeros-Rodríguez, V. Cornejo-Dávila, J. Morales-Montor, M. Cantellano-Orozco, C. Martínez-Arroyo y C. Pacheco-Gahbler

División de Urología, Hospital General "Dr. Manuel Gea González", México D.F., México

PALABRAS CLAVE

Anemia hemolítica;
Síndrome
paraneoplásico;
Carcinoma renal de
células claras;
México.

Resumen Los procesos tumorales pueden mostrar su primera manifestación con sintomatología inespecífica no originada por invasión local o metástasis, denominado tipo paraneoplásico, que puede aparecer incluso años antes de los síntomas habituales del tumor. Este tipo de manifestaciones iniciales pueden ser la clave del descubrimiento de una neoplasia oculta. El carcinoma de células renales puede causar varios signos y síntomas de un síndrome paraneoplásico, abarcando desde síntomas constitucionales (fiebre, pérdida de peso), hasta trastornos bioquímicos, metabólicos y hematológicos, por lo que este tumor llegó a ser denominado "el gran enmascarado de la medicina", dada su capacidad de afectar casi todos los órganos y sistemas. Se ha estimado que aproximadamente un tercio de los pacientes afectados, muestra signos y síntomas de síndrome paraneoplásico.

El objetivo del presente artículo es demostrar que los cambios hematológicos sugerentes de anemia hemolítica, pueden ser la primera manifestación de un síndrome paraneoplásico asociado a tumor renal.

La aparición de alteraciones hematológicas sugerentes de anemia hemolítica puede ser la única y primera manifestación de un carcinoma renal, debe sospecharse la existencia de una neoplasia oculta en los pacientes con estas alteraciones hematológicas. El diagnóstico de anemia hemolítica como síndrome paraneoplásico se debe alcanzar por exclusión, descartando otras causas como alteraciones primarias hematológicas, metástasis o procesos vasculares.

* Autor para correspondencia: Calzada de Tlalpan N° 4800, Colonia Sección XVI, Delegación Tlalpan, C.P. 14080, México D.F., México. Teléfono: 4000 3044, ext. 3298. Correo electrónico: spookii1822@hotmail.com (E. L. Muñoz-Ibarra).

KEYWORDS

Hemolytic anemia;
Paraneoplastic
syndrome; Clear cell
renal cell carcinoma;
Mexico.

Hemolytic anemia as paraneoplastic syndrome in renal cell carcinoma

Abstract Tumor processes can first manifest with nonspecific symptomatology not caused by local invasion or metastasis. This is referred to as paraneoplastic, and can appear years before the typical tumor symptoms. These types of initial manifestations can be key to the discovery of an occult tumor. Renal cell carcinoma can cause various signs and symptoms of a paraneoplastic syndrome, ranging from constitutional symptoms (fever, weight loss) to biochemical, metabolic, and hematologic disorders. For these reasons this tumor became known as “the great masquerader in medicine”, given its capacity to affect almost all organs and systems. It has been estimated that approximately one third of affected patients show signs and symptoms of paraneoplastic syndrome.

The aim of the present article was to show that the hematologic changes suggestive of hemolytic anemia can be the first manifestation of a paraneoplastic syndrome associated with renal tumor.

The appearance of hematologic alterations suggestive of hemolytic anemia can be the first and only manifestation of renal carcinoma, and an occult tumor should be suspected in patients with such alterations. The diagnosis of hemolytic anemia as paraneoplastic syndrome should be made by exclusion, after ruling out other causes such as primary hematologic alterations, metastasis, or vascular processes.

Introducción

Los procesos tumorales pueden mostrar su primera manifestación con alteraciones inespecíficas no originadas por invasión local ni por metástasis, sino por los denominados síndromes paraneoplásicos, que puede aparecer mucho tiempo antes de los síntomas habituales del tumor. Estas manifestaciones iniciales pueden ser la clave del descubrimiento de una neoplasia oculta¹.

El cáncer de células renales el tumor sólido renal más frecuente en los adultos. Representa el 2.3% de todos los tumores malignos; es más frecuente en hombres que en mujeres (3:1), sobre todo entre los 50 y 70 años, siendo la edad promedio de 65 años².

Casi todos los tumores primarios pueden causar con síndromes paraneoplásicos, siendo los más frecuentes el cáncer de pulmón de células pequeñas, el de mama, los ginecológicos y los linfomas. En lo que respecta al carcinoma de células renales, se ha estimado que aproximadamente un tercio de los pacientes afectados muestran signos y síntomas de síndrome paraneoplásico, abarcando desde síntomas constitucionales (fiebre, pérdida de peso), hasta trastornos específicos como metabólicos, hematológicos y bioquímicos³.

Este cáncer puede incrementar la secreción de algunas hormonas producidas por el riñón, lo cual ocasiona los llamados síndromes paraneoplásicos, tales como: hipercalcemia, por hiperparatiroidismo ectópico (aumento de la PTH); policitemia (aumento de glóbulos rojos), por aumento de la secreción de eritropoyetina; hipertensión arterial, por liberación de renina o compresión de la arteria renal; síndrome de Cushing, por secreción ectópica de ACTH; galactorrea, por secreción ectópica de prolactina; ginecomastia, por secreción ectópica de gonadotropina.

El diagnóstico de los síndromes paraneoplásicos se debe alcanzar descartando metástasis, infecciones, procesos metabólicos y alteraciones vasculares⁴.

El tratamiento de los síndromes paraneoplásicos está enfocado a la propia enfermedad que los origina, el tumor. En ciertas ocasiones, en las cuales la enfermedad de base no puede ser tratada, los síntomas y complicaciones causados por el síndrome paraneoplásico deben ser tratados. Dicha sintomatología puede ser mucho más importante, que la ocasionada por el tumor primario^{5,6}.

Los síndromes paraneoplásicos suelen regresar cuando la enfermedad de base es controlada; pero en ciertas ocasiones su evolución suele ser independiente a la del tumor primario⁷.

Presentación del caso

Femenina de 71 años de edad, diabética, hipertensa con adecuado control. Inició 6 meses previos con fatiga, marcha lenta, hiporexia, fiebre intermitente, dificultad respiratoria, así como ictericia generalizada un mes previo de manera súbita. En la exploración física, se encontraron la piel y escleras ictéricas, cardiopulmonar normal, abdomen blando y depresible, con peristalsis presente, ambos riñones no palpables, Giordano izquierdo negativo. Biometría hemática con leucocitos 3.7, neutrófilos 2.10, linfocitos 1.60, hemoglobina 6.7, hematocrito 19%, plaquetas de 70,000; bilirrubina directa (BD) 0.62, bilirrubina indirecta (BI) 2.11, bilirrubina total (BT) 2.73, deshidrogenasa láctica (DHL) 91. Se realizó la transfusión de 2 paquetes globulares, se inició antibioticoterapia con levofloxacino presentando elevación de la hemoglobina a 7.2 g, con leucocitos 4.1, neutrófilos 2.3, linfocitos 1.8, hematocrito 22% y plaquetopenia 66,000, presentando también elevación de las enzimas hepáticas. Se valoró por el Servicio de Hematología, quienes realizaron frotis de sangre presentando macrocitosis, basofilia y trombocitopenia. La DHL persistió elevada, BI 2.3, Coombs directo positivo con dilución 1:16 y haptoglobina de 26 mg/dL. Durante su estancia presentó dolor abdominal difuso, realizándose tomografía axial computarizada (TAC) de abdomen,

donde se observó un tumor renal izquierdo de 6 cm dependiente del polo superior, con áreas de necrosis en la fase simple, con 6 UH reforzando a 40 UH, sin involucro vascular. Se mejoraron sus condiciones hematológicas transfundiéndose 4 paquetes globulares, y se realizó nefrectomía radical izquierda sin complicaciones, mejorando parámetros hematológicos 3 días posteriores al procedimiento quirúrgico, hemoglobina 9.9 g, hematocrito 29%, leucocitos 6.6, linfocitos 0.56, plaquetas 98,000. Último control realizado 3 meses posteriores con hemoglobina 12.1 g, hematocrito 43%, leucocitos 5.3, neutrófilos 4.4, linfocitos 0.60, plaquetas 130,000.

Reporte histopatológico: Carcinoma de células claras bien diferenciado, Fuhrman I, de 4 x 3.5 cm, localizado en polo renal superior confinado dentro del parénquima renal, T1aN0M0.

Discusión

Los procesos tumores pueden mostrarse inicialmente con alteraciones hematológicas, debido a liberación de sustancias propias del tumor, metástasis o presentándose como síndrome paraneoplásico. Existen pocos casos en la literatura médica, sobre alteraciones hematológicas asociadas a metástasis de tumores renales. En este caso, la afectación hematológica del paciente no fue debida a metástasis, sino a un síndrome paraneoplásico, ya que la primera manifestación encontrada fue trombocitopenia con ictericia secundaria a hemólisis².

Los síndromes paraneoplásicos consisten en la afectación de órganos o tejidos alejados del tumor primario o a sus metástasis, y pueden afectar a la mayoría de los órganos y tejidos del organismo. La mayoría de los cuadros se producen por mecanismos inmunológicos que producen una degeneración autoinmune a nivel hematológico. Al igual que en el caso presentado, cuando aparece el síndrome paraneoplásico el tumor puede ser aún asintomático, y las alteraciones hematológicas pueden preceder al diagnóstico del tumor, hasta el punto que éstas ocasionen signos o síntomas clínicos (ictericia, astenia, adinamia), lo que lleva al paciente a consultar, y puede constituir la clave para el diagnóstico del tumor oculto^{8,9}.

Casi todos los tumores primarios pueden ocasionar síndromes paraneoplásicos, siendo el más frecuente el cáncer pulmonar de células pequeñas. En lo que respecta al carcinoma de células renales, se ha estimado que aproximadamente un tercio de los pacientes afectados muestran síntomas y signos de un síndrome paraneoplásico, abarcando desde síntomas constitucionales (fiebre, pérdida de peso), hasta trastornos específicos metabólicos y bioquímicos (hipercalcemia, hipertensión, policitemia, hepatopatía no metastásica, amiloidosis, galactorrea, síndrome de Cushing, hiper o hipoglicemia, entre otros), por lo que clásicamente este tumor llegó a ser denominado "el gran enmascarado de la medicina", dada su capacidad para afectar a todos los órganos y sistemas. En lo que refiere a la afectación hematológica, los síntomas asociados paraneoplásicos pueden incluir manifestaciones muy diversas tanto por trombocitosis o trombocitopenia¹⁰.

La asociación de un síndrome paraneoplásico puede proporcionar varios aspectos de interés práctico. Su presencia

no representa un marcador de la existencia de metástasis, ni indica un peor pronóstico, pero si en algún momento se presenta una recurrencia del síndrome paraneoplásico previo, debe poner en alerta de una posibilidad de progresión del proceso tumoral. En otras ocasiones, como en el caso que presentamos, la aparición del síndrome paraneoplásico puede ser la clave que inicia la búsqueda de un tumor oculto. Sin embargo, hasta en un 20% de los casos de los pacientes con síndrome paraneoplásico, no es posible confirmar la presencia del tumor, incluso tras necropsia¹¹.

Resulta infrecuente que un carcinoma renal, se asocie con el caso que presentamos a un síndrome paraneoplásico hematológico. No obstante, como en nuestro paciente la aparición de una sintomatología hematológica puede ser la única y primera manifestación de un carcinoma renal, incluso años antes de las primeras manifestaciones urológicas¹².

La forma de presentación clínica del carcinoma renal puede ser diversa, pudiendo permanecer silente y ser descubierto de forma casual, producir alteraciones por el propio proceso expansivo renal o debutar con las manifestaciones clínicas derivadas de metástasis o síndromes paraneoplásicos, estos últimos presentes en más de 20% de los carcinomas renales, siendo en algunos casos sus manifestación inicial. Esta situación fue la que condujo al estudio y posterior diagnóstico de nuestro paciente¹³.

La patogénesis de estos síndromes paraneoplásicos consiste en la liberación por células tumorales de sustancias con acción endocrino-metabólicas, o bien que inducen a la liberación de mediadores de la inflamación, principalmente interleucinas o citocinas. Se ha identificado a la IL-6 como responsable de algunos procesos¹⁴.

El proceso diagnóstico del carcinoma renal ha variado notablemente en los últimos años, siendo cada vez más frecuente el diagnóstico incidental durante exploraciones complementarias por enfermedades no relacionadas o ecografías realizadas como chequeo. En el caso que presentamos estrictamente no puede considerarse incidental, pues el paciente ya presentaba manifestaciones hematológicas paraneoplásicas, que motivaron su estudio rastreando un tumor primario oculto¹⁵.

Conclusión

Existen diversos tumores sólidos los cuales pueden ir precedidos de algún tipo de síndrome paraneoplásico hematológico. La aparición de alteraciones hematológicas sugerentes de anemia hemolítica puede ser la única y primera manifestación de un carcinoma renal, debe sospecharse la existencia de una neoplasia oculta en los pacientes con estas alteraciones hematológicas. El diagnóstico de anemia hemolítica como síndrome paraneoplásico se debe alcanzar por exclusión, descartando otras causas como alteraciones primarias hematológicas, metástasis o procesos vasculares. El tratamiento de los síndromes paraneoplásico está enfocado a la propia enfermedad que los origina, el tumor.

Financiamiento

No se recibió ningún patrocinio para llevar a cabo este artículo.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Darnell RB, Posne JB. Paraneoplastic syndromes involving the nervous system. *N Engl J Med* 2003;349(16):1543-1554.
2. Dekernion JB, Ramming RP, Smith EB. The natural history of metastatic renal cell carcinoma: a computer analysis. *J Urol* 1978;120(2):148-152.
3. Ortiz-Hering FL, Beneduzzi-Neto L. Cáncer do Rim. Urologia-Diagnóstico y Tratamiento. Sao Paulo: Platina; 1998. p. 377-382.
4. Torrubia-Romero FJ, Murillo-Mirat J, Caballero-Gómez M, et al. Renal adenocarcinoma in the isthmus of a horseshoe kidney. *Arch Esp Urol* 1993;46(1):43-46.
5. Pereira-Arias JG, Ullarte-Jaime V, Valcárcel M. Epistaxis como primera manifestación de un adenocarcinoma renal diseminado. *Actas Urol Esp* 2002;26(5):361-365.
6. Ress JH. Paraneoplastic syndromes: when to suspect, how to confirm, and how to manage. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004;75 Suppl 2:ii43-50.
7. Rubio-Briones J, Regalado-Pareja R, Sánchez-Martín F, et al. Horseshoe kidney isthmus carcinoma. A case report. *Actas Urol Esp* 2008;32(2):249-252.
8. Palapattus GS, Kristo B. Paraneoplastic syndrome in the urologic malignancy: the many faces of renal cell carcinoma. *Rev Urol* 2002;4(4):163-170.
9. Hens MJ, Camacho B, Maestre A. Carcinoma renal que debuta como cuadro hematológico paraneoplásico. *Actas Urol Esp* 2008;32(6):645-648.
10. Mota GA, Cabrera-Aleksandrova T, Velázquez-Martínez E, et al. Síndromes paraneoplásicos y cáncer renal presentación de 2 casos. *Acta Médica Grupo Ángeles* 2010;8(2):111-114.
11. Thariana J, Vendrely B. Syndrome paraneoplasiques a expression renale cancer. Renal involvement in cancer and renal paraneoplastic syndromes. *Bull Cancer* 2012;99(3):263-275.
12. Lee CT, Hilton S, Russo P. Renal mass within horseshoe kidney: preoperative evaluation with three-dimensional helical computed tomography. *Urology* 2001;57(1):168.
13. Gold PJ, Fefer A. Paraneoplastic manifestation of renal cell carcinoma. *Semin Urol Oncol* 1996;14(4):216-222.
14. Joudin FN. Maximizing clinical information obtained by CT. *Urol Clin North Am* 2006;33(3):287-300.
15. Yubero-Esteban A. Síndromes paraneoplásicos. *Boletín oncológico* 2012;22:09.