

184 **Antonio Millet^a**
Cristina Gomis^a
Bienvenido Evangelio^b

^aDepartamento de Obstetricia y Ginecología. Hospital Clínico Universitario de Valencia. Valencia. España.

^bServicio de Ginecología y Obstetricia. Hospital Marina Alta, Dénia. Alicante. España.

Correspondencia:

Dr. A. Millet Serrano.
Hospital Clínico Universitario de Valencia.
Avenida Blasco Ibáñez, 17. 46010 Valencia. España.
Correo electrónico: amillets@amillets.com

Fecha de recepción: 7/6/2007.

Aceptado para su publicación: 13/9/2007.

Anemia hemolítica autoinmunitaria asociada a quiste benigno de ovario

*Autoimmune hemolytic anemia
associated with a benign ovarian
cyst*

RESUMEN

La asociación entre anemia hemolítica autoinmunitaria (AHAI) y quiste ovárico benigno es excepcional: únicamente hemos encontrado 18 casos publicados en lengua inglesa. Sin embargo, debe tenerse presente pues el manejo adecuado de estas anemias pasa por la resección quirúrgica del quiste ante la falta de respuesta a los tratamientos médicos convencionales (inmunosupresores, esplenectomía). Presentamos un caso de AHAI asociada a quiste dermoide ovárico recientemente diagnosticado y tratado en nuestro centro. Muestra la importancia que para el clínico tiene conocer esta infrecuente asociación entre AHAI y quiste ovárico benigno, generalmente un teratoma.

PALABRAS CLAVE

Anemia hemolítica autoinmunitaria. Quiste dermoide ovárico. Teratoma.

ABSTRACT

The association of a benign ovarian cyst and autoimmune hemolytic anemia (AIHA) is

exceptional: to our knowledge, only 18 cases have been reported in the English-language literature. However, this association should be born in mind since anemia is often unresponsive to standard medical therapy (immunosuppressive agents, splenectomy) and resolves only after removal of the neoplasm. We report a case of AIHA associated with a dermoid ovarian cyst that was recently diagnosed and treated in our medical center. This case highlights the importance of considering the unlikely association between AIHA and benign ovarian cyst, generally dermoid cysts.

KEY WORDS

Autoimmune hemolytic anemia. Ovarian dermoid cyst. Teratoma.

INTRODUCCIÓN

La anemia hemolítica autoinmunitaria (AHAI) puede clasificarse en primaria y secundaria a otros procesos (infecciones, alteraciones del tejido conectivo, enfermedades linfoproliferativas o tratamientos farmacológicos). Además, se ha comunicado una posible relación causal entre la AHAI y los dermoi-

des ováricos. Aunque estos tumores representan el 10% de los tumores de ovario, su asociación con la AHAI es excepcional. Algunas hipótesis han pretendido explicar la relación entre ambas entidades, pero no se ha confirmado ninguna. El caso que presentamos muestra a una mujer con una anemia hemolítica severa, resistente a la terapia convencional. El rápido diagnóstico y el tratamiento quirúrgico de un quiste dermoide ovárico asociado resolvieron rápidamente la anemia y evitaron someter a la paciente a procedimientos quirúrgicos innecesarios y potencialmente peligrosos.

CASO CLÍNICO

Mujer blanca, de 24 años de edad, nuligesta y sin antecedentes medicoquirúrgicos de interés, que acudió a urgencias médicas de nuestro centro por sensación de fatiga física intensa.

La exploración física evidenció palidez mucocutánea severa, ictericia, taquicardia, coluria y ausencia de hepatoesplenomegalia. En este primer tiempo no se realizó ningún examen pélvico alguno. El hemograma puso en evidencia una anemia severa regenerativa (hemoglobina 6,7 mg/dl; hematocrito 20%; reticulocitos 15%) con signos de hemólisis intravascular (bilirrubina indirecta 4,4 mg/dl); aumento de las lipoproteínas de baja densidad, sin alteración de la serie blanca ni de las plaquetas. Las enzimas hepáticas eran normales y las pruebas de Coombs directa e indirecta fueron positivas.

Con todo ello, se estableció un primer diagnóstico de AHAI intravascular que no se logró atribuir a ninguna enfermedad infecciosa o hematológica, pues los estudios serológicos (virus de la insuficiencia humana, hepatitis virales, etc.) también fueron negativos.

Se inició tratamiento empírico con prednisona a dosis de 1 mg/kg/día, pero ante la ausencia de respuesta, se duplicó la dosis. Con este aumento, la recuperación de las cifras de hemoglobina alcanzó un máximo de 8,2 mg/dl. La estabilización de la hemoglobina motivó la ampliación del trabajo diagnóstico mediante la realización de una tomografía computarizada torácica y abdominopélvica. En ella se objetivó la presencia de una masa pélvica, de aproximadamente 8 cm de diámetro, de contenido sólido-quístico, de la que no se podía concretar su naturaleza.

Ante este hallazgo, se realizó una interconsulta con el servicio de ginecología, que confirmó, mediante ecografía transvaginal, la presencia de un quiste ovárico izquierdo de 7 × 6 cm de diámetro, con áreas sólidas en su interior (algunas de ellas muy refringentes), sugestivo todo ello de la presencia de un quiste dermoide.

Se practicó una anexectomía izquierda laparoscópica y el estudio anatomopatológico de la pieza quirúrgica confirmó el diagnóstico de quiste dermoide. Tras la cirugía, la paciente mejoró clínica y analíticamente, y se fue reduciendo la dosis de corticoides progresivamente hasta su total retirada a los 2 meses de la intervención. La normalización de las cifras de la hemoglobina (13 mg/dl) se alcanzó a los 4 meses y los autoanticuerpos desaparecieron 5 meses después de la cirugía.

DISCUSIÓN

Publicada por primera vez en 1938¹, la asociación entre neoformación pélvica de naturaleza benigna y anemia hemolítica sigue siendo excepcional²⁻⁴. Tras revisar la literatura científica internacional hemos encontrado 27 casos publicados de AHAI asociada a quistes benignos ováricos; 18 de estos casos fueron publicados en literatura científica anglosajona (tabla 1). En la mayoría de los casos, aunque no en todos^{4,5}, las pacientes presentaban quistes dermoides ováricos y la anemia desapareció tras la exéresis del tumor ovárico. En 2 casos, sin embargo, las complicaciones del tratamiento quirúrgico llevaron a la muerte del paciente^{6,7}. Salvo en 2 casos^{2,3}, el resto de los tumores fueron unilaterales y la mayoría de las pacientes tenían entre 30 y 40 años. Se han comunicado 2 casos en niñas, el último en la literatura científica francesa^{8,9}. La gran mayoría de los casos mostraba una prueba de Coombs positiva (tabla 1) y sólo en 2 casos la prueba era negativa^{8,10}. En general, el tiempo entre la cirugía y la mejoría clínica variaba entre 5 días y 6 meses (tabla 1).

En este caso, la asociación temporal entre la exéresis del quiste dermoide y la mejoría clínico-analítica sugiere claramente una relación causal entre ambas entidades. En general, la eficacia de los diferentes tratamientos (corticoterapia, esplenectomía, cirugía anexial) sigue siendo controvertida. En la mayoría de los casos publicados, incluido el nues-

Tabla 1. Casos de anemia hemolítica autoinmunitaria asociada a quiste dermoide ovárico publicados en lengua inglesa (se incluye como caso 19 el presentado en este artículo)

<i>Caso</i>	<i>Año</i>	<i>Autor</i>	<i>Edad (años)</i>	<i>Histología</i>	<i>Coombs</i>	<i>Cirugía</i>	<i>Tiempo de recuperación /comentarios</i>
1	1938	West-Watson	44	D	+	ESPL + OD	26 días
2	1939	Watson	19	QH	+	OI + ESPL	5 meses
3	1941	Singer	47	D	ND	ESPL + SOI	4 meses
4	1950	Lindeboom	40	D	+	ESPL + RT	Muerte postoperatoria Asa intestinal necrótica adherida al dermoide
5	1951	Allibone	4	D	–	QD	5 días
6	1954	De Gruchy	61	D	ND		Defunción por reacción a la transfusión
7	1957	Barry	26	D	+	QI	7 semanas
8	1964	McAndrew	48	D	–	QI	3 semanas
9	1968	Baker	52	D + CA	+	ESPL + SOI en el mismo acto quirúrgico	3 semanas
10	1970	De Bruyere	32	D	+	ESPL + HTA	1 mes
11	1974	Bernstein	35	D	+	QI	6 meses
12	1981	Payne	34	D	+	HTA+ SOI + COD + APND	8 semanas
13	1982	Blau	42	CA	ND	HTA + SOBL	ND Miomas degenerados sociados
14	1982	Murad	44	D	+	SOI + COD	5 semanas
15	1984	Banana	13	DM	+	RT	40 días Paciente varón
16	1996	Cobo	37	D	+	OD	2 semanas
17	2000	Buchwalter	27	DBL	+	OI + QD	2 meses
18	2003	Argawal	28	QOB	+	QD	4 semanas
19	2007	Millet	24	D	+	SOI	4 meses

APND: apendicectomía; CA: cistoadenoma seroso; COD: cuña ovárica derecha; D: dermoide; DBL: dermoide bilateral; DM: dermoide mesentérico; ESPL: esplenectomía; HTA: histerectomía total abdominal; ND: prueba de Coombs no disponible; OD: ooforectomía derecha; OI: ooforectomía izquierda; QD: quistectomía derecha; QH: quiste hemorrágico; QI: quistectomía izquierda; QOB: quiste ovárico benigno sin especificar; RT: resección tumoral; SOBL: salpingooforectomía bilateral; SOI: salpingooforectomía izquierda; +: prueba de Coombs positiva; –: prueba de Coombs negativa.

tro, las pacientes fueron tratadas inicialmente con corticoides e inmunosupresores; en otros casos, recibieron transfusiones de sangre previas a la cirugía. No se puede descartar que los corticoides y la esplenectomía hayan podido desempeñar algún efecto a largo plazo en ciertos casos; este efecto podría haberse añadido al efecto de la resección quirúrgica. Esta última hipótesis no ha podido confirmarse ni descartarse, aunque el papel desempeñado por los corticoides en estos casos ha sido, generalmente, considerado como mínimo^{2,3}. El papel terapéutico de la esplenectomía, asociada o no a ovariectomía, es limitado. En 4 de los casos publicados, la esplenectomía antecedía a la exéresis tumoral^{1,6,11,12}; una

paciente falleció por complicaciones quirúrgicas secundarias a la esplenectomía⁶ y en las otras 3 pacientes fracasó la respuesta al tratamiento quirúrgico, mejorando la clínica tras la cirugía ovárica^{1,11,12}.

Sólo 1 caso publicado en 1939 mostró ausencia de respuesta tras la cirugía y progresiva respuesta tras la subsiguiente esplenectomía⁵; en este caso, sin embargo, el quiste ovárico no era un quiste dermoide, sino un quiste de contenido hemorrágico, lo que sugiere que la relación entre patología ovárica y AHAI se da sólo en los casos en los que existe un quiste dermoide.

Doce pacientes, incluida la nuestra, mejoraron tras la exéresis tumoral sin esplenectomía (tabla

1)^{2,4,8,10,13-18}. Es interesante señalar que uno de los casos (varón) tenía 13 años de edad cuando se le detectó un dermoide mesentérico asociado a AHAI, que mejoró tras la resección del tumor¹⁶; otra paciente tenía cistoadenomas serosos bilaterales y miomas necróticos⁴. Finalmente, una paciente mejoró tras someterse a esplenectomía y salpingoovariectomía simultáneas; en este caso, sin embargo, es probable que la esplenectomía no haya tenido demasiada importancia, puesto que la cantidad de eritrocitos secuestrados por el bazo era muy baja¹⁹.

La patogénesis de la relación entre AHAI y quiste dermoide ovárico sigue siendo una incógnita. Además de con quistes dermoides ováricos, la AHAI se ha relacionado con tumores ováricos benignos^{19,20}, además de con tumores no ováricos⁶.

Inicialmente, se propuso que la causa de la destrucción eritrocitaria eran la hematina y las lipoproteínas antigénicas absorbidas desde el quiste^{5,10}; esta hipótesis, sin embargo, nunca fue confirmada. Trabajos posteriores han sugerido que la reactividad cruzada entre el quiste, los antígenos eritrocitarios y la producción local de autoanticuerpos antieritrocitarios por los linfocitos B intraquísticos es la etiología más probable¹⁹. Numerosos estudios apoyan esta hipótesis al encontrar mayores concentraciones de anticuerpos antieritrocitarios en el

fluido de los quistes dermoides que en el plasma^{2,11}; esto podría explicarse por una síntesis de autoanticuerpos en el tejido linfóide del dermoide^{11,12,16,17,19}. Esta atractiva hipótesis, sin embargo, tampoco se ha confirmado. Se ha propuesto otras dos hipótesis: la hemólisis mediada por inmunocomplejos y la alteración en la regulación inmunitaria por antígenos tumorales¹⁵; estas hipótesis, sin embargo, se han descartado al demostrar que los anticuerpos antieritrocitarios no reaccionan contra ningún componente del quiste dermoide ovárico; además, se detectan muy pocos linfocitos maduros y no se detectan depósitos de inmunoglobulinas en los teratomas.

CONCLUSIÓN

Es importante tener presente la infrecuente relación entre la AHAI y los quistes dermoides ováricos. Identificar rápidamente la presencia de estos quistes en mujeres con AHAI permite evitar los tratamientos habituales de la AHAI (corticoides, inmunosupresores, esplenectomía), ya que en estas pacientes son tan potencialmente peligrosos como inútiles. Sólo la exéresis del quiste dermoide permitirá resolver la anemia.

BIBLIOGRAFÍA

- West- Watson WN, Young CJ. Failed splenectomy in acholuric jaundice and the relation of toxemia to the hemolytic crisis. *Br Med J*. 1938;1:1305-9.
- Payne D, Muss HB, Homesley HD, Jobson VW, Baird FG. Autoimmune hemolytic anemia and ovarian dermoid cysts: case report and review of the literature. *Cancer*. 1981;48:721-4.
- Buchwalter CL, Miller D, Jenison EL. Hemolytic anemia and benign pelvic tumors. A case report. *J Reprod Med*. 2001;46:401-4.
- Blau A, Kaplinsky N. Microangiopathic haemolytic anaemia associated with recurrent pulmonary emboli and benign pelvic tumors. *Postgrad Med J*. 1982;58:362-3.
- Watson CJ. Hemolytic jaundice and macrocytic hemolytic anemia: Certain observations in a series of 35 cases. *Ann Intern Med*. 1939;12:1782-96.
- Lindeboom GA. Rare forms of symptomatic hemolytic anemia. *Acta Haematol*. 1951;4:343-50.
- De Gruchy CC. The diagnosis and management of acquired haemolytic anemia. *Aust Ann Med*. 1954;3:106.
- Allibone EC, Collins DH. Symptomatic hemolytic anemia associated with ovarian teratoma in a child. *J Clin Path*. 1951;4:412-20.
- Glorieux I, Chabbert V, Rubie H, Baunin C, Gaspard M, Guillard J, et al. Anémie hémolytique auto-immune associée à un teratome mature de l'ovaire. *Arch Pediatr*. 1998;5:41-4.
- Mc Andrew GM. Hemolytic anemia associated with ovarian teratoma. *Br Med J*. 1964;21:626-30.
- De Bruyere M, Sokal G, Devoitille JM, Fauchet-Dutrieux MC, De Spa V. Autoimmune haemolytic anaemia associated with ovarian dermoid cyst. *Br J Haematol*. 1971;20:83-94.

12. Singer K, Dameshek W. Symptomatic hemolytic anemia. *Ann Intern Med.* 1941;15:544-63.
13. Barry KG, Crosby WH. Autoimmune hemolytic anaemia associated to arrested by removal of an ovarian teratoma. Review of the literature and report of a case. *Ann Intern Med.* 1957;47:1002-7.
14. Bernstein D, Naor S, Moshe R, Menahem H. Hemolytic anemia related to ovarian tumor. *Obstet Gynecol.* 1974;43:276-80.
15. Murad MD, Mohler DN, Carpenter JT. Remission of immune hemolytic anemia after removal of ovarian dermoid cyst: case report. *Va Med* 1982;109:187-90.
16. Banana G, Gondola F, Pettinato G, et al. Autoimmune hemolytic anemia and dermoid cyst of the mesentery: a case report. *Cancer.* 1984;54:5233-6.
17. Cobo F, Pereira A, Nomdedeu B, Gallart T, Ordi J, Torne A, et al. Ovarian dermoid cyst-associated autoimmune hemolytic anemia: a case report with emphasis on pathogenic mechanisms. *Am J Clin Pathol.* 1996;105:567-71.
18. Agarwal V, Sachdev A, Singh R, Lehl S, Basu S. Autoimmune hemolytic anemia associated with benign ovarian cyst: a case report and review of literature. *Indian J Med Sci.* 2003;57:504-6.
19. Baker LRI, Brain MC, Azzopardi JG, Worlledge SM. Autoimmune haemolytic anaemia associated with ovarian dermoid cyst. *J Clin Path* 1968; 21:626-30.
20. Dawson MA, Talbert W, Yarbrow JW. Hemolytic anemia associated with an ovarian tumor. *Am J Med.* 1971;50:552.