

Un caso de anemia aplásica asociado a la terapia con letrozol en una paciente con cáncer de mama

Un desafío en el manejo oncológico

A case of aplastic anemia associated with letrozole therapy in a patient with breast cancer

An oncological treatment challenge

JAVIER MAURICIO SEGOVIA-GÓMEZ, AYLEN VANESSA OSPINA-SERRANO, ERICK ANDRÉS CANTOR-RIZO, LUIS EDUARDO PINO-VILLARREAL, HENRY ALEXÁNDER VARGAS-DÍAZ, IVÁN CAMILO TRIANA-AVELLANEDA, NICOLÁS DUQUE-CLAVIJO, JOHN ALEJANDRO MURILLO-SILVA • BOGOTÁ, D.C. (COLOMBIA)

DOI: <https://doi.org/10.36104/amc.2024.3148>

Resumen

Introducción: la anemia aplásica es un trastorno hematológico raro caracterizado por la falla de la médula ósea, resultando en pancitopenia con hipoplasia/aplasia debido a la pérdida de células madre hematopoyéticas. Aproximadamente 70-80% de los casos son idiopáticos, y el resto son principalmente síndromes hereditarios. Un recuento sanguíneo completo anormal generalmente despierta sospechas, y la confirmación del diagnóstico requiere una biopsia de médula ósea. Este informe presenta el primer caso de anemia aplásica secundaria al uso de letrozol.

Presentación del caso: presentamos el caso de una paciente venezolana de 56 años diagnosticada con anemia aplásica durante el tratamiento del cáncer de mama. Después de la primera y segunda línea de tratamiento, se le administró letrozol como terapia de mantenimiento, que fue suspendida debido a la sospecha de asociación con trombocitopenia severa y persistente en la paciente. La biopsia de médula ósea confirmó el diagnóstico de anemia aplásica. Recibió manejo tanto para el cáncer de mama como para la anemia aplásica, hasta que finalmente falleció debido a la progresión del cáncer de mama, siete años después del diagnóstico de anemia aplásica.

Conclusiones: la anemia aplásica es un trastorno hematológico raro, y su asociación con el manejo oncológico es frecuente debido a la toxicidad producida por los diferentes medicamentos. Esto representa un desafío para los médicos en términos de selección del tratamiento correcto para la enfermedad oncológica. Este caso presenta a una paciente diagnosticada con anemia aplásica durante el tratamiento del cáncer de mama, enfatizando la importancia de monitorear los recuentos sanguíneos y reconocer las posibles complicaciones asociadas con el uso de la quimioterapia. (*Acta Med Colomb* 2024; 49. DOI: <https://doi.org/10.36104/amc.2024.3148>)

Palabras clave: anemia aplásica, letrozol, cáncer de mama, toxicidad, complicaciones hematológicas.

Abstract

Introduction: aplastic anemia is a rare hematological disorder characterized by bone marrow failure, resulting in pancytopenia with hypoplasia/aplasia due to the loss of hematopoietic stem cells. Approximately 70-80% of the cases are idiopathic, and the rest are mainly hereditary syndromes. An abnormal complete blood count generally arouses suspicion, and a bone marrow biopsy is required to confirm the diagnosis. This report presents the first case of aplastic anemia secondary to the use of letrozole.

Case presentation: We present the case of a 56-year-old female Venezuelan patient diagnosed with aplastic anemia during breast cancer treatment. After first- and second-line treatment, letrozole was administered as maintenance therapy. It was discontinued due to a suspected association with severe, persistent thrombocytopenia in the patient. A bone marrow biopsy confirmed the diagnosis of aplastic anemia. She was treated for both the breast cancer as well as the aplastic anemia, until

Dr. Javier Mauricio Segovia-Gómez, Dr. Erick Andrés-Cantor Rizo, Dr. Luis Eduardo Pino-Villarreal: Hematooncólogos y Oncólogos Clínicos; Dra. Aylene Vanessa Ospina-Serrano, Dr. Henry Alexander Vargas-Díaz: Oncólogos Clínicos; Dr. John Alejandro Murillo-Silva: Rural de Oncología; Dr. Iván Camilo Triana-Avellaneda: Residente de Medicina Interna. **Dirección de Medicina Interna, ICCAL, Fundación Santa Fe de Bogotá.** Bogotá, D.C. (Colombia).

Dr. Nicolas Duque-Clavijo: Estudiante de Medicina, Universidad de Los Andes, Fundación Santa Fe de Bogotá. Bogotá, D.C. (Colombia). Correspondencia: Dr. John Alejandro Murillo-Silva. Bogotá, D.C. (Colombia). E-Mail: john.murillo789@hotmail.com
Recibido: 05/IV/2024 Aceptado: 16/IX/2024

she ultimately died due to breast cancer progression, seven years after being diagnosed with aplastic anemia.

Conclusions: Aplastic anemia is a rare hematological disorder, and its association with cancer treatment is often due to the toxicity caused by the different medications. This is a challenge for physicians in terms of selecting the proper treatment for oncological disease. This case presents a patient diagnosed with aplastic anemia during breast cancer treatment, emphasizing the importance of monitoring blood counts and recognizing possible complications associated with the use of chemotherapy. (*Acta Med Colomb* 2024; 49. DOI: <https://doi.org/10.36104/amc.2024.3148>).

Keywords: *aplastic anemia, letrozole, breast cancer, toxicity, hematological complications.*

Introducción

La anemia aplásica es un trastorno hematológico poco frecuente en el cual se presenta una insuficiencia de la médula ósea (IMO), caracterizado por pancitopenia con hipoplasia/aplasia debido a la pérdida de células madre hematopoyéticas (CMH) (1,2). La literatura actual describe cuatro mecanismos principales que causan esta patología: 1) mecanismos autoinmunitarios; 2) lesión directa (medicamentos, radiación, productos químicos); 3) trastornos clonales y; 4) trastornos genéticos heredados o no heredados (síndrome mielodisplásico, anemia de Fanconi) e infección viral (Epstein Barr, hepatitis, VIH, herpes). Sin embargo, aproximadamente 70-80% de los casos son idiopáticos, el resto consiste principalmente en síndromes hereditarios. Las manifestaciones clínicas principales incluyen el sangrado debido a trombocitopenia, infecciones repetidas debido a leucopenia, fatiga y síntomas cardiorrespiratorios debido a anemia. Además de las manifestaciones clínicas, un hemograma anormal lleva a los médicos a sospechar esta condición. Finalmente, se realiza una biopsia de médula ósea para confirmar el diagnóstico, que revela una médula ósea extremadamente hipocelular con células residuales morfológicamente normales (2, 3).

Es poco frecuente en países occidentales, la incidencia en Europa es de aproximadamente 2-3 por millón por año y es dos o tres veces mayor en Asia. Aparece con una distribución bifásica, con picos a los 10-25 años y más de 60 años (2, 4). Se asocia frecuentemente con el manejo oncológico debido a la toxicidad producida por los diferentes medicamentos utilizados durante la quimioterapia. El manejo de estos casos presenta múltiples desafíos debido a la inmunosupresión producida por la quimioterapia. A continuación, presentamos un caso clínico de una paciente diagnosticada con anemia aplásica en el tratamiento del cáncer de mama.

Presentación de caso

Se trata de una paciente de origen venezolano, de 56 años, que reside en Bogotá desde el 2019. No presenta antecedentes familiares significativos, con una historia ginecológica de G0P0, y tipo de sangre O+. Como parte de su historia personal, había usado estrógenos vaginales y medroxiprogesterona desde el 2002, después de una ooforectomía unilateral por endometriosis. No tenía antecedentes de consumo de alcohol o cigarrillos.

En diciembre de 2008, la paciente consultó por una masa en la mama derecha y fue diagnosticada de un carcinoma lobulillar infiltrante. En enero de 2010, se sometió a cuadrantectomía y resección axilar, con 11 ganglios linfáticos comprometidos por el tumor. Desde febrero hasta octubre de ese año, recibió tratamiento adyuvante en Venezuela, incluyendo seis ciclos de quimioterapia con el esquema AC (adriamicina/ciclofosfamida), seguido de 12 semanas de paclitaxel semanal. Posteriormente, recibió radioterapia como terapia de consolidación y tamoxifeno como terapia hormonal adyuvante hasta el año 2012. Durante el seguimiento, se descubrió una nueva masa en la mama derecha en diciembre de 2012, con una biopsia que confirmó la recurrencia local. Debido a esto, se sometió a una mastectomía bilateral, con reporte de patología negatividad para sobreexpresión de HER2, positividad del receptor de estrógeno en 60%, positividad del receptor de progesterona en 5% y un Ki-67 de 80%. También se identificó un ganglio axilar ipsilateral con compromiso tumoral extracapsular.

Entre febrero y mayo de 2013, recibió seis ciclos de tratamiento adyuvante con gemcitabina y carboplatino. Luego se le administró letrozol como terapia hormonal adyuvante, el cual fue suspendido en noviembre de 2013 por trombocitopenia severa y persistente. Fue valorada por hematología, en quien se realizó diagnóstico de anemia aplásica y se administró tratamiento con globulina antitimocítica seguida de ciclosporina durante dos años hasta abril de 2018, con trombocitopenia moderada residual. Simultáneamente, la paciente cambió su residencia a Colombia y, por oncología, la terapia hormonal fue reemplazada por Fulvestrant desde octubre de 2015. Posteriormente se evidencia progresión ósea de lenta evolución en febrero de 2019 y nueva recidiva en piel de axila en abril de 2020, ante la cual se cambió tratamiento a Exemestane más Palbociclib, aunque este último no fue tolerado por presencia de trombocitopenia y neutropenia severas. Se tomó biopsia de nueva adenomegalia axilar izquierda que documento carcinoma de mama triple negativo, y en octubre de 2020 se inició tratamiento con docetaxel bisemanal, esquema ajustado al diagnóstico de anemia aplásica. Por hematología, se indicó soporte con pegfilgrastim y eltrombopag, recibiendo el esquema de quimioterapia desde el 12 de noviembre de 2020 presentando nueva progresión locorregional y pleural, confirmada con

citología de líquido pleural. En mayo de 2021 ante la cual se inició tratamiento con capecitabina dosis ajustada desde junio de 2021 hasta septiembre de 2021, con nueva progresión por lo que se inició doxorubicina liposomal. Finalmente, en noviembre de 2021, la paciente falleció debido a una rápida progresión tumoral. La línea de tiempo y la evolución del caso se presenta en la Figura 1.

Discusión

La terapia hormonal para pacientes postmenopáusicas con cáncer de mama receptor hormonal positivo ha mejorado significativamente su supervivencia. El letrozol es un derivado triazol no esteroideo, que es un inhibidor de aromatasas de tercera generación. Actualmente, es uno de los inhibidores más potentes con el mejor perfil de tolerabilidad. Los efectos adversos más comunes de los inhibidores de aromatasas, según una revisión sistemática y metaanálisis de más de 24 000 pacientes con cáncer de mama posmenopáusicas, son mayor riesgo de oleadas de calor (39.3%), artralgias

(28.9%) y sequedad vaginal (26.1%) (5). Con respecto a la toxicidad hematológica, no es un efecto frecuente. Se reportó un caso de pancitopenia causada por la terapia con letrozol en el año 2002, y la paciente recuperó los recuentos de células después de suspender el medicamento (6). Hasta donde sabemos, este es el primer caso reportado de un paciente que desarrolla anemia aplásica asociada a la terapia con letrozol.

Dado que muchos fármacos utilizados para tratar el cáncer de mama tienen toxicidad hematológica, la presencia de anemia aplásica en un paciente que requiere recibir tratamiento con quimioterapia citotóxica, que también genera mielosupresión, plantea un desafío terapéutico. Se debe contemplar por oncología la realización de ajuste de las dosis y el esquema de administración de los medicamentos de quimioterapia, considerando que algunos incluso no pueden ser administrados. Este caso clínico requirió la intervención conjunta de hematología y oncología para lograr el mejor control posible de la situación de la paciente. El diagnóstico de anemia aplásica asociada al letrozol se realizó por

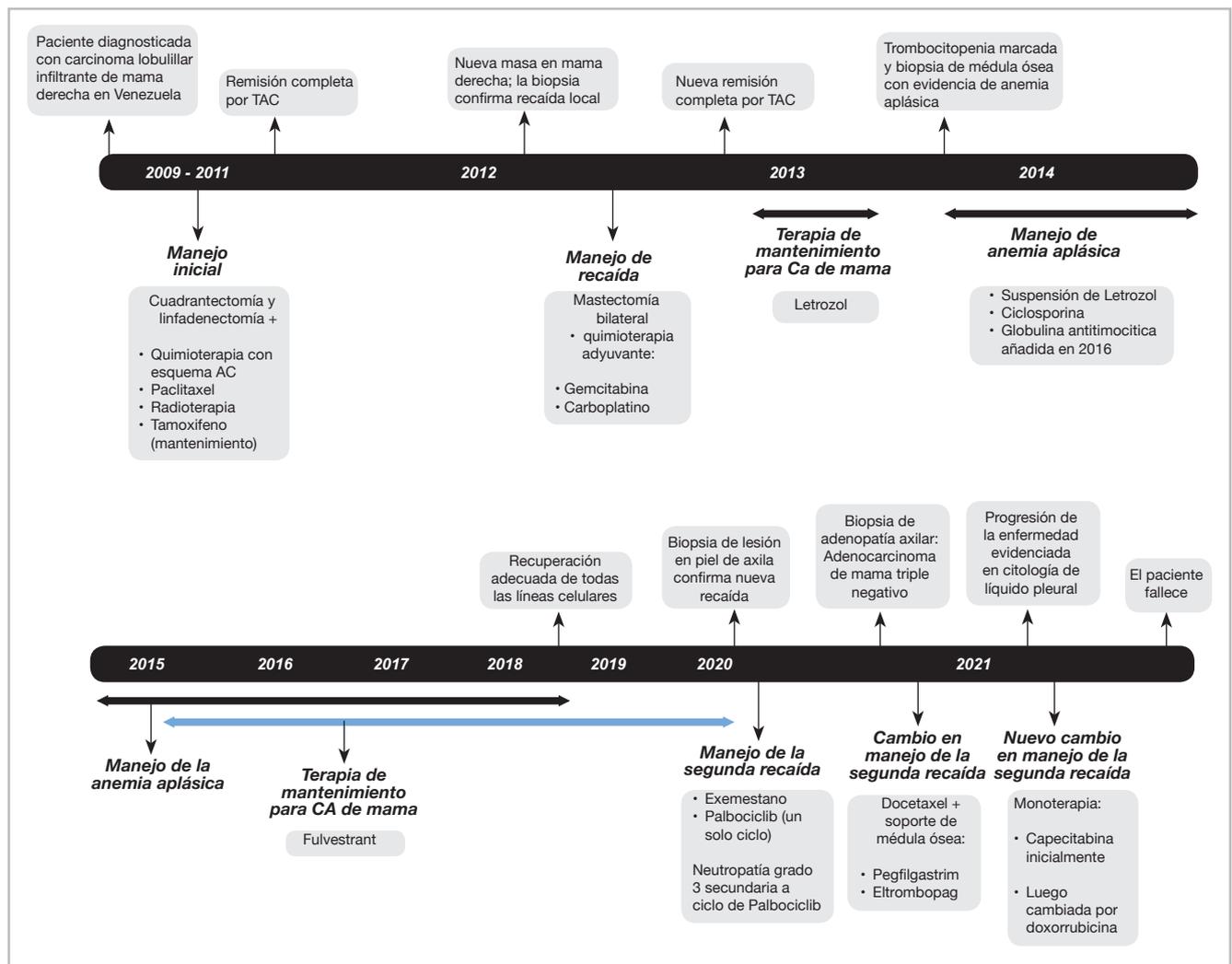


Figura 1. Línea de tiempo que muestra la evolución clínica del paciente desde el diagnóstico hasta el fallecimiento. Fuente: Archivo de los autores.

exclusión de otras causas, debido al contexto clínico de la paciente, y fue confirmada con biopsia de médula ósea. La paciente presentó adecuada respuesta inicial al tratamiento con globulina antitimocítica (ATG) y ciclosporina iniciados tempranamente y estuvo varios años con recuentos celulares aceptables.

Además, es importante señalar que, para el estudio de la pancitopenia en un paciente con cáncer, dado el amplio rango de posibles diagnósticos, incluyendo la necesidad de descartar mieloptosis, se requiere de una biopsia de médula ósea. La pancitopenia debido a la Infiltración medular del cáncer de mama también se ha informado entre estos pacientes, por lo que el diagnóstico definitivo siempre se basa en el estudio histológico, que fue crucial en nuestro caso para guiar el enfoque y la continuidad del tratamiento oncológico posterior.

Referencias

1. **Young NS.** Aplastic anemia. *N Engl J Med.* 2018;379:1643–56. doi: <https://doi.org/10.1056/nejmra1413485>.
2. **DeZern AE, Churpek JE.** Approach to the diagnosis of aplastic anemia. *Blood Adv.* 2021;5:2660–71. doi: [10.1182/bloodadvances.2021004345](https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2021004345)
3. **Killick SB, Bown N, Cavenagh J, Dokal I, Foukaneli T, Hill A, et al.** Guidelines for the diagnosis and management of adult aplastic anaemia. *Br J Haematol.* 2016;172:187–207. doi: <https://doi.org/10.1111/bjh.13853>.
4. **Young NS, Kaufman DW.** The epidemiology of acquired aplastic anemia. *Haematologica.* 2008;93:489–92. doi: [10.3324/haematol.12855](https://doi.org/10.3324/haematol.12855).
5. **Amir E, Seruga B, Niraula S, Carlsson L, Ocaña A.** Toxicity of adjuvant endocrine therapy in postmenopausal breast cancer patients: A systematic review and meta-analysis. *J Natl Cancer Inst.* 2011;103:1299–309. doi: [10.1093/jnci/djr242](https://doi.org/10.1093/jnci/djr242).
6. **Sperone P, Gorzegno G, Berruti A, Familiari U, Dogliotti L.** Reversible pancytopenia caused by oral letrozole assumption in a patient with recurrent breast cancer. *J Clin Oncol.* 2002;20:3747–8. doi: [10.1200/JCO.2002.99.138](https://doi.org/10.1200/JCO.2002.99.138).

