
Sarcoma granulocítico: presentación de caso y revisión bibliográfica

Granulocytic sarcoma: case report and bibliographical review

María Mercedes Poveda Ayora *
Gerson Saúl Espinoza Vera **

Resumen

El sarcoma granulocítico es un tumor extramedular raro, compuesto por células granulocíticas precursoras que se puede presentar simultáneamente o posterior al desarrollo de una leucemia mieloide aguda así como otros trastornos mieloproliferativos. A pesar de los diversos estudios sobre este tumor, su diagnóstico sigue considerándose arduo. La combinación de los hallazgos clínicos, radiológicos y patológicos son útiles al momento de diagnosticarlo. Actualmente se consideran de gran ayuda las tinciones histoquímicas e inmunohistoquímicas de los tejidos obtenidos para estudio, relatándose además en la literatura mundial alteraciones citogenéticas específicas y características del sarcoma granulocítico. Se pone además a consideración el caso de un paciente con sarcoma granulocítico de diagnóstico difícil y se realiza una revisión bibliográfica del tema.

Palabras claves: sarcoma granulocítico, leucemia mieloide aguda, inmunohistoquímica, quimioterapia

Summary

Granulocytic sarcoma is a rare extramedullary tumor, composed of granulocytic precursor cells which can appear simultaneously or after the development of an acute myeloid leukemia as well as other myeloproliferative disorders. Despite several studies about this tumor, the diagnosis is still considered difficult the combination of clinical, radiologic, and pathologic findings are useful to give a diagnosis. At the present time, histochemical and immunochemical stainings of tissues obtained for study are helpful, reports from the world literature show specific and characteristic cytogenetical alterations of the granulocytic sarcoma. We also present the case report of a patient with granulocytic sarcoma of difficult diagnosis and a bibliographical review of this matter.

Introducción

Las células leucémicas agudas pueden infiltrar difusamente cualquier órgano del cuerpo durante el curso de la enfermedad o formar masas focales grandes denominadas sarcoma granulocítico o cloromas debido al color verdusco que adoptan por su elevado contenido de mieloperoxidasa (observado con las tinciones de hematoxilina). Constituyen una manifestación de las leucemias agudas y crónicas, con una incidencia que va del 2 al 9%, pudiendo preceder al desarrollo de las mismas en semanas o años. En otros casos, son el primer signo de transformación a leucemia mieloide aguda en pacientes con desórdenes mieloproliferativos crónicos y síndromes mielodisplásicos. De forma infrecuente, el sarcoma granulocítico puede no acompañarse de anomalías detectables en sangre periférica ni en médula ósea, por lo cual su reconocimiento como manifestación inicial de una leucemia mieloide aguda

proporciona gran dificultad. Sin embargo, la sospecha diagnóstica es fundamental así como el estudio de las muestras obtenidas de tejido o de médula ósea con tinciones inmunohistoquímicas especiales para establecer un diagnóstico definitivo.

El sarcoma granulocítico puede afectar gran variedad de órganos y tejidos. Procedente del área subperióstica del hueso puede crecer en los tejidos blandos y afectar huesos en especial los de la órbita, esternón, costillas o sacro. También puede afectar el tracto genital femenino (ovario, vagina y cervix uterino), testículos en el hombre, mamas, pulmón, tracto gastrointestinal en forma de nódulos gástricos sangrantes, infiltrar el páncreas o presentarse como masas retroperitoneales, mediastinales o espinales (asociado a complicaciones como compresión medular secundaria al tumor epidural o como síndrome de cauda equina).

En la mayoría de los casos, estos pacientes oscilan entre edades desde los 40 hasta los 70 años. Sin embargo, se ha podido observar casos en niños de 6 años con infiltración a nivel de la órbita por sarcoma granulocítico.

En pacientes que han sido receptores de trasplantes de médula ósea se observa una incidencia de 1.3%, en particular aquellos pacientes con leucemias mieloides agudas, cuya aparición se ha descrito 2, 6 y hasta 13 años posteriores al trasplante.

Caso clínico

Paciente masculino de 49 años de edad, que acude al hospital de SOLCA – Guayaquil por primera vez en octubre de 1999, con antecedentes de infecciones faríngeas crónicas y que refería dolor cervical de 15 días de evolución.

El examen físico reveló agrandamiento del lóbulo derecho e istmo tiroideo de consistencia indurada y de límites imprecisos.

La gammagrafía evidenció un nódulo frío en el lóbulo derecho e istmo tiroideo. Pruebas de función tiroidea: T4 64.85, TSH 23.36, T3 1.72, Ac Anti Tiroglobulina 502.96, Ac Anti Peroxidasa 832.9, compatibles con tiroiditis. La citología de tiroides mostró un patrón mixto con atipias moderadas sugestivas de neoplasia tiroidea. TAC de tórax y abdomen: Masas ganglionares en el espacio prevascular de mediastino superior y anterior.

A fines del mes de octubre de dicho año se realiza cervicotomía exploradora con resección de masa del lóbulo derecho tiroideo. El informe anatomopatológico reveló: linfoma no hodgkin difuso de grado intermedio de malignidad de células pequeñas y grandes. Inmunohistoquímica: LCA positivo, CDM 5.2 negativo, tiroglobulina negativo, L 26 negativo, UCHL-1 negativo, CD-3 negativo, CD-21 negativo.

En noviembre de 1999, y debido a los antecedentes de hipotiroidismo por enfermedad de Hashimoto, se inicia tratamiento de sustitución hormonal con levotiroxina a dosis de 0.1mg día. La biopsia de médula ósea fue negativa. En el mismo mes se inicia tratamiento quimioterapéutico con protocolo CHOP en un primer ciclo y un segundo ciclo en el

mes de diciembre. En diciembre de 1999 se realiza revisión de placas reportándose: sarcoma granulocítico, con inmunohistoquímica: Ac antimieloperoxidasa positivo, CD 43 positivo, marcadores linfocíticos negativos. Fue valorado por el servicio de Hematología realizándose un nuevo estudio de médula ósea con resultados negativos. TAC de tórax, abdomen y pelvis de control mostró remisión completa de las masas anteriormente descritas.

En febrero del 2000, el paciente refiere sensación de opresión en región anterior del cuello, palpándose un nódulo remanente ligeramente hiperplásico. El paciente optó por abandonar el tratamiento quimioterápico. TAC de cuello de Mayo del 2000 revelaba tiroides aumentada de tamaño e imágenes hipodensas en el lóbulo izquierdo con engrosamiento de la cuerda vocal derecha y deformidad del seno piriforme de dicho lado. La citología del empastamiento difuso cervical anterior realizado en dicho mes, describía grupos celulares epiteliales inflamatorios con células multinucleadas y compatibles con un proceso inflamatorio.

Se realiza esofagograma en mayo 18 del 2000 que revela una zona de estrechez en esófago cervical. El caso fue llevado a staff médico en donde, previa aceptación por parte del paciente, se resuelve la posibilidad de que se tratara de un linfoma histiocítico con positividad para esterasas; reiniciarse el tratamiento de quimioterapia debido a la buena respuesta obtenida con los 2 primeros ciclos y realización de una gastrostomía por la persistencia de disfagia.

Se reinicia tratamiento de quimioterapia completándose 5 ciclos hasta julio del 2000. En agosto del 2000 se realiza resonancia magnética con evidencia de actividad retrotraqueal a nivel cervical 1 y 2. Se inicia quimioterapia de rescate con protocolo MINE completándose 6 ciclos hasta enero del 2001.

El paciente a quien se le había realizado ya una primera gastrostomía, la cual fue obliterada debido a mejoría de su sintomatología inicial, refiere nuevamente disfagia para sólidos por lo que se decide iniciar tratamiento complementario con radioterapia a nivel supradiafragmático.

En febrero del 2001 se realiza gastrostomía tipo Stamm. Recibe un total de 44 Gys con reducción de masa tumoral como previsto. TAC cervical de junio del 2001 revela desaparición de adenopatías cervicales izquierdas, reducción de un 40% de volumen tumoral peritraqueal, lesión tumoral estable.

Discusión

Los monocitos y los macrófagos son muy relacionados en su origen, estructura y función. El linfoma histiocítico verdadero es una neoplasia de histiocitos fagocíticos y es tratado como linfoma no hodgkin. El tejido que involucra la leucemia mieloide aguda (incluida la leucemia monocítica) es llamado tumor extramedular de células mieloides o sarcoma granulocítico, siendo tratado con quimioterapia antileucémica. La diferenciación entre un linfoma histiocítico verdadero del tejido de una leucemia mieloide aguda es difícil, siendo ambas entidades consideradas según algunos autores como patologías que deberían unificarse bajo la denominación acertada de tumor de células mieloides extramedulares de origen monocítico y ser tratado como tal (3, 10, 12, 13).

Un aspecto importante que debe siempre tenerse en cuenta es la validez de las pruebas histoquímicas e inmunohistoquímicas al momento de dar un diagnóstico definitivo, con el fin de evitar una terapia antineoplásica inapropiada. Estos estudios deben ser realizados en aquellos casos, como el que hemos presentado, con el fin de determinar el linaje mieloide de las células y en aquellos en donde las células tumorales hematopoyéticas son negativas para los convencionales ac contra células B y células T linfocíticas. De estas tinciones son especialmente reconocidas:

La esterasa naftol ASD cloroacetato, anti lisosima, anti mieloperoxidasa, alfa 1 antitripsina, CD 34, CD 43, CD 68, en la confirmación del diagnóstico de sarcoma granulocítico.

La expresión aberrante de CD 56 ha sido observada en tejidos con sarcoma granulocítico en recaída en pacientes que fueron sometidos a trasplante de médula ósea, pero no en el clon original de la leucemia mieloide aguda.

Además debe considerarse que el diagnóstico del sarcoma granulocítico no debe descartarse aún cuando la biopsia de médula ósea no evidencie infiltración leucémica debido a que la afección de sitios extramedulares, aunque rara, existe (1, 4, 9).

Aproximadamente un 5% de pacientes con esta enfermedad presentan una afección de tipo secundaria con alteraciones citogenéticas como translocaciones (8;21) (q22;q22), (9;11) -en las leucemias monocíticas-, o inversiones cromosómicas (16). Cuando preceden a la aparición de una leucemia mieloide aguda se pueden observar alteraciones citogenéticas inusuales: la tetrasomía 8 -primaria- y t (15;17) (q22;q21) -secundaria- detectables en estudios de médula ósea a través del análisis del cariotipo por técnicas de hibridación in situ fluorescente (FISH) con núcleos en metafase e interfase (2, 8, 10, 14).

Conclusiones

El pronóstico de la enfermedad extramedular es incierto y muy variable. En algunos casos puede asociarse a buen pronóstico (t 8;21) y en otros a mal pronóstico (leucemia monocítica con t 9;11). En los casos en que el tumor de células mieloides inmaduras se desarrolló a partir de un síndrome mielodisplásico asociado a una leucemia mieloide aguda, este se relaciona a un mal pronóstico a pesar de quimioterapia agresiva. El sarcoma granulocítico asociado a LMA con t (8;21) responde bien a la quimioterapia de intensificación con dosis altas de citarabina. Usualmente existe una buena respuesta a la poliquimioterapia y radioterapia local (8, 14).

En un estudio realizado en 1997 en el hospital Edgeware en el Reino Unido, se estudiaron 40 pacientes con enfermedad hematológica maligna utilizándose el régimen de quimioterapia FLAG (fludarabina, arabinósido de citosina y estimulante de colonias granulocíticas). Los índices de respuesta para 19 casos mostraron remisión, 4 casos con LMA fueron refractarios con un 68% y 100% de respuesta respectivamente; y, comparables a aquellos en los que se utilizaron otros protocolos. Los episodios de neutropenia y trombocitopenia fueron menores a los reportados con protocolos comunes, por lo tanto y debido a su modesta toxicidad puede recomendarse su uso en

combinación con otros agentes anti leucémicos con particular interés en pacientes añosos y tratados previamente con protocolos agresivos. Sin embargo, este estudio no realizó un estudio de sobrevivida a largo plazo, debiendo realizarse otros estudios controlados con el fin de evaluar los verdaderos beneficios del protocolo FLAG (6).

La detección de anormalidades citogenéticas facilitan la precisa caracterización de células malignas correspondientes al sarcoma granulocítico, en conjunto con las técnicas de tinciones inmunohistoquímicas especiales en estos casos, útiles para establecer un diagnóstico certero y oportuno con el fin de establecer la terapia más apropiada para los pacientes con esta enfermedad (5, 7, 11).

Referencias bibliográficas

1. Astall E, Yarranton H, Arno J, Marcus R: Granulocytic sarcoma preceding AML MO and the diagnostic value of CD 34. *J Clin Pathology*, Iowa – USA 52 (9): 705-7, 1999
2. Bown NP, Rowe D, Reid MM: Granulocytic sarcoma with translocation (9;11) (p22; q23): two cases. *Cancer Genetics and Cytogenetics*, Minnesota – USA 96 (2): 115-7, 1997
3. Buxo J, Badal JM, Pérez de Olaguer J: Sarcoma granulocítico: Forma infrecuente de presentación de la leucemia aguda no linfoblástica. *Sangre*, Barcelona - España 42 (1): 73-75, 1999
4. Elghetany MT: True histiocytic lymphoma: is it an entity?. *Leukemia*, Ohio – USA 11 (5): 762-4, 1997
5. Gutiérrez M, Escamilla Y, Martínez T: Sarcoma granulocítico. Un caso de localización inusual. *Acta Otorrinolaringológica Española*, Barcelona – España 49 (8): 667-70, 1998
6. Mc Cluggage WG, Boyd HK, Jones FG: Mediastinal granulocytic sarcoma: A report of two cases. *Archives of Pathology and Laboratory Medicine*, New York – USA 122 (6): 545-7, 1998
7. Mockli G: Granulocytic sarcoma presenting as a retroperitoneal lymph node mass. A case report with diagnosis by fine needle aspiration biopsy and flow cytometry. *Acta Cytologica*, New York – USA 41 (5): 1525-7, 1997
8. Nokes TJ, Johnson S, Harvey D: Flag is a useful regimen for poor prognosis adult myeloid leukemias and myelodysplastic syndromes. *Leukemia – Lymphoma*, Ohio – USA 27 (1-2): 93-101, 1997
9. Oliva E, Ferry JA, Young RH: Granulocytic sarcoma of the female genital tract: A clinicopathologic study of 11 cases. *Am J Surgical Pathology*, Minnesota – USA 21 (10): 1156-65, 1997
10. Sisack MJ, Dunsmore K, Sidhu N: Granulocytic sarcoma in the absence of myeloid leukemia. *J Am Academic Dermatology*, California – USA 37 (2): 308-311, 1997
11. Stockl FA, Dolmetsch AM, Saornil MA: Orbital granulocytic sarcoma. *Br J Ophthalmology*, Surrey – UK 2 (12): 1084-8, 1997
12. Szomor A, Passweg JR, Tichelli A: Myeloid Leukemia and myelodysplastic syndrome relapsing as granulocytic sarcoma (chloroma) after allogeneic bone marrow transplantation. *Annals of Hematology*, New York – USA 75 (5-6): 239-241, 1997
13. Tapia M, Giraldo P: El Sarcoma Granulocítico como expresión tumoral de las hemopatías mieloides. *Sangre*, Barcelona – España 42 (1): 5-6, 1997
14. Zhang XX, Robinson LJ, Stenzel TT: Translocation (15;17) (q22;q21) as a secondary chromosomal abnormality in a case of acute monoblastic leukemia with tetrasomy 8. *Cancer Genetic Cytogenetic*, California – USA 113 (1): 9-13, 1999

Dr. Gerson Espinoza Vera
Teléfono: 593-04-2334102-2515151



UNIVERSIDAD CATÓLICA
DE SANTIAGO DE GUAYAQUIL