



REPORTE DE CASO

Compresión medular por sarcoma granulocítico primario



Eduardo García Romo^{a,*}, Eva Yebra Fernández^b, Ramón Rodríguez González^b,
José Luis Agud Aparicio^c, Rosalía Rianza Grau^b, Beatriz Valle Borrego^d
y Fernando Burgos Lázaro^e

^a Unidad de Cuidados Paliativos, Hospital Fundación Jiménez Díaz, Madrid, España

^b Servicio de Hematología, Hospital Universitario Severo Ochoa, Leganés, Madrid, España

^c Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitario Severo Ochoa, Leganés, Madrid, España

^d Servicio de Urgencias, Hospital Universitario Severo Ochoa, Leganés, Madrid, España

^e Servicio de Anatomía Patológica, Hospital Universitario Severo Ochoa, Leganés, Madrid, España

Recibido el 27 de octubre de 2014; aceptado el 26 de marzo de 2015

Disponible en Internet el 22 de junio de 2015

PALABRAS CLAVE

Leucemia mieloide;
Sarcoma mieloide;
Dolor dorsolumbar;
Quimioterapia;
Radioterapia

KEYWORDS

Leukemia myeloid;
Sarcoma myeloid;
Low back pain;

Resumen El sarcoma granulocítico (SG) es una lesión poco frecuente asociada a síndromes mielodisplásicos, mieloproliferativos o leucemias, aunque puede ser el primer hallazgo en un paciente previamente sano. Presentamos un SG que comenzó como compresión medular, en un paciente sin patología hematológica previa. Las imágenes radiológicas demostraron una lesión lítica en L1 que precisó cirugía urgente. Fue preciso realizar inmunohistoquímica de la muestra para llegar al diagnóstico. El aspirado medular no mostró evidencia de patología hematológica, siendo el SG la primera manifestación. El paciente recibió posteriormente tratamiento con quimioterapia y radioterapia, falleciendo 20 meses después del diagnóstico de una sepsis *Pseudomonas aeruginosa* intratratamiento de una leucemia mieloblástica. En resumen, el SG primario es un tumor infrecuente de difícil diagnóstico. Es necesario tener un alto grado de sospecha y solicitar amplios estudios inmunohistoquímicos para un diagnóstico correcto. El tratamiento debe ser precoz, agresivo e individualizado, ya que tiene mal pronóstico.

© 2014 Instituto Nacional de Cancerología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Spinal cord compression due to nonleukemic granulocytic sarcoma

Abstract Granulocytic sarcoma (GS) is an infrequent lesion associated with myelodysplastic or myeloproliferative disorders or leukemia, although it may be the first finding in an otherwise healthy patient. A case of GS is described that presented as spinal cord compression, in a patient

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: dreduga@hotmail.com (E. García Romo).

Chemotherapy;
Radiotherapy

with no underlying hematological disorder. Imaging studies disclosed a single lytic lesion in L1, which required emergency surgery. Immunohistochemical staining of the surgical biopsy sample was needed for diagnosis. Bone marrow aspirate was unremarkable. The patient received chemo-radiotherapy, dying 20 months after diagnosis of *Pseudomonas aeruginosa* sepsis during treatment of acute myelogenous leukemia. In short, primary GS is an infrequent and difficult to diagnose tumor. A high degree of suspicion, along with extensive immunohistochemical studies are necessary for diagnosis. Treatment should be prompt, aggressive and individualized, since the prognosis is very poor.

© 2014 Instituto Nacional de Cancerología. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

Presentamos el caso de un varón de 45 años que consultó por dolor lumbar.

Observación clínica

Se trata de un paciente varón de 45 años, natural de Marruecos, que llevaba 25 años viviendo en España. Consultó seis meses antes por un dolor intenso, tras un esfuerzo físico, en parrilla costal y fosa renal derecha. Fue diagnosticado de cólico renoureteral y recibió tratamiento analgésico y antiinflamatorio, pudiendo reanudar su trabajo a los dos meses. Los cuatro meses siguientes, persistió una discreta molestia no incapacitante en la zona. Dos semanas antes de acudir al Servicio de Urgencias, presentó nuevamente, tras un esfuerzo físico, dolor brusco en dicha localización, precisando derivados opioides por la ausencia de mejoría con analgésicos habituales. Asociaba pérdida de peso no cuantificada los últimos meses, sin otra clínica. El paciente presentaba un hábito asténico, sin otros hallazgos.

Resultados

Su hemograma mostraba recuentos y fórmula leucocitaria en rangos de normalidad y no se detectaron alteraciones bioquímicas sanguíneas incluyendo proteínas totales, TSH, B2-microglobulina, inmunoglobulinas, espectro electroforético, PSA, CA19.9, CEA y la orina. El frotis de sangre periférica era normal, al igual que: Mantoux, rosa de Bengala, triptasa sérica, la ecografía cervical y la gastroscopia.

La tomografía axial computarizada (TAC) toraco-abdomino-pélvica con contraste y la resonancia magnética (RM) lumbar mostraron una lesión lítica amplia en el cuerpo vertebral L1 con afectación del pedículo derecho y un componente de partes blandas que excedía el contorno del propio cuerpo vertebral protruyendo a la porción anterior del conducto raquídeo con leve compresión del mismo (figs. 1 y 2). La gammagrafía ósea confirmó la lesión vertebral como única. Se realizó una punción aspiración con aguja fina guiada por tomografía axial computarizada (muestra no representativa). Ante estos hallazgos, se decidió realizar

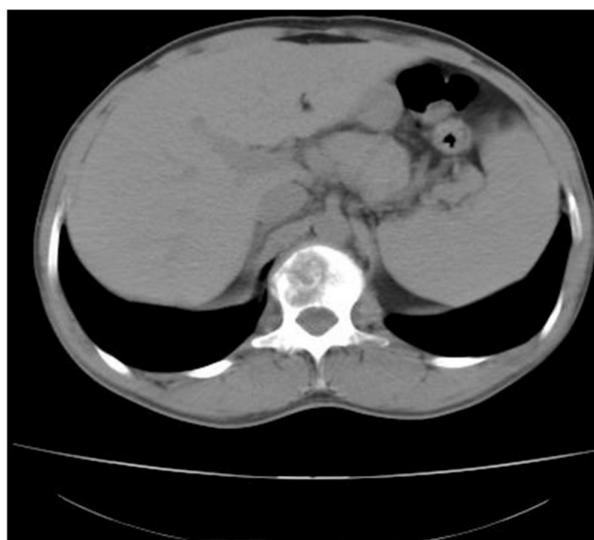


Figura 1 TAC abdominal sin contraste oral ni intravenoso. Lesión lítica en porción derecha del cuerpo vertebral de L1 con discreto componente de partes blandas paravertebral anterior y lateral derecho y en espacio epidural anterior.

corporectomía de L1 urgente con fijación anterior e injerto óseo.

La anatomía patológica reveló una lesión compatible con un sarcoma granulocítico, constituida mayoritariamente por células hematopoyéticas de aspecto inmaduro con estudio inmunohistoquímico positivo para CD45, CD34, CD43, mieloperoxidasa (MPO), CD15 y CD68, negativo para CD1-a, CD3, CD20, CD30, S100 y antígeno epitelial de membrana, y con un índice de replicación bajo (Ki67 30%) (fig. 3). El tejido esponjoso y fibroso periosteal circundante presentaba hiperplasia de la médula hematopoyética con algunas células inmaduras (fig. 4). La biopsia de médula ósea no mostraba alteraciones citológicas, inmunofenotípicas o citogenéticas, por lo que la lesión se consideró un sarcoma granulocítico (SG) primario.

Se inició quimioterapia sistémica con idarrubicina y citarabina (IA 3+7), y se asociaron seis dosis de quimioprofilaxis triple intratecal. Posteriormente, recibió radioterapia sobre



Figura 2 A-B RM de columna lumbar. Secuencias sagitales potenciadas T2. Pérdida de altura central del cuerpo vertebral L1 y alteración en la señal (hiperintensa) con marcado abombamiento del muro posterior.

D12, L1 y L2 (dosis total 30 Gy). Se mantuvieron controles clínicos, radiológicos y analíticos periódicos, sin intensificación del tratamiento dada la neutropenia severa que presentaba el paciente. Ingresó por leucemia mieloide aguda (LMA) 13 meses después del último ciclo de quimioterapia, presentando cambios mielodisplásicos y presencia en el análisis citogenético de trisomía del cromosoma 8 y delección del brazo largo del cromosoma 7. Se inició entonces tratamiento quimioterápico según esquema FLAG-Ida (fludarabina, citarabina, idarrubicina y filgastrim). En el día +24, el paciente fallece tras presentar shock séptico secundario

a bacteriemia por *Pseudomona aeruginosa*. El fallecimiento sucedió a los 20 meses del diagnóstico, dos años después del inicio de la sintomatología.

Discusión

El SG o sarcoma mieloide se define como un tumor extramedular constituido por células hematológicas mieloides. Burns¹ lo describió por primera vez en 1811 en un paciente con una lesión retroorbitaria de coloración verdosa. En 1853

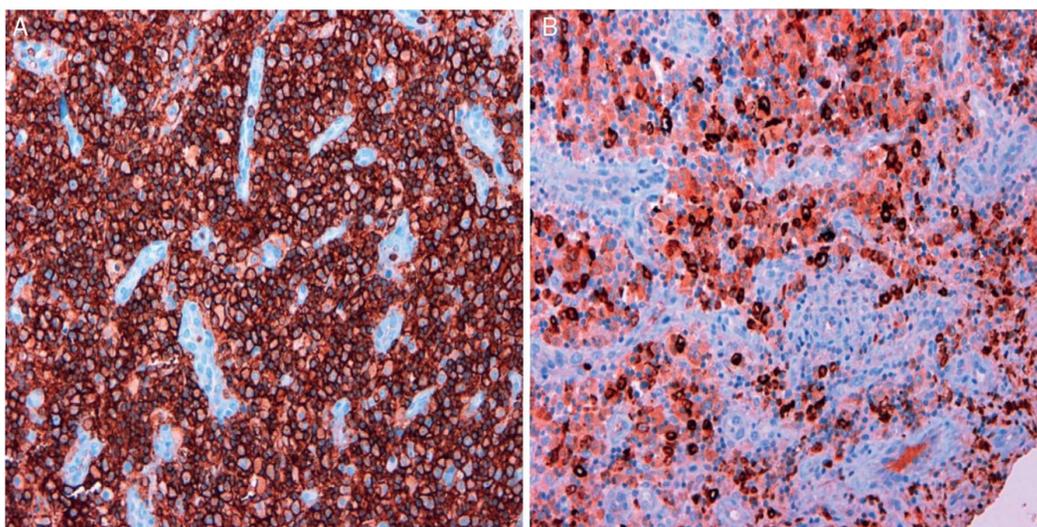


Figura 3 A-B (H-E, 40x). El estudio inmunohistoquímico muestra una intensa positividad difusa de las células para CD43 (imagen izquierda), que también es positiva para mieloperoxidasa (imagen derecha).

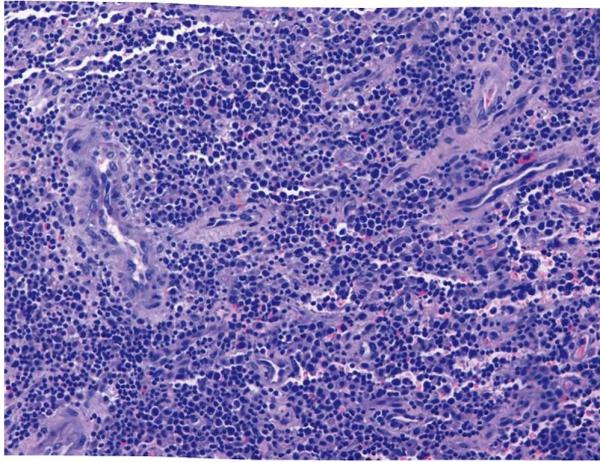


Figura 4 (H-E, 40x). Tejido fibroso periosteal con denso infiltrado celular polimorfo, donde se reconocen linfocitos con aislados eosinófilos y células de mayor tamaño, de aspecto inmaduro y de aspecto blástico.

King² lo denominó «cloroma», del griego *chloros*, verde. Este aspecto característico es debido a la presencia de MPO en los mieloblastos³.

Se trata de una neoplasia infrecuente cuya presentación clínica más común es su aparición en pacientes con patología hematológica previa, ya sea una LMA, síndrome mielodisplásico o mieloproliferativo. Es menos habitual que suponga la primera manifestación de estas enfermedades y excepcional que se manifieste como una lesión aislada o primaria sin evidencia en el estudio de médula ósea de hemopatía subyacente. En 1981 Neiman et al. publicaron una serie de 61 casos de SG de los cuales un 36% se presentaban sin trastorno mieloproliferativo asociado⁴. Pileri et al. publicaron en el 2007 la serie más larga hasta el momento, con 92 casos, siendo el 27% SG primarios⁵. En general, la incidencia estimada en adultos de un SG primario es de tan solo 2/1.000.000⁴.

El SG puede afectar cualquier parte del cuerpo, de forma solitaria o múltiple, pero se localiza más frecuentemente en hueso, piel y ganglios linfáticos. Su clínica es poco específica, debida principalmente al efecto de masa y disfunción del órgano afecto.

Su diagnóstico de certeza precisa estudios histológicos, ya que no tiene características radiológicas o marcadores bioquímicos que permitan distinguirlo de otras neoplasias. Evidentemente, el contexto clínico puede ser determinante, ya que la coexistencia de una hemopatía mieloide no controlada puede hacer hasta cierto punto innecesaria la biopsia de la tumoración.

Aquellos pacientes cuya única clínica es un dolor circunscrito subagudo o crónico, que finalmente resulta ser la manifestación de un tumor puesto en evidencia por las imágenes radiológicas, en una localización difícilmente accesible y sin datos adicionales en otras pruebas complementarias suponen en general un reto diagnóstico. El SG, por su infrecuencia y desconocimiento, no suele considerarse como una posibilidad, y menos si en el estudio solicitado se incluye una biopsia de médula ósea anodina.

Este es el caso de la mayoría de los SG localizados en la columna vertebral, que suponen el 13% del total de los primarios de acuerdo a la serie de Yamauchi et al.⁶ y no presentan por lo general clínica neurológica al comienzo. Suelen afectar un segmento único, más frecuentemente en vértebras dorsales, seguidas de las lumbares, aunque se describen casos con afectación más extensa a lo largo de la columna^{7,8}. Lógicamente, suelen pasar por dorsolumbalgias mecánicas o cólicos renoureterales en sus primeras consultas. En el paciente que presentamos, la cirugía se retrasó cuatro semanas debido a la falta de especificidad del dolor, siendo necesaria una intervención urgente al observar compresión medular por el tumor en la RM solicitada. El resultado de la anatomía patológica se demoró otras cuatro semanas debido a la complejidad de su estudio.

Aun disponiendo de muestras de tejido tumoral, el diagnóstico de un SG puede resultar complejo y requerir la combinación de diversos estudios para evitar su confusión con otras neoplasias. Las series clásicas comunicaban errores en el diagnóstico de hasta un 75% de los casos⁹. En estudios más recientes este porcentaje se situaba aún en torno al 25-47%^{6,10}, en la gran mayoría de los casos debido a la dificultad para diferenciar su morfología de la de los linfomas no Hodgkin de células B grandes. Ambas entidades muestran una celularidad patológica similar, de gran tamaño, citoplasma amplio y con tinciones básicas indistinguibles. Así la MPO, uno de los marcadores mieloides más característicos, resulta siempre negativa en las células linfoides pero puede serlo igualmente en los mieloblastos menos diferenciados^{11,12}. Actualmente para lograr un diagnóstico de certeza deben por ello combinarse datos obtenidos de una inmunohistoquímica más amplia con estudios de hibridación fluorescente *in situ* (FISH) y análisis moleculares. La inmunocitoquímica es el método más práctico para establecer el diagnóstico del SG, y por lo general más sencillo que la citometría de flujo que precisa células en suspensión. El marcador expresado con más frecuencia es el CD68/KP1, también suelen presentar positividad para MPO, CD117, CD99, CD68/PG-M1, lisozima, CD34, deoxinucleotidil transferasa terminal (TdT), CD56, CD61, CD30, glucoforina A y CD4¹³. Las expresiones antigénicas aberrantes son poco frecuentes y la combinación de estos antígenos permiten realizar un diagnóstico diferencial con linfomas no Hodgkin y con neoplasias no hematológicas como neuroblastomas, rhabdomyosarcomas, sarcomas de Ewing, histiocitomas, timomas, carcinomas o hematopoyesis extramedular^{6,9,10}.

En el estudio realizado por Pileri et al. en pacientes con SG primario y asociado a otra hemopatía, un 54% presentaban alteraciones citogenéticas, siendo las más frecuentes la monosomía del cromosoma 7 y la trisomía del 8⁵.

En cuanto al tratamiento de los SG, no existe consenso, ni en los primarios ni cuando se asocian a otra hemopatía. Esto se debe a la falta de estudios prospectivos aleatorizados por su baja incidencia. Tsimberidou et al. documentaron que los pacientes tratados con regímenes de quimioterapia con citarabina, con radioterapia o sin esta, conseguían la remisión completa en un 65% de los casos¹⁴. Es necesario estudiar cada caso individualmente y plantear un tratamiento según distintos aspectos como la edad, comorbilidades o grado de afectación. Por lo general, los SG primarios son tratados inicialmente como una LMA, con regímenes de quimioterapia para la inducción a la remisión seguidos de consolidación.

El tratamiento quirúrgico y la radioterapia suele indicarse cuando la masa es grande o como en nuestro caso si produce compresión medular. Tampoco está claro el papel del trasplante de médula ósea, tanto autólogo como alogénico, aunque se asocia a tasas de supervivencia global ligeramente más altas en la literatura^{10,12,15,16}. Aunque la mayoría de los SG son radiosensibles, el tratamiento único con radioterapia no resulta beneficioso, y se emplea de forma localizada para lesiones óseas muy dolorosas o compresivas¹⁷.

El comportamiento clínico y la respuesta al tratamiento del SG no parecen estar influenciados por la edad, el sexo, la localización anatómica, el hecho de ser tumor primario o asociado a otras hemopatías, los hallazgos histológicos, inmunohistoquímicos o citogenéticos. En algunos casos, no obstante, el tratamiento precoz puede mejorar el pronóstico y disminuir la probabilidad de que evolucione a una enfermedad sistémica^{5,8,18}.

En conclusión, el SG es un tumor infrecuente y de difícil diagnóstico a considerar en el diagnóstico diferencial de la compresión medular por tumores. Su aparición como primera manifestación de una enfermedad hematológica resulta todavía más infrecuente, por lo que es importante tener un alto grado de sospecha y solicitar amplios estudios inmunohistoquímicos para un diagnóstico correcto. Se recomienda iniciar un tratamiento sistémico precoz, agresivo e individualizado, ya que el SG primario se considera una enfermedad de mal pronóstico, similar al de una LMA^{14,15}.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Burns A. Observations on the surgical anatomy of the head and neck. 1st ed. Baltimore: F. Lucas, Jr., E. J. Coale, and Cushing & Jewett; Philadelphia: H. Carey & I. Lea; 1823. p. 386.

2. King A. A case of chloroma. *Mon J Med Soc.* 1853;17:97-104.
3. Ripp DJ, Davis JW, Rengachary SS, Lotuaco LG, Watanabe IS. Granulocytic sarcoma presenting as an epidural mass with cord compression. *Neurosurgery.* 1989;24:125-8.
4. Neiman RS, Barcos M, Berard C, Bonner H, Mann R, Rydell RE, et al. Granulocytic sarcoma: a clinicopathologic study of 61 biopsied cases. *Cancer.* 1981;48(6):1426-37.
5. Pileri SA, Ascani S, Cox MC, Campidelli C, Bacci F, Piccioli M, et al. Myeloid sarcoma: clinico-pathologic, phenotypic and cytogenetic analysis of 92 adult patients. *Leukemia.* 2007;21(2):340-50.
6. Yamauchi K, Yasuda M. Comparison in treatments of nonleukemic granulocytic sarcoma. *Cancer.* 2002;94(6):1739-46.
7. O'Brien T, Mortimer E, DeGroot H. Shoulder pain in an 8-year-old girl. *Clin Orthop Relat Res.* 2000;372:314-8, 320-322.
8. Meltzer JA, Jubinsky PT. Acute myeloid leukemia presenting as spinal cord compression. *Pediatr Emerg Care.* 2005;21(10):670-2.
9. Meis JM, Butler JJ, Osborne BM, Manning JT. Granulocytic sarcoma in nonleukemic patients. *Cancer.* 1986;58(12):2697-709.
10. Antic D, Elezovic I, Milic N, Suvajdzic N, Vidovic A, Perunicic M, et al. Is there a "gold" standard treatment for patients with isolated myeloid sarcoma? *Biomed Pharmacother.* 2013;67(1):72-7.
11. Campo E, Swerdlow SH, Harris NL, Pileri S, Stein H, Jaffe ES. The 2008 WHO classification of lymphoid neoplasms and beyond: evolving concepts and practical applications. *Blood.* 2011;117(19):5019-32.
12. Breccia M, Mandelli F, Petti MC, D'Andrea M, Pescarmona E, Pileri SA, et al. Clinicopathological characteristics of myeloid sarcoma at diagnosis and during follow-up: report of 12 cases from a single institution. *Leuk Res.* 2004;28(11):1165-9.
13. Campidelli C, Agostinelli C, Stitson R, Pileri SA. Myeloid sarcoma: extramedullary manifestation of myeloid disorders. *Am J Clin Pathol.* 2009;132(3):426-37.
14. Tsimberidou AM, Kantarjian HM, Estey E, Cortes JE, Verstovsek S, Faderl S, et al. Outcome in patients with nonleukemic granulocytic sarcoma treated with chemotherapy with or without radiotherapy. *Leukemia.* 2003;17(6):1100-3.
15. Bakst RL, Tallman MS, Douer D, Yahalom J. How I treat extramedullary acute myeloid leukemia. *Blood.* 2011;118(14):3785-93.
16. Chevallier P, Labopin M, Cornelissen J, Socié G, Rocha V, Mohty M, et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for isolated and leukemic myeloid sarcoma in adults: a report from the Acute Leukemia Working Party of the European group for blood and marrow transplantation. *Haematologica.* 2011;96(9):1391-4.
17. Kalayci M, Sümer M, Yenidünya S, Ozdolap S, Açıkgoz B. Spinal granulocytic sarcoma (chloroma) presenting as acute cord compression in a nonleukemic patient. *Neurol India.* 2005;53:221-3.
18. Hutchinson RE, Kurec AS, Davey FR. Granulocytic sarcoma. *Clin Lab Med.* 1990;10:889-901.