

CASO 1**PACIENTE JOVEN
CON ADENOPATÍA INGUINAL**

P. MARTÍN-CABRERA¹, E. ALONSO¹,
E. DE LA BANDA¹, F. CLIMENT²,
V. ROMAGOSA², I. GRANADA³, M. ARNAN⁴,
A. DOMINGO-CLAROS¹

¹ Citología Hematológica; ² Servei d'Anatomia Patològica. Hospital Universitari de Bellvitge. Barcelona. ³ Servei de Citogenètica y Biologia Mol·lecular. Hospital Germans Trias i Pujol. Badalona, Barcelona. ⁴ Servei d'Hematologia Clínica. Hospital Duran i Reynals. Barcelona

Motivo de consulta: Paciente de 33 años con adenopatía inguinal derecha que es remitido al Servicio de Medicina Interna para estudio.

Antecedentes personales: Natural de Nepal, aunque residía en Barcelona desde hacía dos años, trabajaba de guía turístico. No presentaba ningún antecedente médico-quirúrgico de interés. Sin tratamiento alguno en la actualidad, ni alergias medicamentosas conocidas. Fumador ocasional, sin otros hábitos tóxicos a destacar.

Enfermedad actual: El paciente es remitido por su médico de cabecera para estudio de una adenopatía inguinal derecha de más de dos semanas de evolución que no había evolucionado correctamente con tratamiento antibiótico y antiinflamatorio. No refería astenia, anorexia, pérdida de peso ni tampoco síntomas B.

Exploración física: Buen estado general, normocoreado, normohidratado y afebril. Destacaba como único hallazgo a la exploración una adenopatía en la región inguinal derecha de aproximadamente 3-4 cm, indurada, dolorosa a la palpación y adherida a planos profundos. No se palpaban más adenopatías en otros territorios, así como visceromegalias.

Pruebas complementarias:

1. **Hemograma:** hematíes: $4,71 \times 10^{12}/L$; hemoglobina: 145 g/L; VCM: 92 fL; leucocitos: $4,2 \times 10^9/L$ (neutrófilos 54%, linfocitos 27%, monocitos 8%, eosinófilos 11%); plaquetas: $227 \times 10^9/L$.

2. **Bioquímica:** glucosa: 5,3 mmol/L (4,1-6,9); creatinina: 68 $\mu\text{mol}/L$ (0-111); urea: 3,5 mmol/L (3,6-8,6); Na: 139 mmol/L (135-147); K: 3,74 mmol/L (3,83-5,1); AST: 0,45 $\mu\text{kat}/L$ (0-0,70); ALT: 0,34 $\mu\text{kat}/L$ (0-0,93); GGT: 0,34 $\mu\text{kat}/L$ (0-1,16); bilirrubina total: 14 $\mu\text{mol}/L$ (0-18); proteínas totales: 67 g/L (64-80); albúmina: 42 g/L (33-50); LDH: 1,7 $\mu\text{kat}/L$ (0,1-3,4); β_2 -microglobulina: 1,5 mg/L (0-2,2); PCR: 0,1 mg/L (0-5); ferritina: 163 $\mu\text{g}/L$ (30-400); hierro: 26 $\mu\text{mol}/L$ (6-27).

3. **Frotis de sangre periférica:** sin alteraciones a destacar.

4. **Coagulación plasmática:** rAPTT: 0,9 (0,8-1,2); rTP: 1 (0,8-1,2).

5. **Serología:** HIV, VHB, VHC negativos.

6. **Tomografía axial computarizada (TC) de tórax y abdomen:** adenopatías patológicas en territorio femoral común derecho, iliaca externa derecha, distales a la bifurcación de la iliaca derecha, iliaca común derecha, así como retroperitoneales altas, interaortocava y paraaórticas izquierdas. No se evidenciaron adenopatías de significado patológico en otros territorios, así como tampoco hepatoesplenomegalia.

7. **Punción-aspiración con aguja fina (PAAF) de mazacote adenopático:**

i. **Morfología:** se realiza una extensión citológica del material remitido observándose una infiltración por células de tamaño medio/grande, con alta relación N/C, núcleo de contorno regular, de cromatina laxa y nucleólo con citoplasma basófilo agranular no vacuolado (Figura 1).

ii. **Citometría de flujo:** el material obtenido ($1,2 \times 10^9/L$ células) fue analizado por citometría de

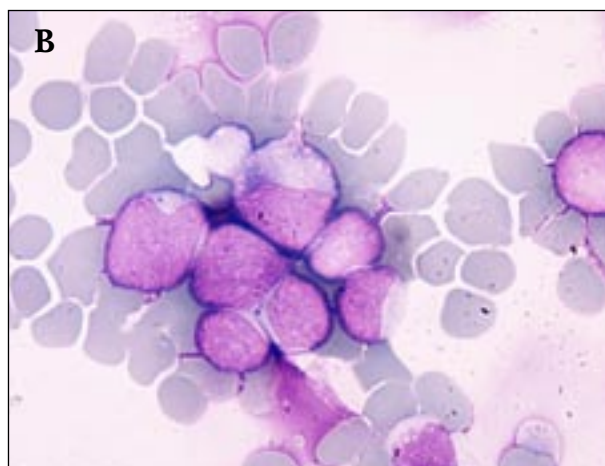
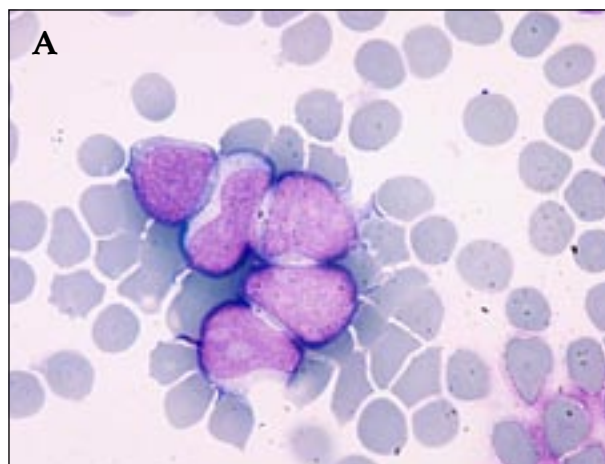


Figura 1 (A y B). PAAF de adenopatía inguinal. Extendido citológico en el que se observan células de morfología inmadura.

flujo objetivándose que la población celular era positiva para CD34 y coexpresaban marcadores de diferenciación mieloide (CD117/CD33), siendo negativos los marcadores de diferenciación monocitoide y linfoide.

8. *Aspirado de médula ósea (I):*

i. Morfología: muestra con celularidad normal para la edad. Megacariocitos en proporción normal con un 5% de elementos de tamaño normal e hipolobulados. La serie granulopoyética (46% del total) presentaba gigantismo e hipo/degranulación en todos los estadios madurativos, destacando una discreta eosinofilia y la presencia del 12% de blastos de tamaño pequeño/medio con alta relación N/C, núcleo de contorno regular, cromatina laxa con nucléolo y citoplasma basófilo agranular que mostraba tendencia a la agrupación. La serie roja (33% del total) era megaloblástica y estaba mal hemoglobinizada (Figura 2).

ii. Citoquímica: el estudio citoquímico mostró un patrón de hierro medular dentro de la normalidad, con un 26% de blastos mieloperoxidasa (MPO) positivos que a su vez eran α -Naftil acetato esterasa (ANAE) y α -Naftil butirato esterasa (ANBE) negativos.

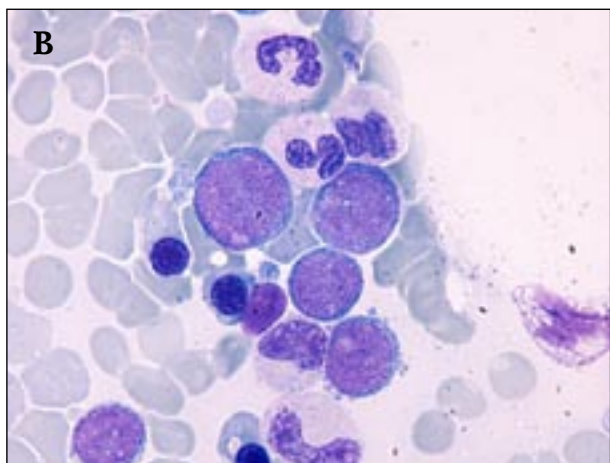
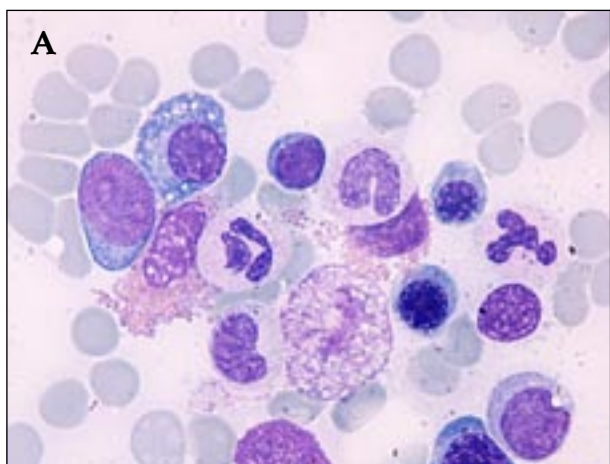


Figura 2 (A y B). Aspirado de MO en el que se observa blastosis (12%) acompañada de rasgos displásicos en las series granulocítica y eritrode.

iii. Citometría de flujo: se evidenciaba una población blástica (8% del total de la celularidad) que era CD45d, CD34, CD33, CD13 y MPO positiva, con el resto de los marcadores negativos.

iv. Citogenética: 46, XY, t(2;17)(q21;p13), del(5)(q13q33), add(10)(p13), del(11)(q22), del(12)(p11.2) [3]/46, XY [17] (Figura 3).

v. Biología molecular: negativa para la mutación de la NMP1, FLT3-ITD y FLT3-D835.

Llegado este momento, el paciente sale del circuito hospitalario, siendo imposible su localización para continuar el estudio, ingreso y tratamiento pertinente. Vuelve a la consulta 2 meses después con crecimiento del mazacote adenopático en la ingle y con síndrome tóxico asociado. En ese momento es ingresado y se procede a terminar con el resto de las pruebas diagnósticas.

1. *Hemograma:* hematíes: $4,07 \times 10^{12}/L$; hemoglobina: 120 g/L; VCM: 97 fL; leucocitos: $1,9 \times 10^9/L$ (neutrófilos 41%, linfocitos 39%, monocitos 2%, eosinófilos 16%); plaquetas: $180 \times 10^9/L$.

2. *Frotis de sangre periférica:* destacaban macrocitos mal hemoglobinizados y segmentados hipo/degranulados además de eosinofilia.

3. *Biopsia de adenopatía:* se remite un fragmento nodular de tejido de aproximadamente $1,8 \times 0,8$ cm, en el que se observa una destrucción de la arquitectura ganglionar secundaria a infiltración masiva por células de morfología blástica que son CD34, CD117 y CD43 positivas con alto índice de proliferación (Figura 4, A-D).

4. *Estudio por hibridación in situ fluorescente (FISH) de adenopatía:* deleción del 5q (Figura 5).

5. *Aspirado de médula ósea (II):*

i. Morfología: muestra con celularidad conservada, con megacariocitos en proporción normal, algunos de ellos hipolobulados. La serie granulocítica (29% del total) presentaba gigantismo con *clumping* cromatínico e hipo/degranulación, observándose una infiltración por

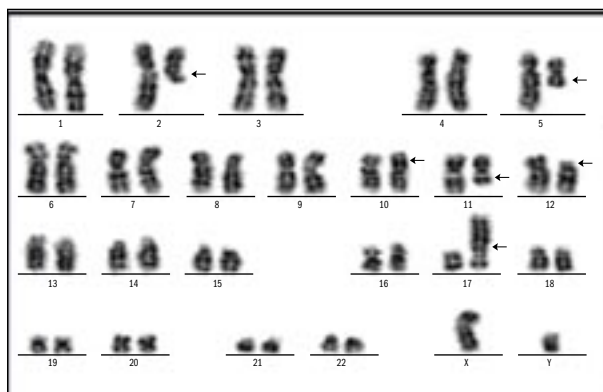


Figura 3. Citogenética de MO con fórmula cromosómica 46, XY, t(2;17)(q21;p13), del(5)(q13q33), add(10)(p13), del(11)(q22), del(12)(p11.2) [3]/ 46, XY [17]. Cortesía del Laboratorio de Citogenética, Servicio laboratorio-hematología, Hospital Germans Trias i Pujol, ICO Badalona.

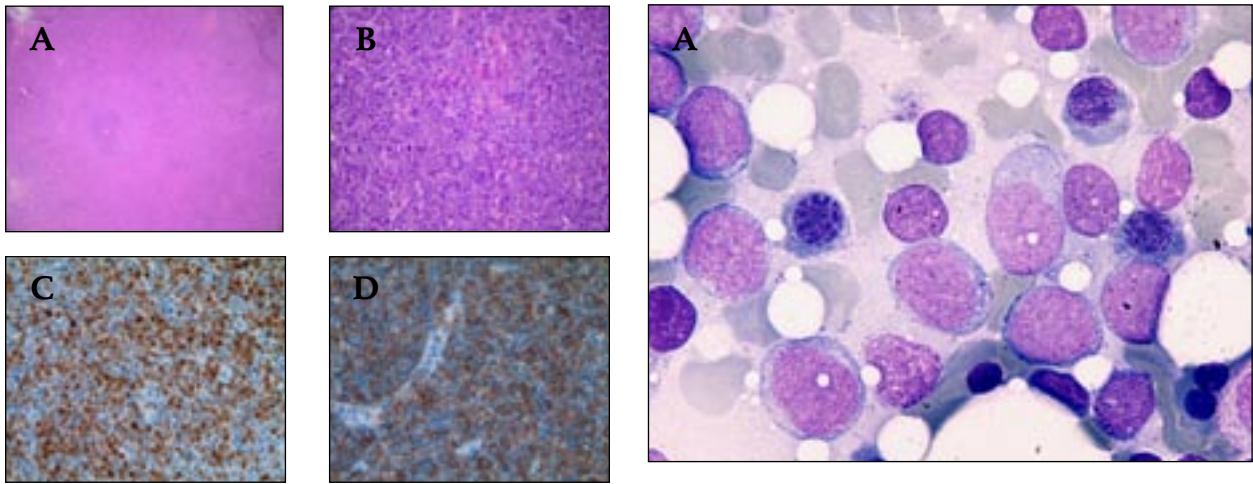


Figura 4. A: Anatomía patológica del ganglio a pocos aumentos con infiltrado monomorfo que destruye la arquitectura ganglionar. B: La misma pieza a gran aumento observándose las características inmaduras del infiltrado. C: Positividad para CD34. D: Positividad para CD117.

45% de células blásticas de morfología idéntica las del primer aspirado. La serie roja (19% del total) presentaba megaloblastosis y mala hemoglobinización (Figuras 6, A-B).

ii. Citoquímica: el estudio citoquímico seguía mostrando blastos MPO positivos y ANAE y ANBE negativos.

iii. Citometría de flujo: el análisis por citometría de flujo confirmaba la positividad de la población blástica para marcadores de células *stem* CD34, HLA-DR, así como la coexpresión de marcadores de línea mielóide (CD117, CD33, CD13 y MPO), siendo negativos los marcadores de diferenciación monocitoide y linfoide.

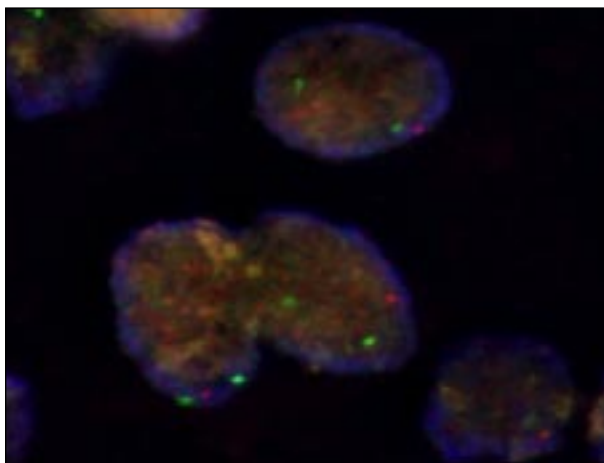


Figura 5. Estudio del ganglio en tejido parafinado donde se demuestra la delección del 5q. Cortesía del Laboratorio de Citogenética, Servicio laboratorio-hematología, Hospital Germans Trias i Pujol, ICO Badalona.

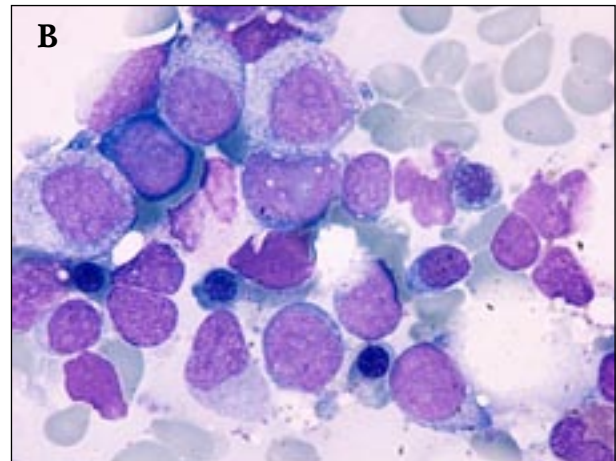


Figura 6 (A y B). Aspirado de MO con infiltración por 45% de células blásticas con displasia en series granulocítica y eritroide.

iv. Citogenética y biología molecular idénticas al primer aspirado de médula ósea.

Diagnóstico:

1. Sarcoma mielóide (SM).
2. Leucemia aguda mielobástica (LAM) con cambios asociados a displasia (Organización Mundial de la Salud –OMS–, 2008). LAM-M2 (Grupo Cooperativo Franco-Americano-Británico –FAB–).

Evolución y tratamiento: Con el diagnóstico de LAM el paciente es ingresado para recibir tratamiento quimioterápico intensivo según el esquema IdiCE del protocolo CETLAM, entrando en remisión completa. A continuación, recibe tratamiento de consolidación, realizándose seguidamente un trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos procedentes de donante familiar compatible.

Actualmente, el paciente está a 12 meses del trasplante sin evidencia de recidiva de su enfermedad.

Discusión: El SM, conocido antiguamente como sarcoma granulocítico o cloroma, es una masa tumoral consistente en blastos mieloides con/sin maduración localizada en otro sitio anatómico que no sea la

médula ósea (MO)⁽¹⁾. No entrarían, por tanto, en esta definición los infiltrados de células blásticas mieloides en otros tejidos extramedulares, excepto cuando el infiltrado forme una masa y borre la arquitectura natural del tejido⁽¹⁾.

Se presenta sobre todo en hombres (ratio 1,2:1) en las últimas décadas de la vida con una mediana de incidencia a los 56 años⁽¹⁾.

Aunque se puede ver afectada cualquier localización anatómica, se afectarán por orden decreciente de frecuencia los siguientes tejidos: piel (28,2%), ganglios linfáticos (16,3%), testículos (6,5%), tracto gastrointestinal (6,5%), hueso y tejidos blandos adyacentes (3,25%) y sistema nervioso central (SNC) (3,25%). En menos del 10% de los casos puede haber afectación múltiple a la vez⁽²⁾.

Existen diferentes formas de presentación clínica. La modalidad de presentación *de novo* debe considerarse equiparable a la de una LAM⁽²⁾, pudiendo aparecer coincidiendo o precediendo en el tiempo (incluso meses o años) a una LAM o formando parte de la transformación blástica de un síndrome mielodisplásico (SMD), una neoplasia mieloproliferativa (NMP) o SMD/NMP. El SM puede aparecer también durante el curso de una LAM conocida como manifestación inicial de recaída, independientemente de los hallazgos en MO o sangre periférica (SP)^(1,2).

El diagnóstico de este tipo de patología puede ser difícil y debe incluir el despistaje de patología linfocítica (leucemia/linfoma linfoblástico, linfoma de Burkitt o linfoma difuso de células grandes B), neoplasia blástica de células dendríticas plasmocitoides –pudiéndose detectar focos de células dendríticas, sobre todo en casos con inv(16)–, o incluso de patología no hematológica (neoplasias de células pequeñas como el neuroblastoma, sarcoma de Ewing, rhabdomyosarcoma o meduloblastoma, sobre todo en población infantil)^(1,2). Por lo tanto, se deben utilizar todas las armas diagnósticas a nuestra disposición para su diagnóstico correcto.

Las técnicas de cito- e inmunohistoquímica nos ayudarán a realizar un diagnóstico correcto y mejorar la filiación de las células^(4,5). Se debe reseñar que, de forma excepcional, se puede encontrar expresión aberrante para marcadores linfocíticos B, T e incluso citoqueratinas. Los casos en los que se cumplan criterios de leucemia aguda de linaje ambiguo no deberían ser clasificados como SM⁽¹⁾.

La citometría de flujo, la cual nos permite analizar el perfil antigénico de una población celular en una suspensión, cobra cada vez más importancia tanto para la rápida orientación diagnóstica como para el diagnóstico diferencial de casos como éste en un medio en el que la PAAF se ha convertido en una técnica sencilla, rápida y de barata realización.

Hasta ahora la mayoría de la información de la que

disponemos sobre el SM viene dada por series de casos y contribuciones tecnológicamente anticuadas, siendo de vital importancia incluir en el diagnóstico de estas neoplasias estudios citogenéticos y de biología molecular en aras de correlacionar estos hallazgos con fenotipos, morfologías, aspectos clínicos y pronósticos⁽²⁾. Se han detectado alteraciones cromosómicas, tanto por cariotipo como por FISH (debemos recordar que sobre tejido incluido en parafina sólo es viable el análisis de núcleos en interfase, reservándose los cariotipos para casos coincidentes con expresión en SP o MO), en un 55% aproximadamente de los casos^(1,2), siendo este número similar al de la incidencia de alteraciones citogenéticas de LAM en adultos (40-60%)⁽²⁾. Según S. Pileri *et al.*, en su último análisis de series de casos (n = 92), las alteraciones citogenéticas más frecuentemente encontradas fueron: monosomía del 7 (sobre todo en pacientes con patología mielode previa de base), trisomía del 8 (siendo esta última interesante por el reciente hallazgo de *clusters* de aberraciones genéticas preferencialmente en los cromosoma 8 y 11, por medio de *arrays* de hibridación genómica comparativa⁽⁴⁾), reordenamientos del gen MLL (ya descrito previamente por otros grupos como una alteración genética muy relacionada con el SM⁽⁵⁾), inv 16, trisomía del 4, monosomía del 16, delección del 16q, delección del 5q, delección 20q, trisomía del 11, t (8;21)(q22;q22), presentándose esta última con menor incidencia de lo descrito en la literatura y, sobre todo, en relación con la población infantil y afectación a nivel de la órbita ocular^(2,6).

Dada la dificultad existente para el estudio citogenético en muestras de SM, ya que la mayoría están incluidas en parafina, se han desarrollado una serie de técnicas para detectar lesiones genéticas aun en muestras parafinadas, siendo muy importante para el hallazgo de marcadores diagnósticos y pronósticos en este tipo de patología. La mutación de la nucleofosmina (NPM1) representa la alteración genética más común en LAM⁽⁷⁾ de cariotipo normal sin que se conociese su papel en el SM. Ya que la detección por técnicas de inmunohistoquímica de la NPM1 en el citoplasma de células leucémicas de LAM se correlaciona con la detección por reacción en cadena de la polimerasa (PCR) de la mutación de la NPM1⁽⁸⁾, se ha utilizado por diferentes grupos el marcaje de muestras de SM con anticuerpos anti-NPM1 para detectar la NPM1 citoplasmática/mutada⁽⁹⁾. En la serie de casos presentada por B. Falini, se halló una incidencia del 15% de NPM1 citoplasmática/mutada. Destaca entre los datos epidemiológicos de esta serie de casos que la mayoría de los pacientes en los que se demostró la mutación de la NPM1, el SM precedió (53%), coincidió (23%) o apareció en el curso de una LAM (19%), no detectándose ningún paciente con antecedentes de NMP, SMD o NMP/SMD. Además, los pacientes con

SM y NPM1 mutada compartían una serie de características con las LAM NPM1 mutada como son: asociación sobre todo con morfología M4/M5 de la FAB, negatividad para CD34, cariotipos normales, ausencia de historia previa de patología mieloide y estabilidad de la mutación durante el curso de la enfermedad. A pesar de todas estas similitudes, se encontró que la supervivencia no era tan buena como en los pacientes con LAM con NPM+/FLT3-. Un posible factor de confusión puede ser que estos casos de SM no fueron analizados para la mutación del FLT3, dado que las muestras estaban incluidas en parafina⁽⁹⁾.

En relación al pronóstico de estos pacientes y en contraposición con lo que se encuentra en la literatura, no se encontraron diferencias pronósticas dependiendo de factores como la modalidad de presentación del SM (*de novo* o en paciente con historia de NMP, SMD o NMP/SMD), la edad o la presencia de alteraciones cromosómicas determinadas⁽²⁾. El factor más importante parece ser el tipo de tratamiento que el paciente ha realizado, hallándose la supervivencia más larga en pacientes que han realizado tratamiento con quimioterapia potenciada con trasplante autólogo/allogénico⁽²⁾, sugiriendo que éste debería ser la aproximación terapéutica, cosa que sin embargo no siempre es posible debido a la edad de presentación de esta patología.

Como recordatorio sobre la evolución final de nuestro paciente a LAM con cambios asociados a displasia, debemos además mencionar que en la última clasificación de la OMS (2008) de los tumores hematopoyéticos y del tejido linfóide se aportan una serie de criterios para la clasificación de las LAM, como LAM con cambios asociados a displasia⁽¹⁾.

Resumen: En resumen, nuestro paciente se presentó inicialmente con un SM y, dada la historia natural de esta patología, que puede preceder o aparecer concomitantemente con una LAM, se procedió a realizar un aspirado de MO para descartar la presencia de LAM. En este primer aspirado se observó una blastosis no despreciable, cambios displásicos leves con anomalías genéticas compatibles con SMD, por lo que podría haberse diagnosticado en ese momento de SMD tipo AREB II (OMS, 2008), aun cuando la OMS desaconseja este diagnóstico en ausencia de citopenias en SP. Sabiendo que el SM puede preceder o coincidir con una LAM, y con el resultado del segundo aspirado de MO con el diagnóstico de LAM con cambios asociados a displasia, es probable que en el momento en que se realizó el primer aspirado, la MO estuviera en fase de ser infiltrada para acabar cumpliendo criterios numéricos de LAM dos meses después de la reevaluación.

Para recordar

1. El sarcoma mieloide es una enfermedad poco frecuente y su diagnóstico debe equipararse al de la leucemia aguda mieloblástica.
2. Es importante la utilización de todo el arsenal diagnóstico para realizar un correcto diagnóstico diferencial.
3. La mayoría de la información sobre esta patología nos viene sobre todo de series de casos tecnológicamente anticuados; hay que resaltar la importancia de estudios citogenéticos, moleculares y de *arrays* para una mejor caracterización de esta patología, sobre todo en relación a la detección de factores pronósticos.
4. La mayor supervivencia en este grupo de pacientes se ha conseguido en aquellos que han recibido quimioterapia convencional seguida de trasplante autólogo/allogénico.

Bibliografía

1. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H, et al. WHO classification of tumors of haematopoietic and lymphoid tissues. Vol. 2. Geneva (Switzerland) and Albany (NY, USA): WHO Press; 2008.
2. Pileri SA, Ascani S, Cox MC, Campidelli C, Bacci F, et al. Myeloid sarcoma: clinic-pathologic, phenotypic and cytogenetic analysis of 92 adult patients. *Leukemia* 2007; 21: 340-50
3. Woessner Casas S, Florensa Brichs L. Citología óptica en el diagnóstico hematológico. 5.ª edición. Madrid (Spain): Acción Médica S.A. y Fundación Española de Hematología y Hemoterapia; 2006.
4. Deeb G, Baer MR, Gaile GP, Jani Sait SN, Barcos M, et al. Genomic profiling of myeloid sarcoma by array comparative genomic hybridization. *Genes Chromosomes & Cancer* 2005; 44: 373-83.
5. Park KU, Lee DS, Lee HS, Kim CJ, C HI. Granulocytic sarcoma in MLL positive infant acute myeloblastic leukemia: fluorescence in situ hybridization study of children acute myelogenous leukemia for detecting MLL rearrangement. *Am J Pathol* 2001; 159: 2011-6.
6. Schwyzer R, Sherman GG, Cohn RJ, Poole JE, Willem P. Granulocytic sarcoma in children with acute myeloblastic leukemia and t(8;21). *Medical and Pediatric Oncology* 1998; 31: 144-9.
7. Falini B, Mecucci C, Tiacci E, Alcalay M, Rosati R, et al. Cytoplasmic nucleophosmin in acute myelogenous leukemia with normal karyotype. *N Eng J Med* 2005; 352: 254-66.
8. Fallini B, Martelli MP, Bolli N, Bonasso R, Ghia E, et al. Immunohistochemistry predicts nucleophosmin (NPM) mutations in acute myeloid leukemia. *Blood* 2006; 108: 1999-2005
9. Falini B, Lenze D, Hasserjian R, Coupland S, Jaehne D. Cytoplasmic mutated nucleophosmin (NMP) defines the molecular status of a significant fraction of myeloid sarcomas. *Leukemia* 2007; 21: 1566-70.