

CASOS CLINICOS

SARCOMA GRANULOCÍTICO AISLADO DE MAMA. PRESENTACIÓN DE UN CASO Y REVISIÓN DE LA LITERATURA

Beligoy L. - Center, Instituto privado de hematología y oncología - Resistencia - Chaco - Argentina

Berecoechea O. - Sección Mastología. Sanatorio Femechaco - Resistencia - Chaco - Argentina

Bancalari A. - Instituto privado de patología - Resistencia - Chaco - Argentina

Gomez Rueda N. - Instituto privado de citología i patología de Buenos Aires - Argentina

Correspondencia: Gonzalez Montaner, 415. Resistencia (3500) - Chaco - Argentina.

Tel./Fax: 03722-429.176/438.472 e-mail: pilybel@fullzero.com.ar

RESUMEN

Los Sarcomas Granulocíticos (S.G) son tumores sólidos y muy poco frecuentes, localizados en hueso, periostio, tejidos blandos y ganglio linfático, cuya expresión clínica está relacionada con su ubicación. Pueden presentarse en diferentes entidades clínicas y se caracterizan por escasa maduración mieloide, pobre respuesta terapéutica y corta sobrevida, progresando habitualmente a Leucemia Mieloide Aguda (LMA). Existen diferentes propuestas terapéuticas, la más recomendada es la QTP e.v. con protocolos para Leucemia Mieloide Aguda. Describimos una paciente de 31 años con diagnóstico de SG aislado de glándula mamaria, en ausencia de Leucemia Aguda. Fue tratada con radioterapia local, presentando buena respuesta terapéutica, cursando 24 meses de sobrevida libre de enfermedad en la actualidad.

Palabras clave: Sarcoma granulocítico / cloroma / mieloblastoma de mama.

ABSTRACT:

The Granulocytic Sarcoma (GS) are solid tumours, not very frequent, placed in bones, periostium, soft tissues and the lymphatic nodes, which clinical expression is related to its placement. There can be different clinical entities and they have limited myeloid maturation, a poor therapeutical answer and short survival, habitually evolving towards an Acute Myelogenous Leukemia (AML).

There are different therapeutical proposals and the most recommended one is with protocols for Acute Leukemia. We describe here a 31 years old woman, with diagnosis of SG isolated gland mammary, in absence of Acute Leukemia, who was trated with local radiotherapy, having a good therapeutical answer. She has survived 24 months, remains free from illness.

Plasmocytomas are not common tumours, formed by plasmatic cells in different maturing stages. There are two kinds of entities: the Bony Plasmocytoma and the Extramedullar Plasmocytoma. Both occupy from 2 to 10% of all the Plasmatic Neoplasias and are characterized by significant absence of anemia, numerous bony destruction, not enough plasmocytary medullar infiltration and appropriated answer to the therapy.

Its main place is the head and neck; 82,8% is at an aereo-digestive level. Only 14 of the cases published in the literature show lonely renal localization, habitually having a palpable mass, hematuria or peripheral neuropathy. We present an adult patient with diagnosis of 1º Kidney Plasmocytoma, of fast and fatal evolution, whose initial diagnosis was renal carcinoma

Key-words: Granulocytic sarcoma / Chloroma / Myeloblastoma

INTRODUCCIÓN

Los sarcomas granulocíticos (SG), mieloblastomas o cloromas son tumores poco frecuentes, de localización extramedular, que aparecen a cualquier edad, frecuentemente en niños, compuestos por células mieloides en diferente estadio madurativo, muchos de los cuales son detectados en autopsias.(1) Descritos por Burns en 1.811 y denominados por King cloromas por el color verde grisáceo que lo caracteriza al contacto con el aire después de la sección quirúrgica, y atribuible a la presencia de mieloperoxidasa (MP) en sus células.(2,3,4,5), Rapaport acuña el nombre SG y Dock es el primero en notar la asociación con leucemias, más con enfermedad mieloide que linfoide. En 1.973 Muss y Maloney comunican el doble de incidencia de SG en Leucemia Mieloide Crónica (LMC) que en portadores de leucemias agudas (LA) Frecuentemente se encuentran en : hueso (cráneo, esternón, columna, costillas), periostio, ganglios linfáticos (cualquier cadena); tejidos blandos (tronco, cara, cuero

cabelludo); sistema nervioso central, cabeza (órbita) y cuello y con menor frecuencia en otras localizaciones; asociándose a pobre respuesta terapéutica y a corta esperanza de vida.

Presentamos una paciente con diagnóstico de sarcoma granulocítico aislado de glándula mamaria, en ausencia de LA, inicialmente diagnosticado clínicamente como un cáncer mamario.

CASO CLÍNICO

Mujer, 31 años, sin antecedentes patológicos personales ni familiares de interés que consulta en agosto de 2001 por nódulo en mama izquierda de crecimiento rápido y dos meses de evolución.

A la exploración clínica, se palpa en mama izquierda(cuadrante supero-externo) una masa de 3 x 3,5 cm, única, dura, móvil, de bordes netos, superficie lisa, sin flogosis ni afectación de piel, pezón o axila.

La mamografía de alta resolución muestra tan sólo aumento de densidad asimétrica en mama izquierda (figura 1). En la ecografía se observa una neoformación ovoide de unos 30 mm de diámetro mayor y 15 mm de diámetro menor, de bordes irregulares y algo difusos en algunos sectores, de estructura sólida hipoecoica y heterogénea (figura 2)

Se realizan 2 punciones con aguja fina (PAAF) con resultados no concluyentes, por lo que se procede a realizar una tumorectomía amplia para estudio histológico.

Macroscópicamente, al corte de la tumoración, se observa una formación nodular de 4,5 cm x 4 x 2,8 cm con superficie externa pardo-verdosa y de un color verde claro en el interior. Irregular, sólida, dura, de aspecto homogéneo y elástica al tacto. El estudio anatomopatológico muestra infiltración del tejido mamario de manera difusa por células atípicas, en su mayoría de mediano tamaño, con núcleos redondos u ovoides y nucleolos visibles (mieloblastos), que rodean lobulillos y conductos, en ocasiones forman hileras y se disponen concéntricamente alrededor de los mismos; algunos elementos celulares atípicos presentan gránulos citoplasmáticos eosinófilos (mielocitos eosinófilos) y otros muestran núcleos polilobulados pleomórficos (figura 3)

El estudio inmunohistoquímico evidenció: positividad para la vimentina, mieloperoxidasa (MP) y negatividad para: keratina, CD20, CD45, CD10, CD21, CD3, CD138, CD15, CD43, BCL6, kappa y lambda

Diagnóstico anatomopatológico: Sarcoma granulocítico. En base a dichos resultados se procede a realizar las siguientes pruebas complementarias: Tomografía axial computorizada de tórax, abdomen, pelvis y sistema nervioso central, gammagrafía ósea, pruebas de laboratorio rutinarias: hemograma, coagulación, prueba de coombs directa, estudio citogenético de médula ósea, 46XX (12 metafases), Medulograma, Biopsia y Citometría de Médula ósea (MO) para descartar Leucemia aguda. El resultado de todas las pruebas fue de normalidad por lo que diagnóstico definitivo fue de:

SARCOMA GRANULOCÍTICO AISLADO DE MAMA.

El tratamiento quirúrgico se complementó con radioterapia sobre la glándula mamaria (7.000 rads).

A los 12 meses del diagnóstico se realizó un control general, siendo todas las pruebas normales. A los 2 años tras nuevo control, la paciente se encuentra en remisión clínica completa.

DISCUSIÓN

En la literatura se menciona que el Sarcoma granulocítico (SG) puede afectar a diversos órganos: testículo, cérvix, vagina, glándulas salivales, mediastino, pleura, peritoneo, tubo digestivo (2), los cuales pueden evolucionar asintóticamente y ser descubiertos por autopsia (1), presentándose en forma solitaria, múltiple o secuencial.

Clínicamente se manifiestan según su localización como: dolor local, masa palpable, síndrome icterico u obstructivo, enterorragia o metrorragia, por lo que habría que plantearse el diagnóstico en pacientes con enfermedad medular conocida. Son tumores esencialmente sólidos, compuestos por células inmaduras con escasa diferenciación mielóide. Un 20% de casos puede presentar significativa diferenciación granulocítica en médula ósea (MO), ya sea neutrofilia o eosinofilia, siendo la presencia de mielocitos eosinófilos en cortes de biopsias coloreados con técnica de Hematoxilina-Eosina (H/E), los que deberían sugerir el diagnóstico, incluso en ausencia de conocida LA.

Dada la relativa inmadurez de las células del tumor, constituyen un verdadero desafío para el patólogo, y en un porcentaje elevado de casos (entre el 47 a 75 %) (4,7) se dan diagnósticos erróneos como:

Metástasis (MTS): de cáncer de pulmón, mama u ovario (5), linfoma No Hodgkin de grandes células, carcinoma lobulillar mamario (figura 3), carcinomas indiferenciados, melanoma maligno, plasmocitoma, (5) sarcoma eosinófilo (7), absceso (9), procesos inflamatorios (8), y hematopoyesis extramedular. NEIMAN et al. Divide a los sarcomas granulocíticos en 3 grupos según las características patológicas obtenidas de secciones coloreadas con H/E y PAS

1) Bien diferenciado (BD): presencia de numerosos mielocitos eosinófilos en cualquier sección de tejido.

2) Pobremente diferenciados (PD): ocasionales mielocitos eosinófilos.

3) Blástico (BL): sin evidencia de maduración granulocítica.

MEIS et al 4 divide a los SG según el grado de maduración granulocítica.

GRUPO 1: POBREMENTE DIFERENCIADO (PD):. Aquellos casos que contienen predominantemente mieloblastos sin evidencia de maduración.

GRUPO 2: MODERADAMENTE DIFERENCIADO (MD): Intermedio en maduración e incluían casos que tenían igual número de mieloblastos y promielocitos o fueran compuestos predominantemente de promielocitos o contenían igual número de mieloblastos, promielocitos y mielocitos.

GRUPO 3: BIEN DIFERENCIADOS (BD): Las células están bien diferenciadas y contienen igual población de promielocitos y mielocitos o predominantemente mielocitos y algunos metamielocitos.

La OMS define al sarcoma granulocítico o Mielóide en tres subgrupos: 1. sarcoma granulocítico (blástico, inmaduro y diferenciado), 2. Sarcoma monoblastico, 3. Tumores con hematopoyesis trilineal. (15)

Los Sarcomas Granulocíticos se relacionan con las siguientes procesos clínicos: (6)

A: Como precursor de Leucemia mielóide aguda (LMA) en paciente no leucémico (0,6% de casos).

B: Asociados a:

1) Síndrome Mielodisplásico (SMD) con transformación leucémica: Anemia Refractaria con Exceso de Blastos (AREB) y Anemia Refractaria con Exceso de Blastos en Transformación (AREBT).

2) Durante el curso de una LMA conocida (3 a 9,1% de casos), generalmente M2, M4 y M5 de la French-American-British (FAB); menos frecuente en M3 lo cual parece relacionado con el uso de Ácido Transretinoico (ATRA), aunque está en discusión¹⁰; respecto a M6 y M7 actualmente no hay comunicaciones.

C: En pacientes con LMA en Remisión Completa (RC). D: Como forma de recaída de LMA en pacientes tras un trasplante de médula Ósea

E: En Síndromes Mieloproliferativos Crónicos (SMPc), en los cuales significa transformación blástica "Ej: LMC, siendo la incidencia el doble de LMA.

La asociación temporal entre SG y LA es extremadamente variable al igual que su significancia pronóstica, dependiendo más del contexto clínico en el cual ocurre.

El desarrollo de una LMA posterior al diagnóstico de SG ocurre en el 75 a 83% de casos entre varias semanas a 49 meses (media 10,5 meses)⁴, el resto no desarrollan LMA con supervivencia libre de enfermedad de 5,5 a 16 años.

La localización mamaria es muy poco frecuente, y se da en el 2,7 % de casos. Se caracteriza por afectar a mujeres adultas

simulando un tumor primario de mama (solo un caso publicado en paciente adolescente) (10), con infiltración difusa o masiva de la glándula o como masa aislada, móvil, localizada en una o en ambas mamas, entre 1,5 a 10 cm¹¹ de tamaño y, pudiendo cursar con adenopatía axilar unilateral o bilateral. Es posible encontrarlo asociado a embarazo sin historia de LA. La etiología y patogénesis de la formación tumoral en LA no está clara, presentando la mayoría de pacientes con SG mamario un mal pronóstico, aunque estos, no necesariamente desarrollen una LA. La afección mamaria en la Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA) es más rara que en La Leucemia Mieloblástica aguda (LMA) Se ha descrito un caso con 11 años de sobrevida tratada con Radioterapia (RTP). Si bien la literatura recomienda para el diagnóstico de esta patología valorar historia clínica, pruebas de radiodiagnóstico, punción o resección quirúrgica, inmunohistoquímica e inmunomarcación con anticuerpos monoclonales (IMAcM); existen otros métodos de diagnóstico en evaluación: Estudio Citogenético, Análisis del DNA-RNA por citometría de flujo y Reacción de Polimerasa en Cadena-Transcriptasa inversa (PCR-TR) en aspirados y biopsias de MO; cuyas conclusiones están aún por definirse en la clínica y como decisión para el inicio de una conducta de tratamiento. En nuestro caso, al diagnóstico clínico inicial fue el de un carcinoma mamario, por lo que se realizó mamografía de alta resolución, ecografía mamaria, dos punciones que resultaron no diagnósticas, finalizando en tumorectomía. Llamó la atención el color verde al corte de la pieza y la sospecha durante el estudio microscópico, de un cloroma que se confirmó con la inmunomarcación con anticuerpos monoclonales (IMAcM) entre los que se incluía la mieloperoxidasa (MP) recomendada por diferentes autores. NEIMAN et al (6), sugieren realizar Naftol ASD-cloroacetato-esterasa (CEA) que resulta positiva en el 75% de casos; en los casos negativos para CEA el 80% son MP positivos, por lo que ambas técnicas deberían realizarse fundamentalmente cuando el CEA es negativo o indefinido.

La realización de métodos de estudios por imágenes: Ecografía, Tomografía, Resonancia Nuclear Magnética (RNM), Tomografía de Emisión de Positrones (PET) son muy útiles para el estudio de estos pacientes y un seguro monitoreo en la detección de nuevas u ocultas lesiones después del tratamiento. Yamauchi et al. (7) realizó una evaluación sobre el tratamiento de 72 casos publicados en la literatura, los cuales fueron divididos arbitrariamente en 3 grupos

1) G1) resección quirúrgica; G2) radioterapia local y G3) resección quirúrgica, quimioterapia (cualquier tipo) y/o radioterapia.
2) Este último grupo lo dividió en dos subgrupos:
a) COP, CHOP o regímenes con L.asparaginasa, Mitoxantrona, Nitrosureas, Melfalán.
b) QTP intensa con Citarabina sola o asociada con antraciclina. Demostrando que en el G3 se mejoraba el pronóstico y el intervalo libre de enfermedad, prolongando el período no leucémico en el 20% de pacientes más de 24 meses. Las otras conductas fracasaron en su objetivo, sugiriendo que los SG son una manifestación parcial de una enfermedad sistémica. En los pacientes que están en Remisión Completa, una vez finalizada la quimioterapia intensiva e.v. podrían beneficiarse de un Trasplante Alogénico de MO o de "Stem Cell" (células madre) de sangre periférica.

El grupo de pacientes que no desarrolla LMA, obedecería al tratamiento recibido o porque el tumor no presenta agresividad o ambos factores, esto no resulta claro, ya que hay pacientes tratados con protocolos para linfomas que no presentan posteriormente evidencias de LA, por lo que el SG en términos clínicos es una lesión heterogénea, pudiendo ser altamente agresiva y letal o bien posiblemente curable. El caso que nos ocupa, presentó las características típicas descritas: clínica, (color verdoso del tumor, citología: lo incluimos en el grupo MD

(moderadamente diferenciado) de la clasificación de Meis y en el grupo PD (pobrementemente diferenciado), de Neiman, IMAcM e imágenes; siendo nuestra conducta terapéutica la RTP, demostrando efectividad por su alta radiosensibilidad, cursando actualmente 24 meses de sobrevida libre de enfermedad, pudiendo estar asociada esta evolución a características biológicas del proceso o a la dosis recibida.

Ante el estudio de un nódulo mamario único o múltiple; uni o bilateral, cabe recordar esta patología infrecuente en paciente no leucémico y fundamentalmente en aquellos con enfermedad hematológica conocida; ya que podría conducirnos al subdiagnóstico habitual de un carcinoma mamario.

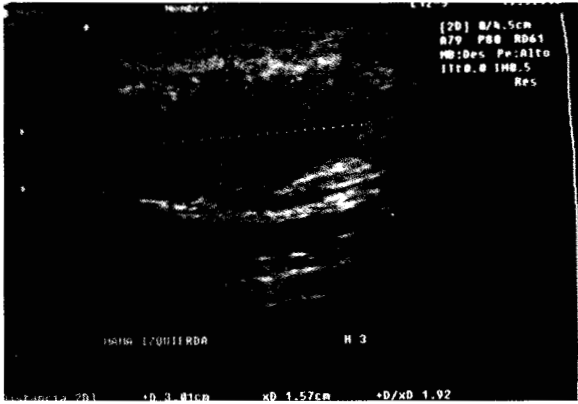
BIBLIOGRAFÍA

1. Rokuo A, Hirota U, Tatsumi U et al. Myeloblastoma with an 8;21 chromosome translocation in acute myeloblastic leukemia. *Cancer* 1986 58: 1260-1264.
2. Baer M. Management of unusual presentations of acute leukemia. *Hematology / Oncology clinics of North América.* 1993 Vol 7, N° 1 february.
3. Miller K, Daoust P. Chap 53. Clinical manifestations of acute leukemia. *Hematology. Basic principles and practice.* 3rd Edition 2.000.
4. Meis J, Butler J, Osborne B, Manning J. Granulocytic Sarcoma in nonleukemic patients. *Cancer* 1986 58: 2697-2709.
5. Barloon T, Young D, Bass S. Multicentric granulocytic sarcoma (chloroma) of the breast: Mammographic findings. *AJR* 1993; 161: 963-964.
6. Neiman R, Barcos M, Bernard C et al. Granulocytic sarcoma: A clinicopathologic study of 61 biopsied cases. *Cancer* 1981 48: 1426-1437.
7. Yamauchi K, Yasuda M. Comparison in treatments of nonleukemic granulocytic sarcoma. *Cancer* 2002 94: 1739-46.
8. Haagensen C. Cap. Neoplasias no epiteliales. *Enfermedades de la mama.* 3° Ed. 1987.
9. Wiernik P. (letter to the editor) *Cancer* 1989 63 N°8 April 15, 1624.
10. Specchia G, Lo Coco F, Vignetti M et al. Extramedullary involvement at relapse in acute promyelocytic leukemia patients treated or not with all-trans retinoic acid: a report by the gruppo italiano malattie ematologiche dell'adulto. *Journal of Clinical Oncology*, 2001 Vol 19, N° 20 (october 15): pp 4023-4028.
11. Powel D, Stelling C. Cap. Lesiones mamarias de la estroma, vasculares, hematolinfáticas y metastásicas. *Enfermedades de la mama, diagnóstico y detección.* 1995.
12. Jung S, Kuo T, Wu J, shih L. Granulocytic sarcoma presenting as a giant breast tumor in pregnant woman: an case report. *Changeng Yi Xue Za Zhi* 1998 mar 21(1): 97-102.
13. Skarin A, Myeloblastoma (chloroma) in Leukemia. Case 1. Granulocytic sarcoma (chloroma) of the breast. *Journal of Clinical Oncology* 2000 Vol 18, N° 23 (december 1): pp 3993-3997.
14. Doval D, Rao C, Misra S et al. Isolated granulocytic sarcoma of the breast. *Annals of Oncology* 1996 Vol 7, N°4, April. pp: 424.
15. World Health Organization. Classification of tumours in "Pathology and Genetics of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues." IARC Press. Lyon. 2001

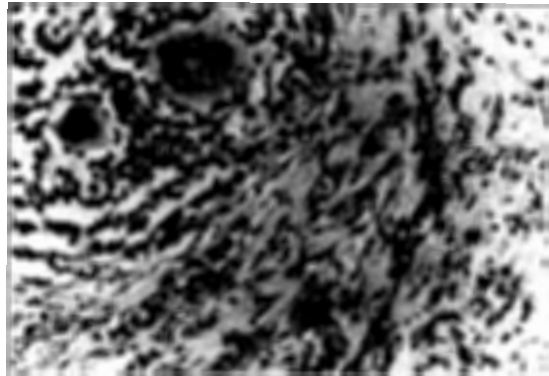
FIGURAS



1- Mamografía de alta resolución.



2- Ecografía de mama.



3- Infiltración difusa del estroma mamario por cordones de células atípicas (la mayoría de mediano tamaño, algunas con nucleos ligeramente excéntricos y nucleolo central único, con presencia de mielocitos eosinófilos), con patrón similar al observado en carcinoma lobulillar infiltrante de mama (ángulo superior izquierdo).