



Sarcoma Granulocítico Gástrico. Reporte de Caso y Revisión de Literatura

Dra. Essy M. Maradiegue Ch(1), Dr. Antonio Wachtel A(1), Dra. Clara Pérez S(1), Dr. Julio Marcial B(1), Dr. Juan García L(1), Dra. Greenlandia Ferreyros(2), Dra. Miluska Mayuri(2), Dr. Jaime Montes(3), Dr. Jorge Ayon(4).

RESUMEN

Presentamos el caso de un niño de 5 años de edad, con tiempo de enfermedad de 5 semanas, caracterizado por vómitos post-prandiales, dolor abdominal en cuadrante superior derecho, presencia de una tumoración de crecimiento lento a ese nivel. Clínicamente paciente con abdomen asimétrico, con abombamiento en cuadrante superior derecho y circulación colateral, se palpaba una tumoración de 6 x 5 cm de consistencia aumentada en cuadrante superior derecho, poco móvil, no dolorosa, el resto del examen físico era negativo. Los exámenes de laboratorio mostraron un hemograma normal. Estudio de estómago y duodeno doble contraste: marcada alteración en la morfología de

(1) Departamento de Pediatría, (2) Servicio de Hematología Especial, (3) Departamento de Patología, (4) Departamento de Radiología.

• Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas. Avenida Angamos 2520, Surquillo, Lima-Perú

la cámara gástrica que se confirmaron con TAC de abdomen y pelvis. El estudio de médula ósea y citometría de flujo no evidenció infiltración de células neoplásicas y el cariotipo fue normal. Se envió a revisar las láminas y taco con la sospecha inicial de linfoma resultando con marcadores de inmunohistoquímica negativos (CD79a (-), CD20(-),CD3(-)) con TdT (+/-), ACL (+), CD117 (+), CD34 (+) y MPO (+) se concluye en SARCOMA GRANULOCÍTICO GÁSTRICO, el diagnóstico demoró 2 semanas, inició tratamiento con quimioterapia para Leucemia Mieloide con evolución clínica favorable, pero persistencia de enfermedad según estudios de imágenes posteriores.

PALABRAS CLAVE:

Sarcoma granulocítico (Cloroma). Leucemia mieloide aguda.

ABSTRACT

We report the case of a five year-old boy, who presented with a five month history of post prandial vomiting, abdominal pain in the right upper quadrant and the presence of a slow growing tumor in that area. On examination the abdomen was asymmetrical, with protrusion of the right upper quadrant, collateral circulation was visible, and a 6 x 5 cm non-tender, non-painful mass was found in the upper right quadrant. There were no other positive findings on physical exam. The laboratory tests revealed a normal CBC. The stomach and duodenum double-contrast X ray showed a severe deformity of the gastric chamber, which was confirmed with a CT scan of the abdomen and pelvis. The bone marrow aspiration and flow cytometry showed no evidence of neoplastic infiltration, and the karyotype was normal. The slides and paraffin block from a biopsy taken elsewhere were reviewed and the immunohistochemistry markers were negative (CD79a, CD20, CD3); TdT (+/-), ACL+, CD117+, CD34+, MPO+. The final diagnosis was GRANULOCYTIC SARCOMA OF THE STOMACH. The diagnosis was delayed for two weeks because of the unusual pathology. The patient was treated with chemotherapy for Acute Myelogenous Leukemia, with favorable clinical response, but with persistent disease according to later imaging studies.

KEYWORDS:

Granulocytic Sarcoma (Chloroma), Acute Myelogenous Leukemia.

I.- INTRODUCCIÓN

El Sarcoma Granulocítico (SG) es una neoplasia maligna constituida por células poco diferenciadas de la serie mieloide(1,22,23). Puede aparecer en cualquier momento de la vida, incluso en la edad pediátrica. Se presenta como tumores sólidos extramedulares que han recibido diferentes denominaciones: sarcoma mieloide, tumor mieloide extramedular, mieloblastoma, mielocitoma, leucosarcoma granulocítico y cuando tienen una coloración verdosa se los ha llamado cloromas(2,3,4). Este nombre es derivado del griego "chloros"; ya que estos tumores tienen un tinte verdoso debido a la presencia de mielo-peroxidasa(4).

Esta entidad fue descrita primero por el médico inglés A. Burns in 1811(5), aunque el término cloroma no apareció hasta 1853(6). El vínculo entre cloroma y leucemia aguda fue primero reconocida en 1902 by Dock and Warthin(7). Sin embargo hasta el 30 % de estos tumores puede ser blanco, gris o marrón por este motivo Rappaport propuso el término Sarcoma Granulocítico en 1967 y desde ese entonces llegaron a ser sinónimos(8).

La existencia de un sarcoma granulocítico es poco frecuente(1), pero el compromiso gástrico se puede considerar una rareza.

Los cloromas pueden ocurrir en cualquier órgano o tejido(18,19,20). La gran mayoría de los SG se producen en la región subperióstica de los huesos, estimándose que se originan en la médula ósea y alcanza el subperiostio a través de los canales de Havers(12). Los huesos más comprometidos son: cráneo, especialmente compromiso de órbitas con las consiguientes alteraciones visuales, así mismo esternón, costillas y porciones proximales de los huesos largos, también partes blandas, ganglio y piel. Menos frecuente es su presentación en ovario(21), pulmón, útero, próstata(22) y tracto gastrointestinal(23-24,25). Los síntomas están relacionados con su ubicación anatómica; también pueden ser asintomáticos y ser descubiertos casualmente en el transcurso de la evaluación de un paciente con leucemia mieloide aguda. El compromiso del sistema nervioso central, más frecuentemente adopta la forma de leucemia meníngea, o la invasión del espacio

subaracnoideo por células leucémicas. Es extremadamente raro, pero se ha descrito.

El diagnóstico definitivo de un cloroma requiere de una biopsia de la lesión. Históricamente, aún con una biopsia de tejido el diagnóstico correcto era un problema importante, especialmente en pacientes sin un diagnóstico claro preexistente de leucemia mieloide aguda para guiar al patólogo. Hoy en día la tinción de inmunohistoquímica utilizando anticuerpos monoclonales contra CD34 y CD117 es la base del diagnóstico. El uso cada vez más refinado de citometría de flujo también ha facilitado el diagnóstico más preciso de estas lesiones.

Se han ensayado varias modalidades terapéuticas que incluyen: quimioterapia, resección quirúrgica y radioterapia, pero con respuesta en general pobre.

El objetivo de presentar este caso fue revisar una entidad muy poco frecuente en niños para tenerla en cuenta como diagnóstico diferencial en casos de tumor gástrico.

II.- PACIENTES Y MÉTODOS

Paciente varón de 5 años de edad, natural y procedente de Cajamarca, referido del Hospital Las Mercedes de Chiclayo sin antecedentes fisiológicos o familiares de importancia. Con tiempo de enfermedad de 5 semanas, caracterizado por vómitos post prandiales de contenido alimentario que se incrementaron en frecuencia, asociado a dolor abdominal en cuadrante superior derecho, notando la presencia de una tumoración a ese nivel de crecimiento progresivo, fue visto en su localidad y tratado con sintomáticos sin mejora por lo que acude al Hospital Las Mercedes de Chiclayo, cursando con fiebre, sudoración nocturna, hiporexia y disminución de peso. Se le realizó ecografía abdominal evidenciando la presencia de una tumoración abdominal, que fue confirmada con una tomografía abdominal, posteriormente se realizó una endoscopia digestiva alta donde se observa una gran tumoración a nivel del antro. Se tomaron biopsias (3) para su estudio histológico y es transferido con un informe de patología de Linfoma no Hodgkin.

El examen físico al ingreso mostró: Peso: 19.8 Kg., Talla: 112cm., FC:116x, FR:24x, T° 37°C, Zubrod: 2 Karnofsky 80%, Paciente en regular estado general, activo.

El examen de abdomen mostró: ruidos hidroaéreos presentes, abdomen asimétrico, abombamiento en cuadrante superior derecho, con circulación colateral, blando, depresible, se palpa masa de 6 x 5 cm de consistencia aumentada en cuadrante superior derecho, poco móvil, no dolorosa. En el tejido linfático: Microadenopatías a nivel cervical e inguinal bilateral. El sistema cardiovascular, respiratorio, genitourinario y neurológico sin alteraciones.

Los exámenes de laboratorio mostraron: un hemograma normal (Hb: 11.5 gr%, Leucocitos: 7,480 xmm³ (Linfocitos:38%, Monocitos:7%, Segmentados:45%, Blastos:1%), Plaquetas 180,000 mm³). Tiempo de Protrombina (TP) 14.1", INR: 1.13

La enzima DHL elevada 694U/L (VN 120-240U/L), la creatinina, albúmina, TGP, TGO, A.úrico, Calcio iónico, Fósforo y electrolitos no mostraron alteraciones.

Las pruebas serológicas para VIH, VHB, VHC, VDRL resultaron negativas.

Se le realizó aspirado medular bilateral sin evidencia de infiltración de células neoplásicas. La citometría de flujo no detectó proliferaciones clonales primarias o secundarias. El estudio citogenético fue normal.

La ecografía abdominal evidenció la presencia de una tumoración abdominal, que fue confirmada con estudios de estómago, duodeno con doble contraste evidenciándose una estrechez a nivel del píloro producido por efecto de una masa de compresión extrínseca en la curvatura menor y la zona del antro. En la tomografía abdominal se observó una lesión sólida conformada por adenopatías que se extienden desde la cara posterior del estómago, hilio hepático, adenopatías peripancreáticas, tronco celíaco y región retroperitoneal englobando los grandes vasos, posteriormente se realizó una endoscopia digestiva alta donde se observa el esófago con mucosa de aspecto normal y una gran tumoración redondeada, mamelonada, a nivel del antro que comprime y compromete el nivel pilórico provocando estrechez e impidiendo su progreso al duodeno. Se tomó 3 biopsias para estudio histológico.

La evolución del paciente fue tórpida inicial-

mente, el diagnóstico demoró 2 semanas. Se hospitaliza cursando con derrame pleural masivo en hemitórax derecho, motivo por el cual no se realizó estudio de endoscopia inicial, requiriendo colocación de tubo de drenaje pleural por 3 días. Inició fase de inducción de quimioterapia para Leucemia Mieloide Aguda con Arabinósido de Citosina, Daunomicina y Etopósido. En su tercer día de quimioterapia ya no se palpaba tumor. Presentó 4 episodios febriles sin foco ni germen de los que se logró recuperar. Se realizó estudio de estómago duodeno con doble contraste y endoscopia al concluir la inducción: se observó disminución de la masa tumoral, pero persistiendo marcado compromiso del píloro.

III.- DISCUSIÓN

En este caso tenemos un paciente de cinco años de edad con vómitos secundario a un síndrome pilórico por un tumor que infiltra la pared gástrica a predominio de antro y píloro. Dicho cuadro fue confirmado con los hallazgos en las técnicas de imagen compatibles con un síndrome linfoproliferativo, inicialmente con una sospecha de linfoma con compromiso gástrico por la edad, frecuencia y la presentación clínica. Para poder establecer un diagnóstico definitivo, se realizó la biopsia gástrica y su posterior estudio anatomopatológico e inmunohistoquímico confirmó la rara entidad denominada sarcoma granulocítico o cloroma primario de localización gástrica.

El Sarcoma Granulocítico ocurre en tres situaciones clínicas:

1. Pacientes con Leucemia Mieloide Aguda, considerados como una expresión rara de una leucemia pudiendo diagnosticarse simultáneamente. Se presenta más frecuentemente en pacientes con las siguientes características:

- LMA M4 or M5 French-American-British (FAB) classification
- Alteraciones citogenéticas (t(8;21) o inv(16))
- Aquellos mieloblastos que expresan marcadores de superficie de células T, CD 13 o CD 14
- Hiperleucositosis

Sin embargo, incluso en pacientes con los factores de riesgo anteriores, el cloroma sigue

siendo una complicación rara de Leucemia Mieloide Aguda. También muy ocasionalmente el SG se presenta tardíamente en el curso de una leucemia aguda, puede desarrollarse como única manifestación de recaída después de aparentemente un exitoso tratamiento de la leucemia mieloide aguda. En concordancia con el comportamiento general de los cloromas, ese caso debe ser considerado como un heraldo de los principios de una recaída sistémica, más que como un proceso localizado.

2. - Pacientes con Síndrome mielodisplásico, Síndrome mieloproliferativo, Leucemia Mieloide Crónica, Policitemia vera, trombocitosis esencial o mielofibrosis, es considerado como una condición pre-maligna que requiere un adecuado tratamiento.

3.- Pacientes sin enfermedad hematológica, conocido como cloroma primario, lo que resulta aun más raro. Generalmente el sarcoma granulocítico o cloroma precede a la leucemia aguda en meses o años, siendo difícil el diagnóstico en estos casos(10,11). El caso que se presenta corresponde a la situación clínica más inusual, donde el diagnóstico resulta especialmente difícil, ya que no se tiene un diagnóstico previo de leucemia que nos haga pensar en esta entidad. En casi todos los casos reportados de cloroma primario, la leucemia aguda se ha desarrollado poco después con una mediana de tiempo al desarrollo de leucemia aguda de 7 meses y un rango de 1 a 25 meses(17).

Con referencia al diagnóstico en una serie publicada acerca de sarcoma granulocítico o cloroma, los autores afirmaban que el 47% de los pacientes fueron mal diagnosticados inicialmente, la mayoría de las veces como un linfoma maligno. Histológicamente, la morfología del sarcoma granulocítico es variable. Macroscópicamente, los tumores tienen configuración nodular, consistencia maciza y habitualmente color verde pálido. A la microscopía de luz se observan grandes células indiferenciadas con núcleo vesicular hiper cromático y nucleolos prominentes. El citoplasma de estas células malignas presenta granulaciones finas.

Se pueden encontrar tumores bien diferenciados, constituidos por elementos celulares que semejan representar los distintos estadios de diferenciación mieloides con células similares a mielocitos eosinófilos fácilmente reconocibles, o por el contrario, neoplasias de formas blásticas

sin diferenciación granulocítica aparente, disponible de anticuerpos monoclonales, contra la mieloperoxidasa, CD68, CD43 y CD20, para diagnóstica con precisión el cloroma a través de inmunohistoquímica y diferenciarlo de linfoma.

En nuestro caso la inmunohistoquímica fue de gran ayuda, ya que era un tumor de difícil reconocimiento histológico en un paciente donde no existía sospecha clínica. La inclusión de marcadores de línea mieloide en el estudio inmunohistoquímico de estos tumores indiferenciados es primordial para su diagnóstico correcto.

El tratamiento de este proceso pasa por la cirugía, radioterapia y quimioterapia(19,22). con resultados variables, en general poco esperanzadores. El tratamiento de quimioterapia resulta más efectivo que los tratamientos locales (Radioterapia y cirugía). El tratamiento local se sugiere en casos de quimioresistencia, en los que se recomienda quimioterapia intensa y trasplante de médula ósea autólogo o alogénico.

Existe un caso en la literatura diagnosticado en 1926 como un "cloroma" y tratado con radioterapia, que treinta y cinco años después se encontraba en remisión completa.

El pronóstico de los pacientes con sarcoma granulocítico es similar al de los portadores de una leucemia mieloide sin formación de tumor y suele ser fatal en un plazo variable.

IV.- CONCLUSIONES

La ocurrencia de tumores mieloides extramedulares en pacientes sin leucemia es raro en la mayoría de los casos, más aún de localización gastrointestinal.

Los marcadores mieloides de inmunofenotipo (MPO, LISOZYMA, CD34, CD68) podrían prevenir un diagnóstico y tratamiento errado, por ello proponemos incluir en el estudio inmunohistoquímico de tumores indiferenciados, marcadores de línea mieloide, de alta sensibilidad y especificidad.

El tratamiento recomendado es quimioterapia sistémica, ya que el desarrollo de leucemia aguda es casi universal en el corto plazo después de la detección del cloroma.

El pronóstico del Sarcoma Granulocítico Gástrico es pobre, debido a la alta tasa de complicaciones tempranas tales como sangrado y perforación.

CASOS EVALUADOS EN EL INEN DE SARCOMA GRANULOCÍTICO EN NIÑOS

(1991 – 2008)

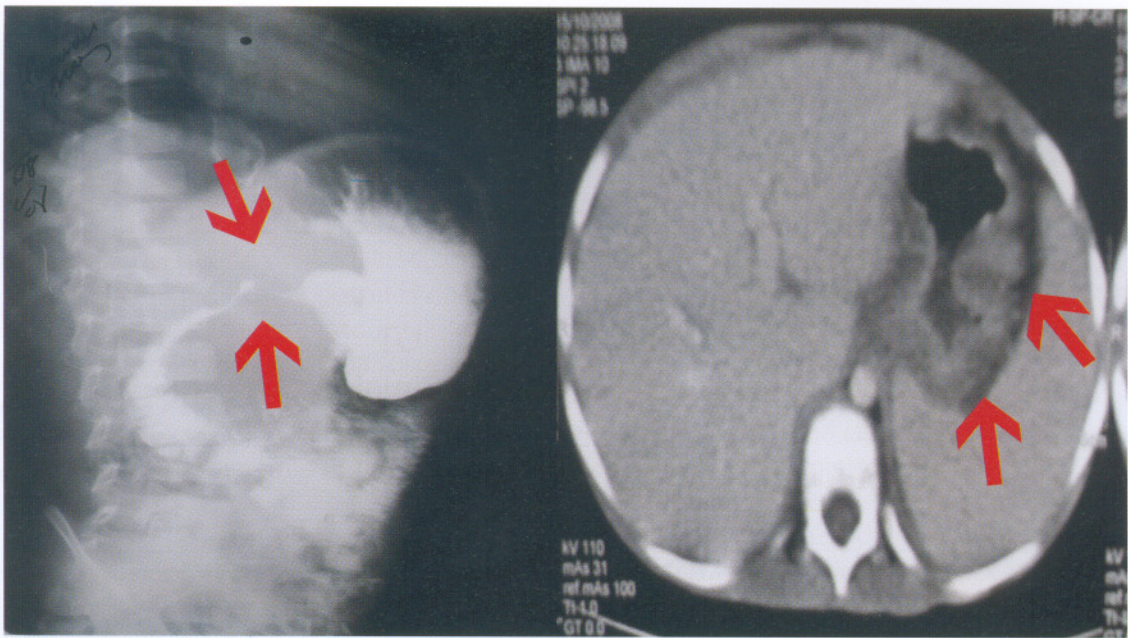
EDAD	ENFERMEDAD HEMATOLÓGICA	ÓRGANO	TRATAMIENTO	RESULTADO
6 a	LMA	Órbita	RT	PV
8 m	-	Órbita	QT	Fallecido
11 a	-	Apéndice	Cirugía	SEE (4a)
4 a	-	TCSC (hombro izq)	QT	SEE (6a)
3 a	LMA	Órbita	QT	Fallecido
7 a	-	Paravertebral (L4)	QT + RT	Fallecido

SARCOMA GRANULOCÍTICO GASTRODUODENAL (1998-2000)

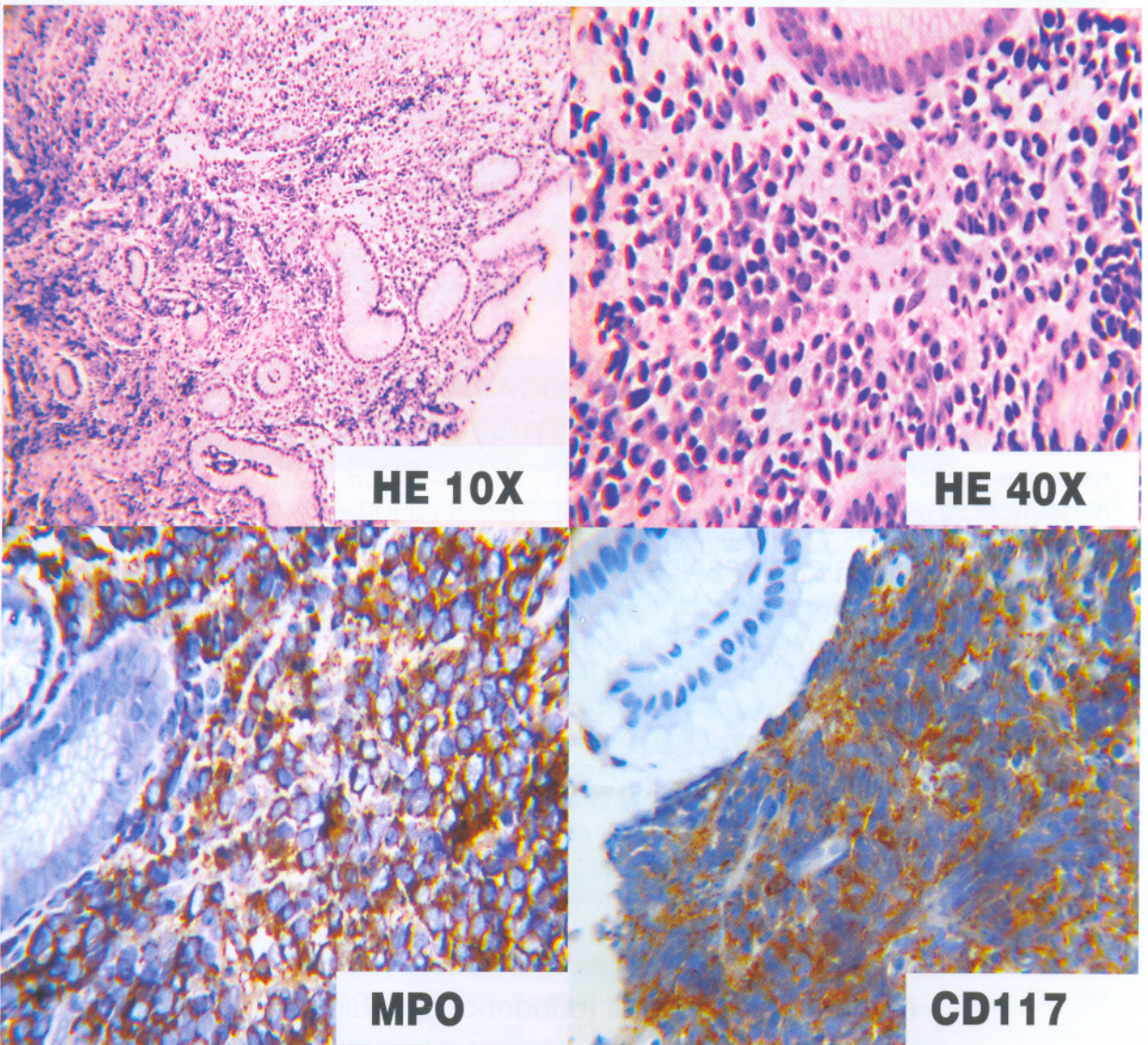
Edad	Enfermedad hematológica	Sangrado perforación	Tto.	Resultados
37	LMC	Sangrado	-	+ por sangrado
70	SMD	Sangrado	-	+ por sangrado
72	LMA	perforación	Qx	+ progresión
33	LMA	-	Qt Qx Rt	+ progresión

LOCALIZACIONES CLÍNICAS MÁS FRECUENTES DEL SARCOMA GRANULOCÍTICO

Órbitas
Senos paranasales
Esternón
Costillas
Vértebras
Pelvis
Partes blandas (miembros superiores)
Ovario
Pulmón
Útero
Próstata
Tracto gastrointestinal (duodeno, apéndice cecal, gástrico)



Extramedullary myeloid tumor of the stomach and duodenum presenting without acute myeloblastic leukemia: A diagnostic and therapeutic challenge. Enrico Derenzini, Stefania Paolini & col. *Leukemia & Lymphoma*, January 2008; 49(1): 159-162



V.- REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1.-Rappaport H.; Tumors of the Hematopoietic System, Atlas of Tumor Pathology, Section III, Fascicle 8. Armed Forces Institute of Pathology, Washington D.C., 1966, pp. 241-243.
- 2.-Mason TE., Demaree RS., Margolis CL; Granulocytic sarcoma (Chloroma), two years preceding myelogenous leukemia. *Cancer* 31:423, 1973.
- 3.-Wiernik PH., Serpick AA.: Granulocytic sarcoma (Chloroma). *Blood* 35:361, 1970.
- 4.-Sears SHF., Reid J.: Granulocytic sarcoma: local presentation of a systemic disease. *Cancer* 37:1808, 1976.
- 5.-Burns A. Observations of surgical anatomy, in Head and Neck. London, England, Royce, 1811, p. 364.
- 6.-King A. A case of chloroma. *Monthly J Med* 17:17, 1853.
- 7.-Dock G, Warthin AS. A new case of chloroma with leukemia. *Trans Assoc Am Phys* 19:64, 1904, p. 115.
- 8.-Rappaport H. Tumors of the hematopoietic system, in Atlas of Tumor Pathology, Section III, Fascicle 8. Armed Forces Institute of Pathology, Washington DC, 1967, pp. 241-247.
- 9.-Chevallier P, Mohty M, Lioure B, et al (July 2008). "Allogeneic Hematopoietic Stem-Cell Transplantation for Myeloid Sarcoma: A Retrospective Study From the SFGM-TC". *J. Clin. Oncol.*. doi:10.1200/JCO.2007.15.6315. PMID 18606981.
- 10.-McCarty KS., Wortman J., Daly J., Rundles RW., Hanker JS.: Chloroma (Granulocytic Sarcoma) without evidence of leukemia: facilitated light microscopic diagnosis. *Blood* 56: 104, 1980.
11. Comings DE., Fayen AW., Carter P.: Myeloblastoma preceding blood and marrow evidence of acute leukemia. *Cancer* 18:253, 1965.
12. Ko/ima M., Kikuta K., Dazai A.: Tumor-forming leukemia. *J. Exp. Med.* 81: 256, 1963.
13. Liu PL, Jshimant T., McGregor DH., Okada H., Steer A.: Autopsy study of granulocytic sarcoma (chloroma) in patients with myelogenous leukemia: Hiroshima-Nagasaki 1949-1965. *Cancer* 31:948, 1973.
14. Miksanek T., Reyes CV., Semkiw Z., Molnar ZV.: Granulocytic sarcoma of the peritoneum *CA* 33: 40, 1983.
15. Washburn AH., Dittes WL.: Chloroma or Granuloma: present status of a case diagnosed "chloroma" 35 years ago. *Amer. J. Dis. Child.* 104:126, 1962.
16. Mazur EM., Bertino JR.: Myeloblastoma and acute myelogenous leukemia. *Cancer* 49:537, 1982.
17. Byrd JC, Edenfield JW, Shields DJ, et al: Extramedullary myeloid tumours in acute nonlymphocytic leukaemia: A clinical review. *J Clin Oncol* 13:1800, 1995.
18. Mathiot C, Le Charpentier Y, Sol C, Varet B, Levy JP. Multifocal Chloroma (granulocytic sarcoma), without marrow involvement. One case. *Nouv Presse Med* 1978; 7 (28): 2461-3.
19. Mwanda WO, Rajab JA.. Granulocytic sarcoma: report of three cases. *East Afr Med J* 1999; 76 (10): 594-6.
20. Robaglia A, Horschowski N, Sainty D, Xerri L, Guitard AM, Gastaut JA, Dhiver C, Seite R. Multicentric bone chloroma disclosed by pleural cytology. *Arch Anat Cytol Pathol* 1990; 38 (1-2): 19-21.
21. Jung SE, Chun KA, Park SH, Lee EJ. MR findings in ovarian granulocytic sarcoma. *Br J Radiol* 1999; 72 (855): 301-3.
22. Quien ET, Wallach B, Sandhaus L, Kidd P, Strair R, Saidi P. Primary extramedullary leukemia of the prostate: case report and review of the literature. *Am J Hematol* 1996; 53 (4): 267-71.
23. Saleh HA, Khatib G. Fatal gastrointestinal bleeding as the primary manifestation of granulocytic sarcoma in a patient with myelodysplastic syndrome. *J Fla Med Assoc* 1997; 84 (2):111-4.
24. Paydas S, Hazar B, Sahin B, Gonlusen G. Granulocytic sarcoma as the cause of giant abdominal mass: diagnosis by fine needle aspiration and review of the literature. *Leuk Res* 2000; 24 (3): 267-9.
25. Takeh H, Farran M, Debaize JP. Granulocytic sarcoma (chloroma) of the small intestine. *Acta Chir Belg* 1999; 99 (2): 78-81.