CASOS CLINICOS

Sarcoma Granulocítico

Dra. María Teresa Poblete S.¹, Dra. Paola Zolezzi R.²⁻³ Dra. María Angélica Pérez H.⁴,
Sr. Carlos Figueroa V.⁵, Dr. Claudio Zapata O.³

Granulocytic Sarcoma

We report a 13 years old girl with a granulocytic sarcoma. She had hip, thighs and chest pain with progressive detriment. The autopsy revealed numerous green tumors emerging from the bone marrow through the periosteum. Microscopic examination of the tumors showed peroxidase positive myeloblasts. Ultrastructural studies proved immature myeloid cells with abnormal electron-dense granules and Auer rods.

El Sarcoma Granulocítico (SG) es una neoplasia maligna constituida por células poco diferenciadas de la serie mieloide¹. Se presenta como tumores sólidos extramedulares que han recibido diferentes denominaciones: mieloblastoma, mielocitoma, leucosarcoma granulocítico y cuando tienen una coloración verdosa se los ha llamado cloromas²⁻³⁻⁴. La tonalidad verdosa se debe a la presencia de mieloperoxidasa en estos elementos mieloides inmaduros⁴.

Estos tumores están considerados como una expresión rara de una leucemia granulocítica, pudiendo diagnosticarse simultáneamente. Aún más raro es que el SG preceda a la leucemia aguda en meses o años, siendo difícil el diagnóstico en estos casos⁵⁻⁶. También muy ocasionalmente el SG se presenta tardíamente en el curso de una leucemia aguda.

La gran mayoría de los SG se producen en la región subperióstica de los huesos, estimándose que se origina en la médula ósea y alcanza el subperiostio a través de los canales de Havers⁷. Los huesos más comprometidos son: cráneo —especialmente compromiso orbitario con las consiguientes alteraciones visuales— esternón, costillas y porciones proximales de los huesos largos³. El compromiso del canal medular por localización vertebral puede producir diferentes modalidades de alteraciones motoras y sensitivas⁸. Menos frecuente es su presentación extraósea, habiéndose

se descrito en ovarios, mamas, ganglios, apéndice, oído medio y raramente en tiroides, timo, pulmón, estómago, intestino, vejiga y peritoneo³⁻⁹. Se han observado áreas de tejido cloromatoso en hígado y en bazo¹.

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 hipercromático y nucléolos prominentes. El citoplasma de estas células malignas presenta granulaciones finas². A veces, la diferenciación del SG es mínima y debe considerarse el diagnóstico diferencial con un linfoma histiocítico. En estos casos, las tinciones citoquímicas ponen en evidencia los gránulos esterasas y peroxidasas positivos. Si aún existen dudas sobre el componente mieloide de estos tumores, puede recurrirse a la microscopía electrónica, que revela la presencia de elementos granulocíticos inmaduros en un estroma laxo. Las células contienen gránulos elipsoides con bastones cristalinos y ejes cristaloideos, iguales a los bastones de Auer y cuerpos Phi de las células leucémicas mieloides²⁻⁵.

El pronóstico de los pacientes con SG es similar al de los portadores de una leucemia mieloblástica sin formación de tumor y suele ser fatal en un plazo variable⁴.

Se han ensayado varias modalidades terapéuticas que incluyen: quimioterapia, resección quirúrgica y radioterapia, pero con respuesta en general pobre⁹. Existe un caso en la literatura diagnosticado en 1926 como un "cloroma" y tratado con radioterapia, que treinta y cinco años después se encuentra en remisión completa¹⁰. Recientemente¹¹, se ha reportado un caso de mieloblastoma y leucemia granulocítica aguda que presentaba una remisión completa dos años después de quimioterapia intensiva, similar a la usada para la leucemia aguda mieloide.

¹ Médico, Servicio de Anatomía Patológica, Hospital de Valdivia.

² Médico, Instituto de Pediatría, Universidad Austral de Chile.

³ Médico, Instituto de Hematología, Universidad Austral de Chile.

⁴ Médico, Servicio de Pediatría, Hospital de Valdivia.

⁵ Magister en Patología, Instituto de Histología y Patología, Universidad Austral de Chile.

Caso Clínico

L.H.A., sexo femenino, 13 años, que consulta en el Hospital de Río Negro por 8 meses de dolores osteo-musculares en caderas, muslo y parrilla costal izquierda, parestesias en miembro superior izquierdo y agravamiento progresivo. Durante dos meses no acude a control, consultando en condiciones de extrema gravedad, siendo referida al Servicio de Pediatría del Hospital de Osorno, donde ingresa grave, caquéctica, con intensa palidez de piel y mucosas, epistaxis, hematemesis, hemoptisis y melena, polipneica, con taquicardia y ritmo de galope, murmullo vesicular conservado, estertores finos basales bilaterales e hígado a 2 cms. b.r.c. Se transfunde una unidad de sangre total con un hematocrito de urgencia de 5%. La radiografía de tórax revela reacción pleural bilateral marginal e intercostal, leve cardiomegalia con predominio de ventrículo izquierdo y acentuado infiltrado intersticial tosco difuso asociado a mediana cantidad de elementos cordones peribronquiales basales paracardíacos derechos, alteración a nivel del arco axilar de la sexta costilla izquierda con aumento de volumen de partes blandas hacia la cavidad torácica. La radiografía de pelvis demuestra una leve resorción ósea subcondral asociada a una leve reacción perióstica a lo largo de los huesos ilíacos, isquion y pubis, mientras que a nivel de la parte proximal del fémur izquierdo se observa franco despegamiento del periostio.

Al día siguiente, con diagnóstico presuntivo de leucemia aguda, es referida al Hospital de Valdivia, donde se asiste a un agravamiento progresivo comprobándose además pulso imperceptible, hipotensión, oligoanuria, hígado a 10 cms. b.r.c. y bazo a 5 cms. b.r.c. Pese a iniciarse tratamiento digitalico, corticoidal, uso de diuréticos y antibioticoterapia, hemotransfusión y reposición de volumen, la paciente fallece pocas horas después de su ingreso en paro cardio-respiratorio.

El hemograma reveló: Hcto: 22%, reticulocitos: 3,3%, eritroblastos: 7%, anisocitosis intensa, poiquilocitosis y macrocitosis moderada, policromatofilia y esquistocitosis leve. Leucocitos: 8.000 x mm³ con fórmula: promielocitos 3, metamielocitos 1, baciliformes 37, segmentados 36, linfocitos 21, monocitos 2. Plaquetas: 12.000 x mm³, muy disminuídas al frotis. VES: 4 mm/hora. Mielograma (cresta ilíaca posterior izquierda): celularidad medular muy disminuída globalmente. Compartimiento eritroide disminuído con alteraciones diseritropoyéticas. Compartimiento mieloide intensamente disminuído. No se observan megacariocitos. Plaquetas muy disminuídas con sólo algunas macroplaquetas aisladas. Linfocitosis relativa.

La necropsia reveló moderadas lesiones hemoragíparas de piel, mucosas y serosas y hemorragia digestiva alta de moderada cuantía. A nivel óseo llamaba la atención la existencia de varios tumores que, originándose en la médula ósea crecían en forma centrífuga, en partes rechazando el periostio o emergiendo a través de él, destruyendo trabéculas óseas y hueso macizo, siendo la característica más notoria de estas masas tumorales, su coloración verde intensa, visible incluso a través del periostio. Estos tumores estaban ubicados: a nivel de la parrilla costal, observándose cuatro nódulos con diámetros entre 2 y 3 cms., en las uniones esternocostales, en calota-región occipital derecha, y en cresta ilíaca derecha en la que el hueso ilíaco estaba difusamente aumentado de espesor, apreciándose una extensa destrucción del hueso macizo y su reemplazo por una proliferación tisular verde intensa, de consistencia friable y parcialmente hemorrágica, que crecía rechazando ampliamente el periostio. Se comprobó además hipertrofia concéntrica del miocardio, hepatomegalia congestiva y edema pulmonar.

El examen histológico demostró una infiltración neoplásica confinada a los huesos, sin existir compromiso extraóseo.

La médula ósea se examinó a distintos niveles en parrilla costal y columna dorsal, en áreas aparentemente no comprometidas por la tumoración. En estas zonas se comprobó una infiltración mieloblástica de un 50 a 90%.

Las tinciones usuales demostraron que los tumores descritos estaban conformados por una proliferación densa de células redondeadas, de citoplasma abundante, en partes granular, con núcleo voluminoso en general pálido, distinguiéndose algunos nucléolos prominentes y heterocromatina confinada a la membrana nuclear (fig.1). Este compromiso neoplásico se extendía además, a aquellas porciones de la médula ósea macroscópicamente normales.

La microscopía electrónica reveló que los tumores estaban constituidos por células blásticas, con cantidad variable de gránulos electrodensos e inclusiones cristalinas como bastones de Auer (fig. 3). Los organelos celulares, tales como retículo endoplásmico rugoso, liso y complejos de Golgi, eran poco desarrollados, mientras que existía un gran número de polirribosomas libres.

Con el objeto de investigar la presencia de peroxidasa en este tumor, las muestras de tejidos fueron procesadas de acuerdo al siguiente procedimiento: a) fijación en aldehidos, b) realización de cortes en crióstato (50 µ de espesor), c) revelado de peroxidasa con H₂O₂ - diaminobenzidina, y d) inclusión en Epon - Araldita y

tinción con citrato de plomo y acetato de uranilo.

El estudio de estas muestras, mediante micros-

copía óptica y electrónica reveló una intensa reacción peroxidasa positiva en los gránulos citoplasmáticos de las células tumorales (Fig. 2 y 3).

Figura 1.: Microscopía óptica (X 1800, azul de toluidina): Sección del tumor en que predominan células blásticas de citoplasma granuloso.

Figura 2.: Microscopía electrónica (X 18000): Porción de una célula blástica con abundantes gránulos peroxidasa positivo.

Figura 3.: Microscopía electrónica (X 19300): Área de citoplasma en que se observa un bastón de Auer (flechas).

DISCUSION

El SG es una complicación poco frecuente de la leucemia mieloide. Krause¹² estima en 2,9% la incidencia de SG en la leucemia mieloide aguda, mientras que Muss y Moloney¹³ establecen una incidencia de 2,5%, siendo en cambio de 4,5% en leucemia mieloide crónica. Estos autores comprueban que la mitad de los casos son clínicamente silenciosos, descubriéndose en la necropsia. Por otra parte, los casos de SG clínicamente sintomáticos correspondieron en su mayoría a pacientes con compromiso de médula espinal y compresión radicular, más frecuentemente de la región lumbo-sacra.

Digno de mencionarse es el hecho que la paciente presentó una infiltración mieloblástica confinada a los tumores y áreas de la médula ósea macroscópicamente no comprometidas, pero sin observarse infiltración blástica en otros parénquimas. Hemos interpretado esta circunstancia, como cloromas precediendo la periferización de infiltración leucémica, hecho destacado en la literatura poco frecuente²⁻⁵⁻¹⁴.

El estudio clínico-patológico cooperativo de Neiman y colaboradores¹⁵ recogió 50 pacientes, con SG comprobado por biopsia, 15 de los cuales no presentaban una enfermedad asociada. En 13 de estos pacientes se desarrolló una leucemia

aguda entre 1 a 49 meses después, con una mediana de 10 meses.

La ulterior comprobación a la microscopía electrónica en las células blásticas, de gránulos electrodensos e inclusiones cristalinas como bastones de Auer, confirman la naturaleza mieloblástica de la infiltración leucémica visualizada a la microscopía de luz y puesta en evidencia por la intensa actividad enzimática específica de los gránulos peroxidasa positivos. Este estudio es recomendable para la correcta identificación del tumor evitando su confusión con linfomas malignos, histiocitosis maligna, granuloma eosinófilo⁵. En el niño, es necesario diferenciar este tumor del sarcoma de Ewing, neuroblastoma y rabdomiosarcoma embrionario¹⁶.

RESUMEN

Se presenta el caso de una paciente de 13 años de edad portadora de un sarcoma granulocítico, que se manifestó por dolores de caderas, muslos y parrilla costal, junto con parestesias de miembro superior izquierdo y progresivo compromiso del estado general. El estudio post-mortem reveló múltiples tumores verdosos, que partiendo de la médula ósea destruían el hueso compacto, rechazando el periostio. Estos tumores estaban

constituidos por mieloblastos mieloperoxidasa intensamente positiva. La microscopía electrónica mostró células mieloides inmaduras con densas granulaciones anormales y bastones de Auer.

AGRADECIMIENTOS

Al Dr. Enrique Fullá, por la reinterpretación radiológica y a la Dra. María Elena Célis por la referencia de la paciente.

REFERENCIAS

- 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 CI.*: 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 HH., Reid J.*: Granulocytic sarcoma: local presentation of a systemic disease. *Cancer* 37: 1808, 1976.
- ⁵ *McCarty KS., Wortman J., Daly J., Rundles RW., Harker JS.*: Chloroma (Granulocytic Sarcoma) wi-

- thout evidence of leukemia: facilitated light microscopic diagnosis. *Blood* 56: 104, 1980.
- ⁶ *Comings DE., Fayer AW., Carter P.*: Myeloblastoma preceding blood and marrow evidence of acute leukemia. *Cancer* 18: 253, 1965.
 - ⁷ *Kojima M., Kikuta K., Dazai A.*: Tumor-forming leukemia. *J. Exp. Med.* 81: 256, 1963.
 - ⁸ *Liu PL., Jshimaru 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.
 - ⁹ *Miksanek T., Reyes CV., Semkiw Z., Molnar ZV.*: Granulocytic sarcoma of the peritoneum CA 33: 40, 1983.
 - ¹⁰ *Washburn AH., Dittes WL.*: Chloroma or Granuloma: present status of a case diagnosed "chloroma" 35 years ago. *Amer. J. Dis. Child.* 104: 126, 1962.
 - ¹¹ *Mazur EM., Bertino JR.*: Myeloblastoma and acute myelogenous leukemia. *Cancer* 49: 537, 1982.
 - ¹² *Krause JR.*: Granulocytic sarcoma preceding acute leukemia. *Cancer* 44: 1017, 1979.
 - ¹³ *Muss HB., Moloney WC.*: Chloroma and other myeloblastic tumors. *Blood* 42: 721, 1973.
 - ¹⁴ *Lusher JM.*: Chloromas as a presenting feature of acute leukemia: a report of two cases in children. *Am. J. Dis. Child.* 108: 62, 1964.
 - ¹⁵ *Neiman RS., Barcos M., Berard C., Bonner H., Mann R., Rydell RE., Bennett JM.*: Granulocytic sarcoma: a clinicopathologic study of 61 biopsied cases. *Cancer* 48: 1426, 1981.
 - ¹⁶ *Peterson L., Dehner LP., Brunning RD.*: Extramedullary masses as presenting features of acute monocytic leukemia. *Am. J. Clin. Path.* 75: 140, 1981.