

# Anemia, hiperleucocitosis y adenopatías: un ejercicio diagnóstico y terapéutico

Benito J, Armocida I, López C.A, Ramos Mejía G, Arcienega I, Caprifoglio G, Penalba R, Lluesma Goñalons M, Ardaiz M. del Carmen, Moiraghi B.

*Coordinación:* Ochoa Paola y Vitriu Adriana  
subcomisión de jóvenes hematólogos

*División Hematología del Hospital de Agudos J.M. Ramos Mejía*

*E-mail:* beatrizmoiraghi@hotmail.com

*Fecha de recepción:* 27/02/2013  
*Fecha de aprobación:* 25/03/2013



ATENEO  
ANÁTOMO CLÍNICO  
DE LA RESIDENCIA

HEMATOLOGIA, Vol. 17 N° 1: 32-36  
Enero-Abril, 2013

## RESUMEN

Las Neoplasias Mieloproliferativas crónicas (NMPC) representan un conjunto de entidades hematológicas con características clínicas y evolutivas muy afines, siendo la Leucemia Mielode Crónica (LMC) la de mayor importancia clínica por su frecuencia y pronóstico. Se caracteriza por una leucocitosis intensa donde se representan todos los elementos madurativos de la granulopoyesis, esplenomegalia y una disminución de la fosfatasa alcalina granulocitaria. Alrededor del 5% de las LMC presentan concomitantemente un sarcoma mielode, es decir, una tumoración de mieloblastos y células mieloides en diferentes estadios madurativos de localización extra medular.

**Palabras claves:** leucocitosis; adenopatías, esplenomegalia

## ABSTRACT

Chronic Myeloproliferative Neoplasms are a group of hematologic disorders with similar clinical and evolutive characteristics. Clinically Chronic Myeloid Leukemia (CML) represents the most important of this malignances because of its incidence and prognosis. It is characterized by intense leukocytosis due to neutrophils in different stages of maturation, splenomegaly and markedly decreased neutrophil alkaline phosphatase. Approximately 5% of CML present with myeloid sarcoma, an extramedullar tumor of myeloblasts and myeloid cells in different maturative stages.

**Key words:** leukocytosis, adenopathys, splenomegaly

## INTRODUCCIÓN

La presencia de leucocitosis y adenopatías inguinales obliga al hematólogo a descartar diversas

patologías: enfermedades hematológicas primarias o secundarias (más frecuentes), neoplásicas o no. Este ejercicio clínico abarca, como en todos los casos, desde una detallada anamnesis hasta la realización de estudios complementarios donde, diversas prácticas hematológicas específicas, orientan y/o confirman la presunción diagnóstica. Una vez realizado el diagnóstico (Dx.) debemos indicar la mejor opción terapéutica, para ese paciente, con esa enfermedad y en ese momento determinado, decisión que constituye también, un ejercicio clínico.

Presentamos el caso de un paciente de nuestro servicio, donde su curso evolutivo nos planteó un desafío que, aún hoy, sigue vigente.

## PRESENTACIÓN DEL CASO CLÍNICO

Paciente masculino de 28 años de edad que, en enero de 2012, consultó a guardia externa del hospital por presentar dolor constante, de característica punzante en región lumbar derecha. Lo refería con una intensidad 7/10, progresivo, sin posición antálgica y que no cedía con analgésicos comunes (AINES). Refería además la aparición, en las últimas 3 semanas, de una tumoración dolorosa inguinal homolateral.

Al examen físico: hemodinámicamente estable, eupneico, afebril. Palidez cutánea mucosa, abdomen blando, indoloro, con aumento de la tensión superficial en hemiabdomen izquierdo y esplenomegalia palpable a 16 cm debajo de reborde costal. Adenopatías inguinales derechas de 3 x 4 cm, indoloras,

adheridas a planos profundos y sin signos de flogosis. En región glútea derecha tumefacción de consistencia blanda, sin límites definidos que no impresionaba adherida a planos profundos y que el paciente lo asociaba con un traumatismo de aproximadamente 3 meses de evolución.

Al interrogatorio dirigido refirió distensión posprandial y pérdida de 10 kg de peso en los últimos 3 meses (13% de su peso basal), sin otros síntomas B ni otros antecedentes patológicos.

En el laboratorio de guardia se detectó anemia (Hto.:25.5% Hb: 8.29g/dl) e hiperleucocitosis (128.000 glóbulos blancos (GB)/mm<sup>3</sup>), cuadro clínico que motivó la interconsulta con nuestro servicio.

## EVALUACIÓN CLÍNICO-HEMATOLÓGICA

Confirmamos antecedentes-examen físico y procedimos a evaluar el estudio de sangre periférica (FSP) donde evidenciamos la presencia de anemia normocítica-normocrómica e hiperleucocitosis con marcada desviación a la izquierda. Hto.:25.5% Hb.: 8.29g/dl (VCM: 87.5fl.-HCM: 28.5pg). Recuento (Rcto.)GB: 128.000/mm<sup>3</sup>, fórmula leucocitaria: mielocitos: 40%, metamielocitos: 16%, neutrófilos (N) en cayado: 2%, N. segmentados (S): 34%, eosinófilos: 1%, basófilos: 3% y linfocitos: 4%. Eritroblastos 1%. Rcto. plaquetas (Rcto.Pl.): 275.000/mm<sup>3</sup>.

Laboratorio químico: LDH1729 UI/l (VN: 230 a 460), resto de los parámetros dentro de rangos normales.

Estudio por imágenes:

Radiografía Tórax (Rx.Tx.): sin particularidades

Ecografía abdominal: (febrero 2012): Hígado homogéneo DL: 156 mm (en el límite máximo.) Bazo: Esplenomegalia homogénea 199 mm y bazo accesorio de 40 × 26 mm.

Ecografía de región glútea derecha: En plano profundo, imagen de aspecto líquido, contenido heterogéneo, de aproximadamente 72 × 26mm, lo cual podría corresponder a hematoma.

Ecografía de región inguinal derecha: Conglomerado de adenopatías, con pérdida de estructura habitual. Se destacan ganglios de 25 × 16mm, 25 × 11 mm, 29 × 14 mm y 26 × 16 mm.

Planteamos los siguientes Dx. presuntivos:

*Neoplasia mieloproliferativa crónica* (NMPC): Hiperleucocitosis con mielema – esplenomegalia – anemia normocrómica y normocítica: nos orientaban al Dx. de Leucemia mieloide crónica (LMC) y en segundo término al de Mielofibrosis primaria (MFP): esple-

nomegalia y anemia, aunque la ausencia de anisopoiquilocitosis y la hiperleucocitosis planteaban duda diagnóstica. Con respecto al resto de las NMPC:

*Policitemia Vera* (PV): esplenomegalia pero con anemia marcada e hiperleucocitosis y Leucemia mielomonocítica crónica (LMMC): ausencia de monocitosis, nos alejaban de su presunción diagnóstica. Ninguna explicaba, a priori, la presencia de adenopatías.

*Reacción leucemoide secundaria a proceso infeccioso*: la extrema leucocitosis sin repercusión clínica, no nos inclinaban hacia su diagnóstico.

*Sarcoma Mieloide* (SM): patología sumamente infrecuente, debía ser considerada en el contexto de un paciente con alta probabilidad de una enfermedad oncohematológica medular (NMPC) asociada a masa tumoral extramedular (conglomerado adenopático).

*Proceso linfoproliferativo*: la presencia de adenopatías-esplenomegalia y 1/3 síntomas B, abrían un interrogante. No se correlacionaba con hiperleucocitosis con desviación izquierda.

*Reacción leucemoide secundaria a neoplasia sólida de origen no hematológico*. Según grupo etario debíamos descartar tumores gonadales que no justificaban la esplenomegalia.

Procedimos a realizar y solicitar:

*Exámenes hematológicos complementarios*:

Citoquímica: score de fosfatasa alcalina leucocitaria (FAL).

Punción aspiración y biopsia de médula ósea (PA-MO-BxMO): medulograma y evaluación de impronta.

Estudio del inmunofenotipo de médula ósea por citometría de flujo (CF).

Estudio citogenético de MO: bandeó G.

Estudio molecular: (rt-PCR: BCR/ABL y JAK2): diferido según resultados.

*Estudio anátomo-patológico*:

Bx. MO.

Bx. adenopatía.

*Estudio bacteriológico*: hemocultivo seriado – urocultivo.

*Estudio serologías virales*: HIV, hepatitis b y c (VHB-VHC), VEB.

*Estudio de histocompatibilidad*: diferido según diagnóstico.

## RESULTADOS

*Hemocultivos y urocultivo:* negativos.

*Serologías virales:* HIV,VHC,VHB, VEB: negativas  
*Score FAL:* menor a 20

*Medulograma:* Incremento de la celularidad hematopoyética con aumento de la relación mielo/eritroide. Dentro de la serie mielode predominan los mielocitos y metamielos, con presencia de todas las series de maduración.

*Inmunofenotipo por CF:* Sin aumento del porcentaje de blastos

*Cariotipo* (febrero 2012):

- 47,XYqh+,t(10;9;22)(q11;q34;q1), +19 [16]
- 48,XYqh+,t(10;9;22)(q11;q34;q11), +19, +Ph [2]
- Yqh+: variante cromosómica normal.

### Estudio anátomo-patológico

- M.O. (febrero 2012): Cilindro óseo que presenta espacios medulares totalmente ocupados en su mayor parte por fibrosis con incremento de la trama reticular correspondiente a grado 3 de fibrosis reticulínica (EUMNET), asociada a depósitos de colágeno y a osteoesclerosis. Se observan además focos de megacariocitos paratrabeculares atípicos. Con CD34 se observan aislados blastos paratrabeculares. Dx: *OSTEOMIELOESCLEROSIS (MF3) VINCULABLES A PROGRESIÓN DE NEOPLASIA MIELOPROLIFERATIVA.*

- Ganglio linfático (marzo 2012):

Histoarquitectura parcialmente reemplazada por proliferación de células de gran tamaño, escaso citoplasma eosinófilo, núcleos redondeados con cromatina finamente dispersa y presencia de 1 ó 2 nucléolos pequeños. Se observan numerosas figuras mitóticas. Con técnicas de inmunohistoquímica dichas células expresan CD45, CD34, MPX, siendo negativas para CD20, CD3 y TdT. Se observan además escasos remanentes foliculares CD20+.

Dx; *INFILTRACIÓN BLASTICA MIELOIDE DE GANGLIO LINÁTICO: SM.*

*Biología Molecular* (marzo 2012):

- Reordenamiento BCR-ABL (p210): Positivo.
- Reordenamiento BCR-ABL (p 190): Negativo.
- JAK2: negativo.

*Estudio de histocompatibilidad:* 2 donantes relacionados histoidénticos.

## DIAGNÓSTICO

De acuerdo a los resultados obtenidos estábamos frente a un paciente de 28 años de edad con hiperleu-

cocitosis, desviación a la izquierda, esplenomegalia, cariotipo con traslocación compleja que incluía a los cromosomas 9 y 22, bcr-abl positivo y una MO con mielofibrosis grado 3 y que lo definía como una LMC con SOKAL alto, Hasford intermedio y EUTOS bajo, asociada en su presentación, a SM.

Sin embargo, a pesar de haber obtenido un diagnóstico, debíamos lograr una adecuada interpretación de los resultados y así poder definir la conducta terapéutica.

## DISCUSIÓN

### ¿Cómo interpretábamos el diagnóstico concomitante de LMC y SM?

El SM, también denominado Sarcoma granulocítico-Tumor mielode extramedular – Cloroma, es una patología infrecuente que se define como una o más masas tumorales constituidas por blastos mieloides con o sin maduración, de localización extra medular<sup>1,2</sup>.

La OMS (*Organización Mundial de la Salud*) en la revisión del año 2008, lo incluye como una entidad aparte en la clasificación de neoplasias mieloides dentro de las leucemias mieloides agudas (LMA).

Puede presentarse en ausencia de enfermedad hematológica previa (*de novo*), conjuntamente al Dx. de LMA, síndrome mielodisplásico (SMD) o neoplasia mieloproliferativa (NMP) o como manifestación extra medular de recaída/progresión.

La incidencia reportada es de 1-3% en LMA, 4-5% en LMC y 0.4% en SMD<sup>1-6</sup> y las localizaciones más frecuentes son: piel (28%), ganglios linfoides (18.3%), testículo (6%), intestino (6.5%), hueso (3.2%) y SNC (3.2%). El diagnóstico histológico se basa en la presencia de, mieloblastos, mielocitos y neutrófilos y en una tinción positiva para mieloperoxidasa y cloroacetato esterasa. Los blastos expresan antígenos mieloides como CD13, CD33, CD117, MPO. En su presentación *de novo* debe ser interpretado y tratado como LMA, mientras que en el contexto de un paciente con enfermedad hematológica previa será considerado como recaída/progresión extramedular y tratado de acuerdo a esa situación.

En nuestra revisión bibliográfica hallamos algunos reportes de casos en los que el SM se observó como progresión de la fase crónica de LMC hacia la crisis blástica; ninguno, en la era de los Inhibidores de Tirocin Kinasa (TKI), en donde la forma de presentación de la LMC haya sido el SM<sup>8, 12-14</sup> y sólo un caso en que se describe un SM con bcr-abl positivo en la masa tumoral pero con FISH (*Hibridación "in situ" Fluorescente*) y estudio molecular negativos en SP y MO<sup>17</sup>.

**¿Cuál era entonces la fase de enfermedad en la que se encontraba nuestro paciente?**

De acuerdo a la clasificación de la OMS (*Organización Mundial de la Salud*) y el IBMTR (*International Bone Marrow Transplantation Registry*) la presencia de una proliferación extramedular de células leucémicas definen a una LMC en crisis blástica (Tabla 1).

**¿Cuál fue nuestra decisión terapéutica?**

Las guías de la NCCN (National Comprehensive Cancer Network) plantean para los pacientes con diagnóstico de LMC en crisis blástica, el uso de ensayos clínicos o de quimioterapia sistémica tipo LMA

+ trasplante allogénico + ITK como alternativas terapéuticas (Tabla 2)\* Esta última opción fue la elegida.

Nuestro paciente inició profilaxis del Síndrome de lisis tumoral (SLT) con hidratación más allopurinol. En febrero de 2012 comenzó tratamiento citorreductor con Hidroxiurea 1.5 gr/día asociado a dasatinib 100 mg/d. En marzo realizo inducción con protocolo 7/3 (citarabina 100 mg/m<sup>2</sup> × 7 días consecutivos + idarrubicina 12 mg/m<sup>2</sup> por 3 días) junto con dasatinib 100-50 mg/d según citopenias.

**¿Cuál fue su evolución?**

Tras la inducción alcanzó remisión hematológica completa (RHC), sin esplenomegalia pero con persistencia

TABLA 1

Criterios MD Anderson	Criterios de la OMS
<p><b>Fase crónica</b> (todos los siguientes)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Blastos en sangre periférica o médula ósea &lt; 15%</li> <li>Blastos más promielocitos en sangre periférica o médula ósea &lt; 30%</li> <li>Basófilos en sangre periférica o médula ósea &lt; 20%</li> <li>Plaquetas &gt;100.000/mm<sup>3</sup></li> </ul> <p><b>Fase de aceleración</b> (uno de los siguientes)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Blastos en sangre periférica o médula ósea 15-29%</li> <li>Blastos más promielocitos en sangre periférica o médula ósea ≥ 30%</li> <li>Basófilos en sangre periférica o médula ósea &gt; 20%</li> <li>Plaquetas &lt; 100.000/mm<sup>3</sup>, no relacionado con el tratamiento.</li> </ul> <p><b>Crisis blástica</b> (uno de los siguientes)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Blastos en sangre periférica o médula ósea ≥ 30%</li> <li>Presencia de enfermedad blástica extramedular</li> </ul>	<p><b>Fase de aceleración</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Blastos en sangre periférica o médula ósea 10-19%</li> <li>Basófilos en sangre periférica ≥ 20%</li> <li>Trombocitopenia persistente (&lt;100.000/mm<sup>3</sup>) no relacionada con el tratamiento o trombocitosis persistente (&gt;100.000/mm<sup>3</sup>) refractaria a tratamiento</li> <li>Leucocitosis que no responde al tratamiento</li> <li>Evidencia citogenética de evolución clonal</li> <li>Fibrosis de médula ósea</li> </ul> <p><b>Fase blástica</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Blastos en sangre periférica o médula ósea ≥ 20%</li> <li>Crisis blástica extramedular</li> <li>Grandes focos o clusters de blastos en biopsia de médula ósea</li> </ul>

\* Esta última opción fue la elegida

TABLA 2



tencia de adenomegalia inguinal cicatrizal; residual a la biopsia.

A principios de mayo realizó su primera consolidación con dosis intermedias de citarabina (1gr/mt<sup>2</sup>) × 7 días + Idarrubicina 12 mg/mts<sup>2</sup> × 3 días, con buena tolerancia.

Al 6° mes de tratamiento, el paciente se presenta con RHC, respuesta citogenética completa y respuesta molecular mayor, sin intolerancia al dasatinib y en consulta con ciento trasplante.

## REFERENCIAS

1. James W, et al. The 2008 revision of the World Health Organization (WHO) classification of myeloid neoplasms and acute leukemia: rationale and important changes. **Blood** 114: 937-951.
2. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Lyon, France: IARC; 2008. 140-141
3. Tsung-Yu, Lan, et al. Prognostic Factors of Treatment Outcomes in Patients with Granulocytic Sarcoma. *Acta Haematol*; 122: 238-246. Octubre del 2009.
4. Hoffman Ronald. Hematology: Basic Principles and Practice. Part IV: Chapter 59. 5th Edition. Elsevier Editorial. 2008.
5. Pileri, S. et al. Myeloid sarcoma: clinico-pathologic, phenotypic and cytogenetic analysis of 92 adult patients. **Leukemia** (2007) 21, 340-350 Diciembre del 2006.
6. Ferrajoli A, JT Manning, MJ Keating, M Albitar, S O'Brien and FJ Giles Extramedullary Manifestation of Myeloid Disorders. *AJCP/SHP/EAHP Workshop*, 132: 426-437. Noviembre del 2009.
7. A-M Tsimberidou, HM Kantarjian, E Estey. Outcome in patients with nonleukemic granulocytic sarcoma treated with chemotherapy with or without radiotherapy. **Leukemia** (2003) 17, 1100-1103.
8. Kunihiro Yamauchi, M.D., et al. Report of Two Cases and a Review of 72 Cases in the Literature. **American Cancer Society** 94 (6): 1739-1746. Marzo del 2002.
9. Peter Jacobs and Sean Sellars. Granulocytic sarcoma preceding leukaemic transformation in Myelofibrosis. *Postgraduate Medical Journal* (1985) 61, 1069-1071.
10. Pacilli L, Lo Coco F, Ramadan SM, Gianni L, Pingi A, Remotti D, Majolino I. Promyelocytic sarcoma of the spine: a case report and review of the literature. **Advances in Hematology**. 2010; 2010: 137608.
11. Da Silva-Santos Paulo-Sergio, et al. Granulocytic sarcoma of the oral cavity in a chronic myeloid leukemia patient: An unusual presentation. **Medicina Oral Patología Oral Cirugía Bucal**. 2010. Mar 1; 15.
12. Fátima Torres, Anna Ivvanova-Drageeva. An e6a2 BCR-ABL fusion transcript in a CML patient having an iliac chloroma at initial presentation. **Leuk Lymphoma**. 2007 May; 48(5): 1034-7.
13. Harsha Santheshivara Nagarajarao, M.D., Israh Akhtar, M.D., Ken Heard, B.S.C.T.(ASCP), and Mithra Baliga, M.D. Unusual Presentation of Chronic Myelogenous Leukemia as Multiple Skin Chloromas Report of a Case with Clinical and Cytologic Correlation *Leukemia Research* 32 (2008) 1476-1479.
14. Mohamed S. Ahmeda, J, Steven H. Kroft b, Nancy B. Davis a, David M. King c, Yee Chung Chenga Long-term remission with imatinib mesylate in Philadelphia chromosome-positive AML presenting as primary extramedullary myeloid sarcoma. *Leuk Res*. 2008 Sep; 32 (9): 1476-9.
15. Kalça ağrısının nadir rastlanan bir nedeni: pelviste granülositik sarkom Aksel SEYAHİ, 1 Ata Can ATALAR, 2 Okan SOYHAN, 1 Mahmut BERKMAN 1 An unusual cause of hip pain: Pelvic granulocytic sarcoma. **Acta Orthop Traumatol Turc**. 2006; 40(5): 403-6.
16. Sunday Ocheni, Gabriela B. Iwanski, Philippe Schafhausen, Axel Rolf Zander, Francis Ayuk, Evgeny Klyuchnikov. Characterisation of extramedullary relapse in patients with chronic myeloid leukemia in advanced disease after allogeneic stem cell transplantation. *Leukemia & Lymphoma*, April 2009; 50(4): 551-558.
17. Jew-Win Kuana, Rajadurai Pathmanathanb, Kian-Meng Changa, Sen-Moi Tana. Aleukemic bcr-abl positive granulocytic sarcoma. **Leuk Res**. 2009 Nov; 33 (11): 1 574-7.