

Sarcoma granulocítico (cloroma) del intestino delgado: una causa infrecuente de suboclusión intestinal

J.M. Rodríguez Guerrero^a, J.R. Martín Hidalgo^b, E. Alonso Alejandro^c, N. Pérez Ríos^d, J. Roussel^b, F. Rodríguez Pardo^e, J. Rosal Obrador^d y A. Bascuñana Quirel^d

^aServicios de Aparato Digestivo, ^bCirugía General, ^cAnatomía Patológica, ^dMedicina Interna y ^eRadiología. Hospital Virgen del Camino. Sanlúcar de Barrameda. Cádiz. España.

RESUMEN

El sarcoma granulocítico (SG) o cloroma es un tumor maligno de localización extramedular constituido por células inmaduras de serie mieloide, y que acontece generalmente como manifestación secundaria de una leucemia aguda mieloide. Raramente los cloromas son diagnosticados en ausencia de enfermedad de sangre periférica o en médula ósea, y de ahí que con frecuencia sean mal interpretados y confundidos con otros tumores. El desarrollo posterior en el tiempo de una leucemia aguda es la norma.

Su localización en el intestino delgado se ha descrito en muy pocas ocasiones. Presentamos el caso de un SG de intestino delgado en un paciente no leucémico en el momento del diagnóstico. Se hace además una breve revisión de la bibliografía.

GRANULOCYTIC SARCOMA (CHLOROMA) OF SMALL BOWEL: AN UNFREQUENT CAUSE OF INTESTINAL OBSTRUCTION

Granulocytic sarcoma or chloroma is a malignant extra medullary tumor, based on immature myeloid cells. It usually emerges as a secondary manifestation of acute myeloid leukemia. Chloromas are scarcely diagnosed in patients without hematological malignancies, either peripheral or medullary, and are thus frequently misdiagnosed for other tumors. In these patients, further development of acute leukemia seems to stand as a rule.

Small bowel location of these tumors has hardly been reported. A case of granulocytic sarcoma in a non-leukemic at time of diagnosis patient is reported therein. Medical literature is briefly reviewed.

INTRODUCCIÓN

El sarcoma granulocítico (SG) o cloroma es un tumor maligno de localización extramedular constituido por células inmaduras de serie mieloide. Existen varias formas de presentación clínica. La más frecuente aparece en pacientes con leucemia mieloide aguda conocida (LMA), en los que el SG se desarrolla durante la fase activa de la enfermedad o como primer signo de recaída. Un segundo grupo lo constituyen los pacientes que sufren un trastorno mieloproliferativo o un síndrome mielodisplásico, en los que el SG representa la primera manifestación de transformación blástica. Muy infrecuentemente el SG se desarrolla en pacientes sanos en los que no se evidencian fenómenos hematológicos de base. Es en esta situación cuando con frecuencia la enfermedad se confunde con un linfoma no hodgkiniano o con otros tumores, tales como el sarcoma de Ewing o la histiocitosis de células de Langerhans, por lo que el diagnóstico requiere un alto índice de sospecha.

Los pacientes con SG no leucémicos desarrollan con posterioridad, y tras un intervalo variable de tiempo, una leucemia aguda; de ahí la enorme importancia en su rápida y temprana identificación como marcador de alarma preleucémica.

Los SG se han descrito en casi todas las localizaciones, aunque afectan con mayor frecuencia a huesos, periostio, tejidos blandos, nódulos linfoides y piel, siendo excepcional su aparición en la esfera gastrointestinal.

Presentamos el caso de un cloroma ileal que se manifestó como un cuadro de crisis suboclusivas de repetición en un paciente no leucémico.

OBSERVACIÓN CLÍNICA

Se expone el caso de un paciente de 27 años de edad con antecedentes de asma bronquial y que consultó en el servicio de urgencias por presentar, desde hacía un mes, crisis intermitentes de dolor abdominal de carácter cólico y de localización difusa, que se acompañaban de náuseas, vómitos y distensión abdominal que mejoraba tras la evacuación. La ex-

Correspondencia: Dr. J.M. Rodríguez Guerrero.
Jesús Nazareno, 10. 11130 Chiclana de la Frontera. Cádiz. España.

Recibido el 19-3-2002; aceptado para su publicación el 21-1-2003.

Fig. 1. Tránsito intestinal en el que se observa una imagen de compresión extrínseca de las asas del íleon medio con separación y desplazamiento de éstas.

Fig. 2. Tomografía computarizada que muestra la presencia de una masa sólida intraluminal dependiente del íleon, existiendo engrosamiento mesentérico local y pequeñas adenopatías retroperitoneales.

Fig. 3. Masa tumoral dependiente del íleon (imagen intraoperatoria).

ploración física, la radiología simple y los datos analíticos no aportaron ningún dato de interés. Se le realizó una ecografía abdominal que evidenció líquido libre de escasa cuantía en el saco de Douglas e hipogastrio, así como una masa sólida, redondeada, de unos 5 cm de diámetro, que ocupaba el interior de un asa ileal, existiendo engrosamiento mural de la misma, así como compresión y dilatación de las asas vecinas. Se le practicó con posterioridad un tránsito intestinal que mostró una imagen de compresión ex-

Fig. 4. Sección histológica de la pared intestinal con engrosamiento vellositario a expensas de una proliferación difusa por células de mediano tamaño y núcleo hendido, entre las que se observan mielocitos eosinófilos. (Hematoxilina, $\times 10$).

trínseca de las asas del íleon medio con separación y desplazamiento de las mismas por probable masa intramural ileal (fig. 1). La tomografía computarizada confirmó la presencia de una masa sólida de 8 cm de diámetro dependiente del íleon proximal, existiendo engrosamiento mesentérico local y pequeñas adenopatías retroperitoneales (fig. 2). La ileocolonoscopia fue normal cuando se exploraron los últimos 25 cm de íleon distal.

De forma electiva, se procedió a laparotomía exploradora, que evidenció líquido libre abundante y una masa de aspecto tumoral (fig. 3) que englobaba asas yeyunoileales y que se extendía hasta la raíz del mesenterio, donde existían adenopatías junto a otras localizadas en el epiplón mayor y en la cadena parailíaca derecha. Se procedió a la sección intestinal de las asas comprometidas y disección del mesenterio, se completó la exéresis tumoral y se practicó con posterioridad anastomosis termino-terminal yeyunoileal. El postoperatorio transcurrió sin incidencias.

La descripción macroscópica de la pieza quirúrgica correspondía a un segmento intestinal de 85 cm de longitud, que presentaba una formación fungiforme blanquecina de 7 cm de eje máximo, que ocupaba toda la luz intestinal y se continuaba con un ensanchamiento mesentérico en esa zona. Microscópicamente las secciones histológicas realizadas mostraron un infiltrado difuso de células de mediano tamaño de núcleo hendido, entremezcladas con abundantes mielocitos eosinófilos, que infiltraban el mesenterio y la pared intestinal (fig. 4). Las técnicas inmunohistoquímicas pusieron de manifiesto positividad para la mieloperoxidasa policlonal, CD68, antígeno leucocitario común (CD45) y CD43, así como negatividad para CD20, CD3 y UCHL1. El diagnóstico final fue de SG.

El estudio se completó con punción de la médula ósea, cuyo resultado fue normal, y el paciente fue valorado por el Servicio de Hematología del hospital de referencia, donde inicialmente no se consideró el tratamiento quimioterápico ante la ausencia de expresión leucémica. Cinco meses después, el paciente desarrolló hidronefrosis bilateral por atrapamiento tumoral retroperitoneal y expresión leucémica periférica (M5). Se le sometió a tratamiento citostático con el que se logró la remisión completa. En la actualidad, 32 meses después del diagnóstico inicial de SG, el paciente permanece asintomático.

DISCUSIÓN

El SG es un tumor local maligno, muy infrecuente, constituido por células inmaduras de naturaleza mielóide. Dock y Wafthin reconocieron su origen mielóide al describir la asociación entre SG y LMA en 1904¹.

Burns fue el primer autor que describió este tumor, en 1811². Unos años más tarde, King los denominó cloromas³ debido a su coloración verde, color que obedecía a la presencia de mieloperoxidasa en las células tumorales. Dado que no todos los tumores presentaban esta coloración y que se asemejaban mucho a los sarcomas, Rappaport acuñó el término de «sarcoma granulocítico»⁴.

TABLA I. Resumen clínico de pacientes con sarcoma granulocítico de intestino delgado

Autor	Hemopatía preexistente	N.º de casos	Edad/Sexo	Síntomas	Localización	Tratamiento	Evolución
Brugo, 1977	No	1	38/V	Obstrucción intestinal, epigastralgia	Íleon y estómago	Cirugía y QT	LMA y fallecimiento a los 4 meses
Beck, 1984	No	1	30/V	Dolor abdominal y vómitos	Íleon terminal y ciego	Cirugía, RT y QT	LDE tras 4 años
Miliauskas, 1985	No	1	42/M	Obstrucción intestinal	Intestino delgado y mesenterio	QT	LMA a los 6 meses; fallecimiento a las 2 semanas
Meis, 1986	No	2	16/M 31/V	Dolor abdominal. Obstrucción intestinal y hematoquecia	Intestino delgado. Íleon y mesenterio	QT. QT	LDE tras 6 años LMA a los 8 meses; remisión tras 8 años
Russel, 1988	No	1	49/V	Pérdida de peso, dolor abdominal y obstrucción intestinal	Intestino delgado y mesenterio	Cirugía, QT y TMO autólogo	LMA a los 8 meses; vivo tras 25 meses
Lugassy, 1988	LMC en crisis blástica	1	57/V	Obstrucción intestinal, peritonitis	Íleon	Cirugía	Muerte a los 4 meses
Friedrich, 1989	No	3	57/V	Obstrucción intestinal	Yeyuno y retroperitoneo	Cirugía y RT	LMA a los 2 meses, fallecimiento a los 6 meses
	No LMA		34/V 64/M	Obstrucción intestinal	Íleon y mesenterio, yeyuno	Cirugía	Sepsis poscirugía
Corpechot, 1998	No	1	40/V	Obstrucción intestinal	Yeyuno	Cirugía y QT	Sepsis poscirugía
Zhou, 2001	No	1	32/V	Dolor abdominal, diarrea, pérdida de peso y vómitos	Intestino delgado	Cirugía y QT	LMA a los 21 meses, TMO y muerte en 10 meses
Caso actual 2003	No	1	27/V	Dolor abdominal, suboclusión intestinal	Intestino delgado y retroperitoneo	Cirugía	TMO a los 10 meses; LMA a los 4 meses; muerte 1 año después
							LMA a los 5 meses; LDE tras 32 meses

LMA: leucemia mieloide aguda; LMC: leucemia mieloide crónica; LDE: libre de enfermedad; QT: quimioterapia; RT: radioterapia; V: varón; M: mujer. TMO: trasplante de médula ósea. (Modificada de Corpechot et al⁷.)

Aunque los SG pueden desarrollarse en cualquier región del organismo, los lugares más frecuentemente afectados son los huesos (25%), los ganglios linfáticos, la piel (21%) y los tejidos blandos (10%)⁵. La mayoría de los casos se presentan como tumores de localización única, aunque se han descrito tumores multifocales en varias ocasiones⁶.

La localización gastrointestinal del SG es muy infrecuente (representa un 6,5% en una de las series más amplias⁶). Hasta la fecha se han publicado al menos 12 casos de SG con afectación del intestino delgado, 9 de los cuales no presentaban trastornos hematológicos en el momento del diagnóstico. Corpechot et al⁷ realizaron en 1998 una revisión de los casos publicados de SG que afectaban al intestino delgado (yeyuno y especialmente íleon), con extensión en algunos de ellos al mesenterio o a los ganglios linfáticos retroperitoneales (tabla I). La mayoría de los pacientes, con edades comprendidas entre la tercera y la quinta décadas, comenzaron con una clínica de obstrucción intestinal o dolor abdominal intermitente, habiéndose descrito excepcionalmente su presentación como perforación intestinal^{8,9} o como hemorragia digestiva en el contexto de una leucemia mieloide crónica¹⁰.

En el caso aquí presentado, el tumor estaba localizado en el íleon proximal y, al igual que en los pocos casos descritos en la bibliografía, el síntoma principal fue el dolor abdominal recurrente secundario a las crisis suboclusivas. La tumoración, que ocupaba toda la luz ileal, infiltraba su pared hasta extenderse hacia la raíz del mesenterio y existían pequeñas adenopatías locales. No se objetivaron datos de hemorragia tumoral ni de perforación intestinal.

La aparición endoscópica en el intestino delgado se ha documentado en un solo caso mediante enteroscopia⁷, describiéndose como masas polipoides que remedan a los linfomas. Desde el punto de vista radiológico, se comportan como estenosis anfractuosa con dilatación de los tramos proximales.

El SG también se ha descrito en otras localizaciones intestinales. Existen al menos 11 casos documentados de SG que afectaron al estómago¹¹, la mayoría de ellos descritos en pacientes con LMA o leucemia mieloide crónica, y que se manifestaron fundamentalmente por epigastralgia y hemorragia digestiva alta, con apariencias endoscópicas variables (ulceraciones, masas ulceradas, masas polipoideas sésiles o nódulos ulcerados). Recientemente, Zhou et al han descrito un caso de perforación intestinal secundaria a úlcera gástrica que correspondía a un SG¹². En el colon sólo se han descrito 4 casos, todos en pacientes con trastornos hematológicos de base. La sintomatología no difiere de la del carcinoma colorrectal (dolor abdominal, rectorragia o diarrea^{13,14}), y se ha descrito un caso de perforación cecal tras la administración de factor estimulante de colonias de macrófagos (CM-CFS)¹⁵. El aspecto endoscópico es inespecífico; puede simular un adenocarcinoma, enfermedad inflamatoria o colitis infecciosa.

El estudio anatómopatológico representa siempre un gran problema, dado que con frecuencia estos tumores se confunden con los linfomas o con los carcinomas indiferenciados, especialmente si el paciente no presenta eventos hematológicos medulares o periféricos leucémicos. Estudios como los de Neiman et al⁶ demuestran la varia-

bilidad y la dificultad en el reconocimiento histológico, que ahora se ha simplificado tras el desarrollo de las últimas técnicas de inmunohistoquímica y microscopia electrónica¹⁶. En el SG, las células tumorales son positivas para CD45 (antígeno leucocitario común), CD43 y para los marcadores mieloides como mieloperoxidasa y lisozima, y esta reactividad conjunta los distingue del linfoma, que es positivo para CD45 y CD43 (este último sólo es positivo en linfomas T) y negativo para los marcadores mieloides citados^{17,18}.

En el SG también se han descrito cambios citogenéticos, como la translocación (8;21), asociada o no a la trisomía 8^{13,19}, y la inversión del cromosoma 16²⁰, los cuales podrían contribuir a su diagnóstico.

Raramente los cloromas sintomáticos ocurren en ausencia de enfermedad de sangre periférica o en médula ósea, de modo que en los pacientes con SG no leucémicos se desarrolla con posterioridad, y casi invariablemente, una leucemia aguda^{20,21}. El intervalo desde el diagnóstico del SG hasta el desarrollo de leucemia es variable, tal como describen Neiman et al⁶, con una mediana de 10 meses (intervalo entre 1 y 49 meses). Esta es la razón por la que la mayoría de los autores recomiendan tratar a estos pacientes como si de una LMA se tratase^{22,23}, ya que son precisamente los pacientes tratados los que obtienen supervivencias más prolongadas. Además, la administración temprana de quimioterapia se asocia a una menor probabilidad de desarrollo posterior de LMA^{24,25}. En la serie descrita por Corpechot et al⁷, casi todos los pacientes recibieron tratamiento quirúrgico con quimioterapia y/o radioterapia coadyuvante y la mayoría de ellos desarrolló LMA, con respuestas variables al tratamiento citostático (desde el fallecimiento hasta supervivencias o remisiones completas, alguna superior a los 8 años).

En conclusión, el diagnóstico del SG puede entrañar muchas dificultades, especialmente en los pacientes en los que no existe evidencia de enfermedad hematológica de base. La añadida dificultad en su reconocimiento histológico se ha simplificado en los últimos años, tras el desarrollo de las nuevas técnicas de inmunohistoquímica. A pesar de que se trata de una entidad con un pronóstico muy grave, el tratamiento medicoquirúrgico comporta beneficios para los pacientes en lo que a supervivencia se refiere, ya se trate de pacientes leucémicos o no leucémicos. Es importante, pues, conocer esta entidad y tenerla presente en el quehacer médico diario, tanto en los pacientes con enfermedades hematológicas de base como en los casos de tumoraciones malignas indiferenciadas o linfomas de localización extramedular.

BIBLIOGRAFÍA

1. Dock G, Warthin AS. A new case of chloroma with leukemia with a study of cases reported since 1893. *Med News* 1904;971.
2. Burns A. Observations of surgical anatomy in head and neck. Edinbury: Thomas Bryce and Co., 1811; p. 364-6.
3. King A. A case of chloroma. *Monthly J Med* 1853;17:97.
4. Rappaport H. Tumours of the haematopoietic system. Atlas of tumour pathology [section 3, fasc. 8]. Washington, DC: Armed Forces Institute of Pathology, 1966; p. 239-85.
5. Grange MJ, Cywiner-Golenz C, Caen JP. Granulocytic sarcoma of small intestine: a case report. *Nouv Rev Fr Hematol* 1988;30:251-3.
6. Neiman RS, Barcos M, Berard CW, Bonner H, Mann R, Rydell RE, et al. Granulocytic sarcoma: a clinicopathologic study of 61 biopsied cases. *Cancer* 1981;48:1426-37.
7. Corpechot C, Lemann M, Brocheriou I, Marriette X, Bonnet J, Daniel MT, et al. Granulocytic sarcoma of the jejunum: a rare cause of small bowel obstruction. *Am J Gastroenterol* 1998;93:2586-8.
8. Takeh H, Farran M, Debaize JP. Granulocytic sarcoma (chloroma) of the small intestine. *Acta Chir Belg* 1999;99:78-81.
9. Lugassy G, Gimon Z, Okon E, et al. Acute abdomen due to granulocytic sarcoma of the terminal ileum. *Eur J Surg Oncol* 1988;14:445-8.
10. Meis MJ, Butler JJ, Osborne BM, Manning JT. Granulocytic sarcoma in nonleukemic patients. *Cancer* 1986;58:2697-709.
11. D'Alteroche L, Mor C, Durand V, et al. Sarcoma granulocyttaire révélé par une hémorragie digestive massive. *Gastroenterol Clin Biol* 1999;23:779-82.
12. Zhou W, Vasquez JC, O'Donnel MR, Paz BI. Clinical manifestations of gastrointestinal granulocytic sarcoma requiring surgical treatment. *Am Surg* 2001;67:764-6.
13. Matsunaga T, Maseki N, Kaneko Y, Sampi K, Tsuchimochi T, Sakur M, et al. An 8:21 chromosome translocation associated leukemia presenting with large intestinal granulocytic sarcoma: a report of two cases. *Rinsho Ketsueki* 1991;32:782-5.
14. Catalano MF, Levin B, Hart RS, Troncoso P, DuBrow RA, Estey EH. Granulocytic sarcoma of the colon. *Gastroenterology* 1991;100:555-9.
15. Evans C, Rosenfeld CS, Winkelstein A, Shadduck RK, Pataki KI. Perforation of an unsuspected cecal granulocytic sarcoma during therapy with granulocyte macrophage colony-stimulating factor. *N Engl J Med* 1990;322:337-8.
16. Roth MJ, Medeiros IJ, Johnson KE, Kuchnio M, Jaffe ES, Stevenson MS. Extramedullary myeloid cell tumors. *Arch Pathol Lab Med* 1995;119:790-8.
17. Hansen NE, Clausen PP, Karle H, Christoffersen P. Tissue and plasma lysozyme in Hodgkin's disease. *Scand J Haematol* 1981;27:186-92.
18. Menasce LP, Banerjee SS, Beckett E, Harris M. Extra-medullary myeloid tumor (granulocytic sarcoma) is often misdiagnosed: a study of 26 cases. *Histopathology* 1999;34:391-8.
19. Somjee S, Borker A, Gardner R, Velez MC. Multiple granulocytic sarcomas in acute myeloblastic leukemia with simultaneous occurrence of t(8:21) and trisom 8. *Leuk Lymphoma* 2001;42:1139-44.
20. Russell SJ, Giles FJ, Thompson DS, Scanlon DJ, Walker H, Richards JD. Granulocytic sarcoma of the small intestine preceding acute myelomonocytic leukemia with abnormal eosinophils and inv(16). *Cancer Genet Cytogenet* 1988;35:231-5.
21. Brugo EA, Marshall RB, Riberi AM, Pautasso OE. Preleukemic granulocytic sarcomas of the gastrointestinal tract. Report of two cases. *Am J Clin Pathol* 1977;68:616-21.
22. Eshghabadi M, Shojania AM, Carr I. Isolated granulocytic sarcoma: report of a case and review of the literature. *J Clin Oncol* 1986;4:912-7.
23. Krause JR. Granulocytic sarcoma preceding acute leukemia. A report of six cases. *Cancer* 1979;44:1017-21.
24. Imrie KR, Kovacs MJ, Selby D, et al. Isolated chloroma: the effect of early antileukemic therapy. *Ann Intern Med* 1995;123:351-3.
25. Yamauchi K, Yasuda M. Comparison in treatments of nonleukemic granulocytic sarcoma: report of two cases and review of 72 cases in the literature. *Cancer* 2002;94:1739-46.