

Caso 4. Paciente con uropatía obstructiva bilateral por masa vesical

María García Roa¹, María Suárez Solís², F. Ataúlfo González Fernández¹, Luis Ortega Medina², Estefanía Bolaños Calderón¹, S. Fiorella Medina Salazar¹, Celina Benavente Cuesta¹, Eduardo Anguita Mandly¹, Marta Mateo Morales¹, Nahir Daniela Moreno Paredes¹, Mariana Mayumi Ibarra Morales¹, Rafael Martínez Martínez¹

¹ Servicio de Hematología y Hemoterapia; ² Servicio de Anatomía Patológica. Hospital Clínico San Carlos. Madrid

➤ Motivo de la consulta

Se trata de un varón de 30 años de edad, sin antecedentes personales de interés. Sin alergias medicamentosas conocidas ni hábitos tóxicos. En junio de 2010 presenta disuria, dolor en el costado izquierdo y marcada disminución de la diuresis que evoluciona a anuria, por lo que acude a urgencias.

➤ Exploración física

Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) de 1. Afebril, sin adenopatías palpables, auscultación cardíaca y pulmonar sin alteraciones, abdomen blando y depresible sin masas ni visceromegalias.

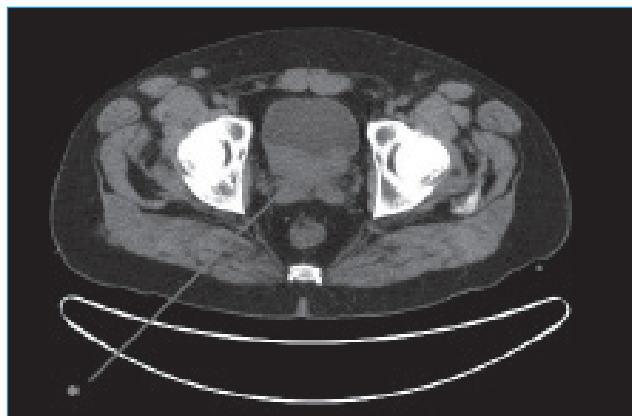


Figura 1. Resonancia magnética. * masa vesical de 7,1 × 6,6 cm.

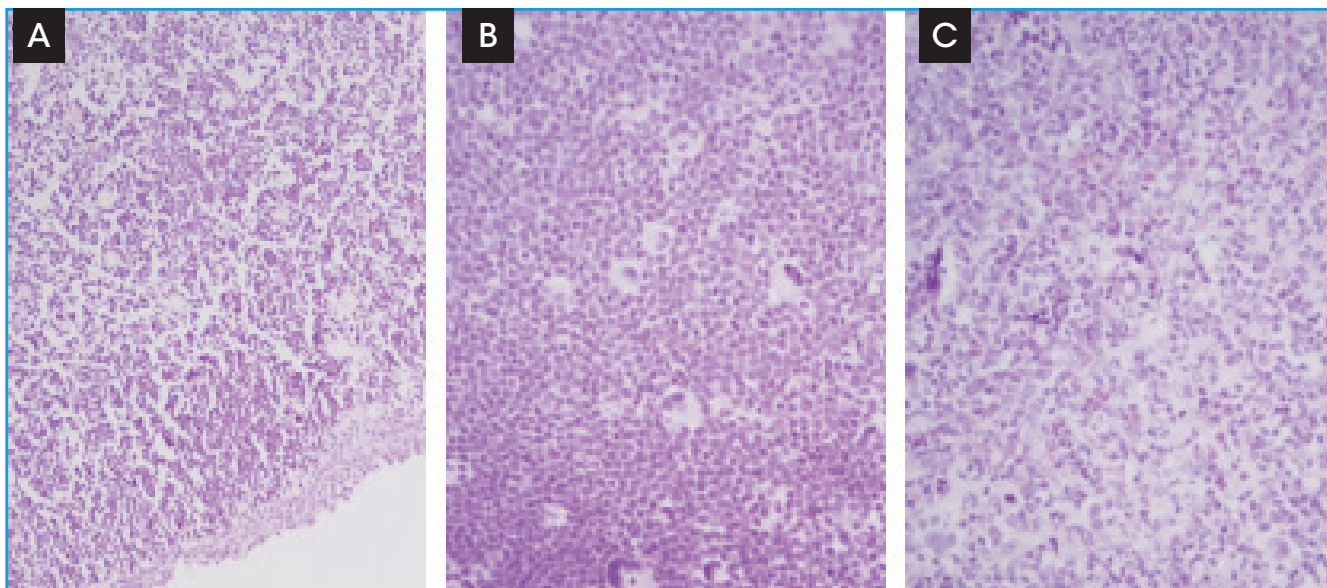


Figura 2. Histología de la biopsia de la masa vesical. A: a pequeño aumento se observa que la arquitectura de la pared está borrada; B y C: a mayor aumento se observa una proliferación neoplásica difusa formada por células blásticas de mediano-gran tamaño, con núcleos claros, alguno lobulado, y numerosas mitosis. Muchas de las células tenían citoplasma granular y eosinófilo.

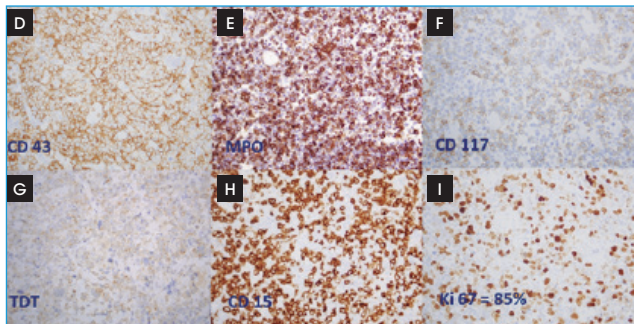


Figura 3. Inmunohistoquímica. D: CD43 (600x); E: MPO (600x); F: CD117 (600x); G: TDT (600x); H: CD15 (600x); I: Ki67 (600x).

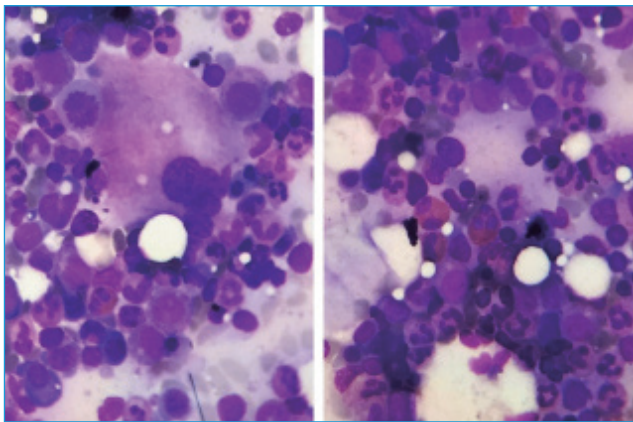


Figura 4. Aspirado de médula ósea (Wright x400). Médula ósea normocelular con buena representación de las 3 series hematopoyéticas en todos los estadios de maduración sin signos de mielodisplasia y con menos del 3% de blastos.

➤ Pruebas complementarias

En la analítica destacaba un marcado aumento de la creatinina (5,5 mg/dL; normal: 0,5 a 1,25 mg/dL) con el resto de la bioquímica general normal. El hemograma presentaba una discreta anemia normocítica y normocrómica (leucocitos $6,6 \times 10^9/L$ -N 59; L 30,8; M 7,6; Eo 2,1; Ba 0,5-; hemoglobina -Hb- de 12,4 g/dL, hematocrito -Htc- del 35,9%, volumen corpuscular medio -VCM- de 92,1 fL, plaquetas de $281 \times 10^9/L$). En el frotis de sangre periférica no se observaban alteraciones morfológicas significativas.

Se realizó una ecografía abdominal presentando una uropatía obstructiva bilateral con engrosamiento de la pared posterior de la vejiga urinaria y dilatación ureteral bilateral, que se confirmó con una resonancia magnética en la que se objetivó una infiltración vesical por una masa de 7,1 x 6,6 cm, ocluyendo ambos uréteres, y adenopatías retroperitoneales de hasta 1-1,7 cm (Figura 1).

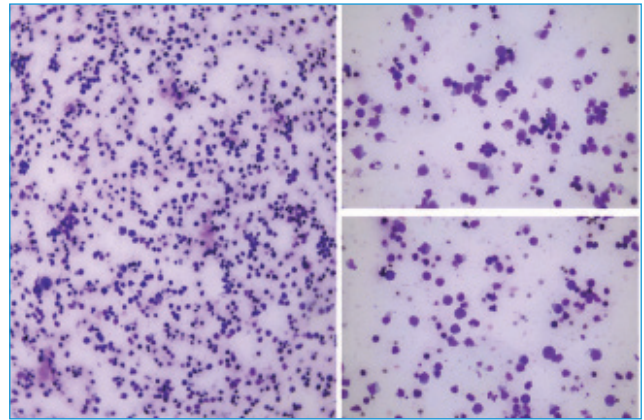


Figura 5. Extensión de sedimento de orina. Abundante celularidad mononucleada (Wright, derecha x40, izquierda x100).

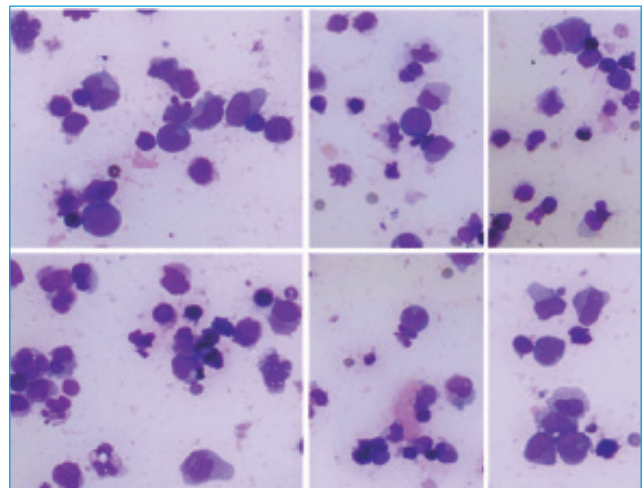


Figura 6. Extensión de sedimento de orina (Wright x400). Blastos de morfología heterogénea. Algunos elementos con citoplasma en mango de espejo.

➤ Otras exploraciones

Se realizó una nefrostomía bilateral, cistoscopia y biopsia de la masa. En el estudio histológico del material obtenido de la biopsia se evidenció una proliferación neoplásica difusa por células blásticas de mediano-gran tamaño, con núcleos claros, alguno lobulado, y numerosas mitosis que borraban la arquitectura de la pared de la vejiga urinaria (Figura 2).

En el estudio con inmunohistoquímica de los cortes histológicos las células neoplásicas eran fuertemente positivas para CD43, mieloperoxidasa y CD15, y débilmente positivas para TDT y 117. CD20, CD79, CD56, CD34, CKAE1/AE3, CD99, CD68 y sinaptofisina fueron negativos. El índice de proliferación Ki67 mostró un 85% de positividad (Figura 3).

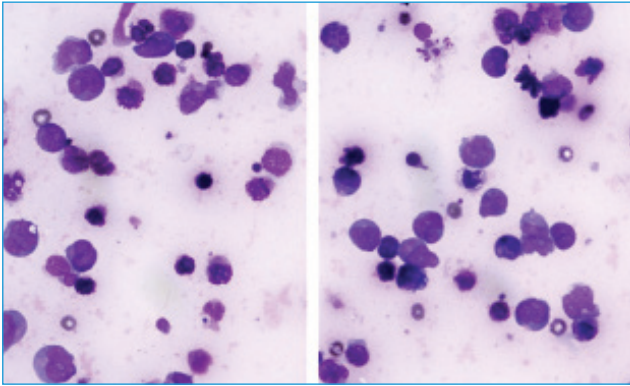


Figura 7. Extensión de sedimento de orina (Wright $\times 400$). Blastos con núcleo de contorno irregular, cromatina abierta y de 1 a 3 nucléolos visibles.

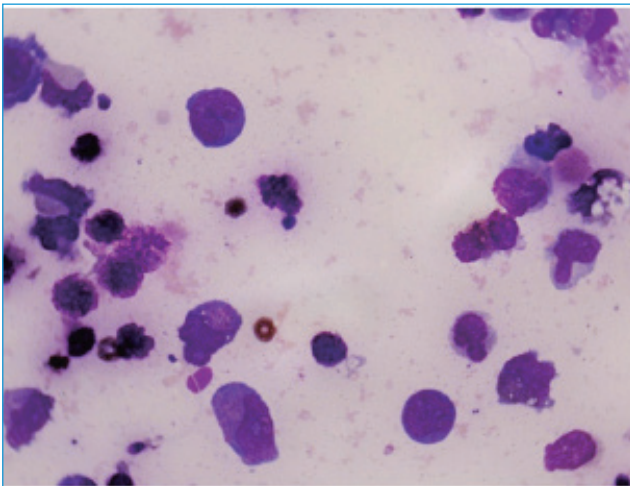


Figura 8. Extensión de sedimento de orina (Wright $\times 600$). Blastos heterogéneos de intermedio tamaño con escaso o moderado citoplasma discretamente basófilo con fina granulación azurófila en la mayoría de ellos. Elementos en apoptosis con núcleos desestructurados y citoplasma con vacuolas, así como sombras nucleares.

Se realizó un aspirado de médula ósea del que se extrajo buen grumo medular, normocelular, sin alteraciones en la maduración de las 3 series hematopoyéticas y sin objetivarse infiltración neoplásica (blastos) por morfología (**Figura 4**) ni por citometría de flujo.

En el estudio citogenético el cariotipo de médula ósea fue normal con 46 cromosomas XY y en el estudio molecular no se objetivó la existencia del reordenamiento *RUNX-RUNX1T1* por RT-PCR.

Acorde con estos hallazgos, el paciente fue diagnosticado de sarcoma mielóide (SM) no asociado a leucemia aguda mieloblástica (LAM), neoplasias mieloproliferativas (NMP) o síndrome mielodisplásico (SMD), y se inició tratamiento con quimioterapia sistémica de

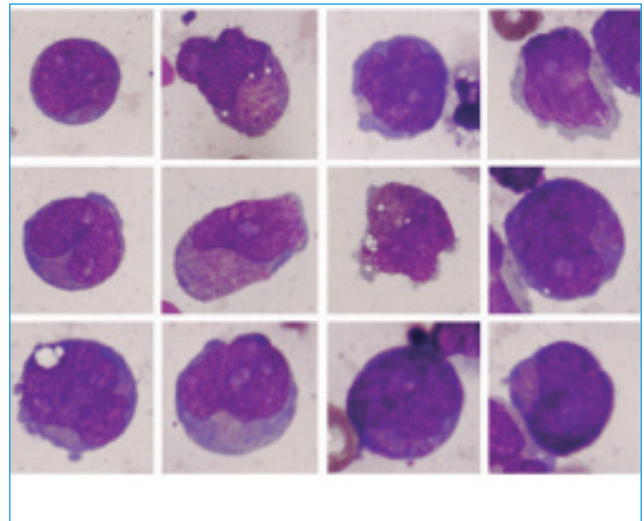


Figura 9. Extensión de sedimento de orina (Wright $\times 1.000$). Blastos heterogéneos de intermedio tamaño con escaso o moderado citoplasma discretamente basófilo con fina granulación azurófila en la mayoría de ellos, núcleo de contorno irregular con cromatina abierta y de 1 a 3 nucléolos.

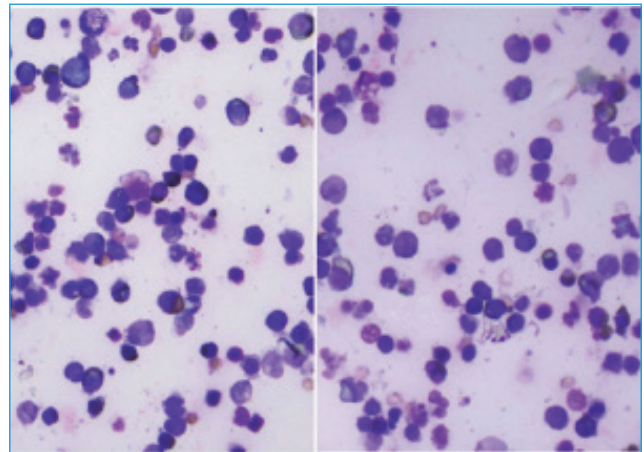


Figura 10. Peroxidasas del sedimento de orina (Wright $\times 400$).

inducción a la remisión de LAM con (daunoblastina 60 mg/m²/día intravenosos -i.v.- días 1 a 3) y citarabina (200 mg/m²/día i.v. en perfusión continua días 1 a 7).

Cuarenta y ocho horas después del primer ciclo de quimioterapia, inició diuresis espontánea por vía uretral, recogiendo orina para estudio citológico, inmunofenotípico y de biología molecular.

Se realizó una extensión del sedimento de la orina en el que a pequeño aumento se observaba abundante celularidad constituida por una sábana de elementos fundamentalmente mononucleares (**Figura 5**).

La celularidad correspondía a blastos heterogéneos de intermedio tamaño con escaso o moderado cito-

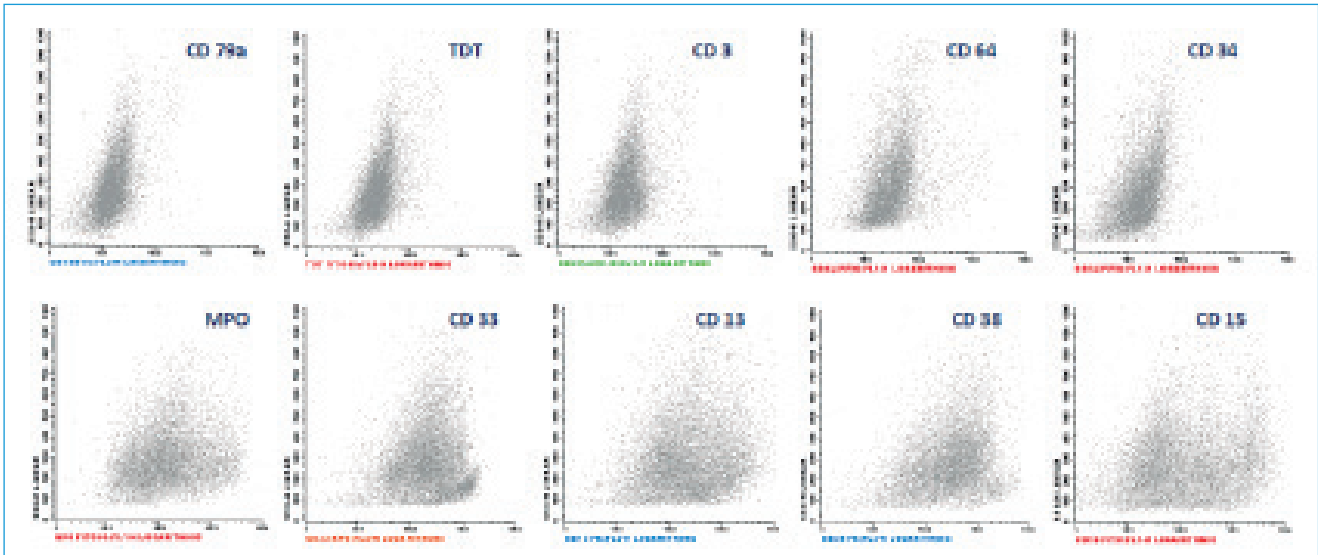


Figura 11. Citometría del sedimento de orina. Inmunofenotipo del sedimento de orina: MPO, CD33, CD13, CD38 y CD15 positivos. CD79a, TDT, CD3, CD64 y CD34 negativos.

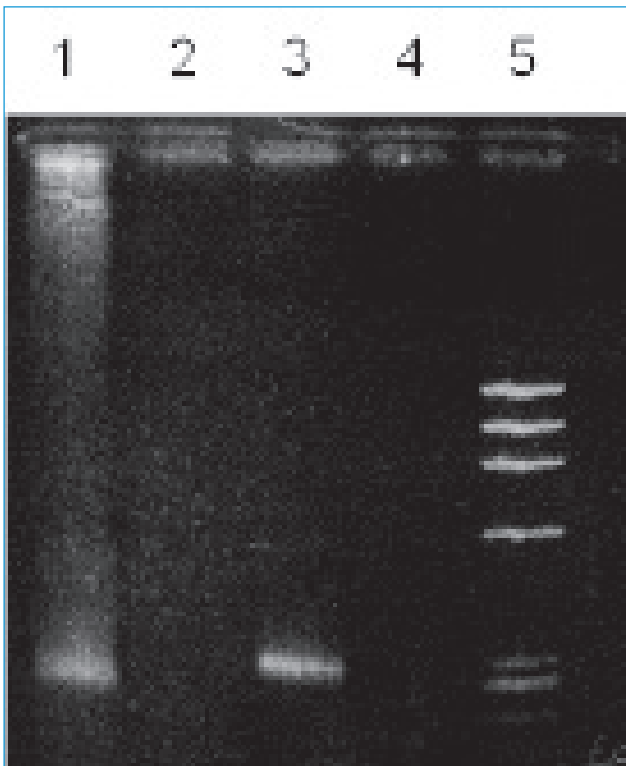


Figura 12. Estudio de biología molecular del sedimento de orina. Línea 1: ADNc obtenido de orina; línea 2: ADNc de médula ósea; línea 3: control positivo; línea 4: control negativo.

plasma discretamente basófilo con fina granulación azurófila en la mayoría de ellos, núcleo de contorno irregular con cromatina abierta y de 1 a 3 nucléolos. También se observan elementos en apoptosis con nú-

cleos desestructurados y citoplasma vacuolado, así como sombras nucleares (Figuras 6 a 9).

Las tinciones de peroxidasas fueron positivas en los blastos obtenidos del sedimento de orina (Figura 10).

Se realizó un estudio de inmunofenotipo por citometría de flujo de los blastos del sedimento de orina con positividad para CD33, CD13, CD38, CD15 y MPO, y negativos para CD34, CD79a, CD3, CD64 y TDT (Figura 11).

En el estudio de biología molecular por RT-PCR del sedimento de orina se objetivó el reordenamiento *RUNX-RUNX1T1*, correspondiente a la t(8;21), que fue negativo en la médula ósea (Figura 12).

➤ Diagnóstico

SM de vejiga urinaria no asociado a LAM, NMP o SMD, con características morfológicas e inmunofenotípicas de "LAM con maduración o M2 de la clasificación FAB y t(8;21); *RUNX-RUNX1T1*".

➤ Evolución

Después del 1.º ciclo de quimioterapia se objetivó una remisión completa por imagen de la masa vesical. Posteriormente, recibió un ciclo de quimioterapia de consolidación con el mismo esquema del ciclo de inducción seguido de un ciclo de intensificación con citarabina a altas dosis. En febrero de 2011 se realizó

Tabla 1. Casos publicados de sarcoma mieloide (SM) de vejiga urinaria

Caso	E/S	Localización	Dx inicial	Citogenética	Tto	Estado
Liu <i>et al.</i> (1973)	NR	Vejiga	LAM	NR	NR	NR
Chaitin <i>et al.</i> (1984)	29/F	Trígono vesical	LNH	NR	QT	RC
Cartwright <i>et al.</i> (1991)	16/M	Orificio ureteral izq.	LAM-M2	NR	Radiación local	Muerto
Bekassy <i>et al.</i> (1996)	17/M	Vejiga	LAM-M2	NR	Cx, QT y alo-TPH	Vivo
Aki <i>et al.</i> (2002)	36/M	Pared vesical anterolateral izq.	Ca. indiferenciado	NR	QT	Muerto
Kerr <i>et al.</i> (2002)	80/F	Pared vesical anterolateral izq.	SMD → SM	NR	Radiación local	Recurrencia
Uner <i>et al.</i> (2004)	57/F	Base y trigono vesical	SM	NR	QT y RT	RC
Al Quran <i>et al.</i> (2006)	47/M	Trígono vesical y epidídimo derecho	Ca. indiferenciado	inv(16) en MO y vejiga	QT	RC
Sonmez <i>et al.</i> (2009)	71/M	Pared de la vejiga (sin masa)	SMD/NMPc → SM	NR	Paliativo	NR
Kong <i>et al.</i> (2010)	NR	Vejiga	NR	NR	NR	NR
Tan <i>et al.</i> (2011)	70/F	Laterales, base y pared superior de la vejiga	SMD → SM	NR	NR	NR
Kaplan <i>et al.</i> (2012)	4/M	Pared posterior de la vejiga	SM	NR	QT	RC
John <i>et al.</i> (2013)	39/F	Vejiga y cara anterior uterina	SM	inv (16) en MO	QT	RC
Delhi Kumar <i>et al.</i> (2014)	1/F	Pared de la vejiga	LAM	NR	QT	NR
Grantham <i>et al.</i> (2015)	58/M	Vejiga	SMD → LAM + SM	7q-, trisomía 8 en MO	QT	NR
Nuestro caso	30/M	Pared posterior de la vejiga	SM	MO: 46XY Sedimento: t(8;21)	QT y auto-TPH	RC

Ca.: carcinoma; Cx: cirugía; Dx: diagnóstico; Izq.: izquierda; LAM: leucemia aguda mieloblástica; LNH: linfoma no Hodgkin; MO: médula ósea; NMPc: neoplasia mieloproliferativa crónica; NR: no reportado; QT: quimioterapia; RC: remisión completa; SMD: síndrome mielodisplásico; TPH: trasplante de progenitores hematopoyéticos

un trasplante autólogo de células progenitoras hematopoyéticas de sangre periférica. En el momento actual, después de 8 años del diagnóstico, sigue sin evidencia de su enfermedad.

➤ Discusión

El SM corresponde a una neoplasia maligna de línea mieloide con o sin diferenciación cuya localización es extramedular⁽¹⁾. A lo largo de la historia ha presentado distintas denominaciones como cloroma (por su característico color verde), sarcoma granulocítico y tumor mieloide extramedular. En la clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS) se mantiene como una única entidad clínica dentro de las LAM y neoplasias relacionadas que puede presentar características morfológicas, inmunofenotípicas y moleculares de cualquier subtipo de LAM siempre y cuando la infiltración neoplásica produzca una masa tumoral

que determine la pérdida de la arquitectura del tejido afecto⁽²⁾.

Representa menos del 10% del conjunto de las neoplasias mieloides. En la mayoría de los casos, se encuentra asociado con una LAM, un SMD o una NMP. En este contexto, el SM puede preceder, ser concomitante o aparecer en el momento de la recaída de la enfermedad asociada⁽³⁾. Solo en un 25% de los casos debuta *de novo*. Se ha descrito que existe un aumento relativo en la incidencia de SM en pacientes con anomalías cromosómicas específicas como la inv(16) y la t(8;21); con mieloblastos que expresan marcadores de superficie de células T (CD54, CD2, CD4, CD7); con los subtipos M2, M4 y M5 de la FAB; con un alto recuento de leucocitos y una disminución de bastones de Auer; con la edad; con el estado nutricional; y con una disfunción inmune celular⁽⁴⁾.

Las localizaciones más comunes son el hueso, el periostio, los tejidos blandos, los testículos, los ganglios linfáticos, la piel y la órbita, aunque puede aparecer

en otros órganos como la vejiga. La localización en la vejiga es extremadamente rara, de forma que solo se han descrito 15 casos más de SM a nivel vesical en la literatura (Tabla 1)⁽⁵⁻¹⁷⁾. La edad de los casos descritos es muy variable, desde el año hasta a los 80 años, sin un claro predominio entre un sexo y otro (7 hombres vs. 6 mujeres; en 2 casos no fue reportado). En 8 de los pacientes el SM estaba asociado a una neoplasia mieloide y en 3 de ellos el SM apareció en recaída. En ningún caso el SM precedió a la neoplasia mieloide. Solo en 3 casos se realizó estudio citogenético, en 2 existía una inv/16 (en uno se demostró tanto en médula como en vejiga y en otro solo en la médula ósea) y en el otro un 7q- y una trisomía del 8 en médula ósea. En nuestro caso, la médula ósea no presentaba afectación por morfología ni inmunofenotipo, y el cariotipo y el estudio molecular fueron normales en la médula; sin embargo, en la orina se demostró el reordenamiento *RUNX-RUNX1T1*, correspondiente a la t(8;21). Este caso es el único de localización en vejiga con la t(8;21) descrito en la literatura.

En un alto porcentaje de casos, el SM es diagnosticado de forma errónea de una neoplasia del órgano afecto como linfomas no Hodgkin (LNH), tumores de células pequeñas (incluyendo neuroblastoma, rabdomiosarcoma, sarcoma de Ewing, tumores neuroectodérmicos y meduloblastoma), carcinoma indiferenciado, melanoma, histiocitosis maligna y mastocitosis con mastocitos atípicos. Este porcentaje de diagnóstico erróneo puede ser de hasta un 75% cuando no está precedido por una enfermedad hematológica⁽⁶⁾. En los casos de SM de vejiga publicados, 2 fueron diagnosticados inicialmente de carcinomas indiferenciados^(9,12) y uno de LNH⁽⁶⁾. En nuestro caso, aunque el diagnóstico se realizó por la biopsia de la masa de la vejiga, el estudio citológico, inmunofenotípico y molecular del sedimento de orina permitió una mejor caracterización de los blastos.

La mayoría de los casos no tratados sin evidencia de leucemia aguda terminan finalmente desarrollándola. Por lo tanto, a pesar de ser de localización extramedular, la mayoría de los autores coinciden en que el tratamiento de elección es la quimioterapia sistémica con regímenes basados en el tratamiento de LAM, con un tratamiento de inducción basado en citarabina y antraciclinas seguido de altas dosis de citarabina y/o trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH) como consolidación. Existe poca información sobre el papel de la radioterapia local (RT) y la ciru-

gía en el manejo del SM. No está claro que la adición de RT local a la quimioterapia sistémica mejore la supervivencia de los pacientes, por lo que se recomienda su uso en los casos en que la masa determine un compromiso vital, o en casos de mala respuesta a la quimioterapia o recaídas⁽³⁾.

Los resultados de los estudios publicados respecto al pronóstico del SM tanto aislado como asociado a LAM son contradictorios. Aunque la supervivencia a los 5 años no difiere de la supervivencia de la LAM en general, se considera a la existencia de un SM como un factor de mal pronóstico en la evaluación de la LAM. En este sentido, aunque no existen estudios prospectivos que demuestren la necesidad de realizar un TPH autólogo o alogénico, en 2 estudios retrospectivos los pacientes que recibieron un TPH presentaron una supervivencia superior a los registros históricos. En uno la supervivencia global y la libre de eventos a los 5 años fue del 47 y el 36%, respectivamente⁽¹⁸⁾; y en el otro la supervivencia global fue del 76% a los 48 meses con una supervivencia media de 52,5 meses en el grupo del TPH en comparación con 7,1 meses con quimioterapia sola, mientras que la mediana de supervivencia con radioterapia sola era de 1 semana⁽¹⁾.

En nuestro caso, el paciente se trató con un esquema de quimioterapia de LAM con citarabina y antraciclinas con una rápida respuesta. Posteriormente, se realizó un TPH autólogo como tratamiento de consolidación, con lo que el paciente se mantiene en remisión completa tras 8 años del diagnóstico.

► Para recordar

- La localización del SM en la vejiga urinaria es excepcionalmente rara.
- El diagnóstico es fundamentalmente histológico y como con otros SM de otras localizaciones puede ser inicialmente diagnosticado erróneamente como una neoplasia de otra estirpe celular.
- El estudio citológico, inmunofenotípico y molecular del sedimento de la orina puede ayudar a caracterizar mejor las características biológicas de los blastos.
- Como en otros SM de otras localizaciones es una enfermedad potencialmente curable.
- A pesar de ser de localización extramedular, el tratamiento de elección es la quimioterapia sistémica con regímenes basados en el tratamiento de LAM, con

un tratamiento de inducción basado en citarabina y antraciclinas seguido de altas dosis de citarabina y/o TPH como consolidación.

► Bibliografía

1. Pileri SA, Ascani S, Cox MC, Campidelli C, Bacci F, Piccioli M, et al. Myeloid sarcoma: clinico-pathologic, phenotypic and cytogenetic analysis of 92 adult patients. *Leukemia*. 2007 Feb;21(2):340-50.
2. Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, Thiele J, Borowitz MJ, Le Beau MM, et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood*. 2016 May 19;127(20):2391-405.
3. Bakst RL, Tallman MS, Douer D, Yahalom J. How I treat extramedullary acute myeloid leukemia. *Blood*. 2011;118:3785-93.
4. Byrd JC, Edenfield WJ, Shields DJ, Dawson NA. Extramedullary myeloid cell tumors in acute nonlymphocytic leukemia: a clinical review. *J Clin Oncol*. 1995;13:1800-16.
5. Liu PI, Ishimaru T, McGregor DH, Okada H, Steer A. Autopsy study of granulocytic sarcoma (chloroma) in patients with myelogenous leukemia, Hiroshima-Nagasaki 1949-1969. *Cancer*. 1973;31:948-55.
6. Chaitin BA, Manning JT, Ordóñez NG. Hematologic neoplasms with initial manifestations in lower urinary tract. *Urology*. 1984;23:35-42.
7. Cartwright PC, Faye-Petersen O, Bybee B, Snow BW. Leukemic relapse presenting with ureteral obstruction caused by granulocytic sarcoma. *J Urol*. 1991;146:1354-5.
8. Bekassy AN, Hermans J, Gorin NC, Gratwohl A. Granulocytic sarcoma after allogeneic bone marrow transplantation: a retrospective European multicenter survey. Acute and Chronic Leukemia Working Parties of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 1996;17:801-8.
9. Aki H, Baslar Z, Uygun N, Ozguroglu M, Tuzuner N. Primary granulocytic sarcoma of the urinary bladder: case report and review of the literature. *Urology*. 2002;60:345.
10. Kerr P, Evelyn R, Pawade J. Bladder chloroma complicating refractory anaemia with excess of blasts. *Br J Haematol*. 2002;118:688.
11. Hasegeli Uner A, Altundag K, Saglam A, Tekuzman G. Granulocytic sarcoma of the urinary bladder. *Am J Hematol*. 2004;75:262-3.
12. Al-Quran SZ, Olivares A, Lin P, Stephens TW, Medeiros LJ, Abruzzo LV. Myeloid sarcoma of the urinary bladder and epididymis as a primary manifestation of acute myeloid leukemia with inv(16). *Arch Pathol Lab Med*. 2006;130:862-6.
13. Kong CH, Singam P, Hong GE, Cheok LB, Azrif M, Tamil AM, Zainuddin ZM. Clinicopathological features of bladder tumours in a single institution in Malaysia. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2010;11:149-52.
14. Geok Chin T, Masir N, Noor Hussin H, Mohd Sidik S, Boon Cheok L, Yean T. Myeloid sarcoma of the urinary bladder with cutaneous tumour seeding after percutaneous suprapubic catheterization. *Malays J Pathol*. 2011;33:47-51.
15. John S, Ahmad HA, Dunn T, Kern W, Holter J, Cherry M. Unusual presentation of bladder myeloid sarcoma causing acute renal failure: case report and review of the literature. *Clin Adv Hematol Oncol*. 2013 Jun;11(6):388-93.
16. Delhi Kumar CG, Thilagavathy V, Thirunavukkarasu AB. Granulocytic Sarcoma of Bladder in an 18-mo-old Child with Acute Myeloid Leukemia. *Indian J Pediatr*. 2014;81(10):1118-9.
17. Grantham JT, Howell DM, Bacaj PJ, Coad JE, Vos JA. Myeloid Sarcoma of the Bladder in the Setting of Refractory Anemia with Excess Blasts-2 (RAEB-2). *W V Med J*. 2015 Nov-Dec;111(6):34-6.
18. Chevallier P, Mohty M, Lioure B, Michel G, Contentin N, Deconinck E, et al. Allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation for myeloid sarcoma: a retrospective study from the SFGM-TC. *J Clin Oncol*. 2008;26(30):4940-3.