

## MIELOPTISIS Y CÁNCER GÁSTRICO. UNA ASOCIACIÓN INFRECIENTE

JUAN PABLO ROMANO<sup>1</sup>, EDWIN RODRIGUEZ<sup>1</sup>, FACUNDO N. LAMBERTO<sup>1</sup>,  
MARÍA MARTA PARRILLA<sup>2</sup>, MARÍA PILAR BENITEZ<sup>3</sup>, PABLO DÍAZ AGUIAR<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Clínica Médica, <sup>2</sup>Servicio de Anatomía Patológica, <sup>3</sup>Servicio de Hematología,  
Hospital Nacional Profesor Alejandro Posadas, Buenos Aires, Argentina

**Resumen** Se denomina mieloptisis a la infiltración de la médula ósea por células no hematopoyéticas. En pacientes con cáncer gástrico esta invasión es extremadamente infrecuente y la supervivencia suele ser menor a tres meses. Presentamos el caso de un hombre de 35 años con compromiso de la médula ósea secundario a un carcinoma gástrico difuso de células en anillo de sello.

**Palabras clave:** mieloptisis, cáncer gástrico, células en anillo de sello

**Abstract** *Myelophthisis and gastric cancer. An unusual association.* The infiltration of the bone marrow by non-hematopoietic cells is called myelophthisis. In patients with gastric cancer, this invasion is extremely infrequent and the survival is usually less than three months. We present the case of a 35-year-old man with bone marrow involvement secondary to diffuse gastric carcinoma of signet ring cells.

**Key words:** myelophthisis, gastric cancer, signet ring cells

En el año 2018 el cáncer gástrico fue la quinta neoplasia más frecuente con una incidencia a nivel mundial de 1 033 701 casos, siendo la segunda causa de muerte por enfermedades oncológicas<sup>1</sup>. En nuestro país se comunicaron 3980 nuevos casos y es la sexta causa de muerte por cáncer<sup>2</sup>. El adenocarcinoma representa el 95% de los tumores gástricos<sup>3</sup>. La clasificación de Lauren lo separa en intestinal y difuso, presentando diferencias epidemiológicas, histológicas y pronósticas<sup>4</sup>. El carcinoma con células en anillo de sello se incluye dentro del grupo difuso de esta clasificación.

Las metástasis comúnmente ocurren en peritoneo, hígado y pulmón. El compromiso óseo es infrecuente (10% de los casos) y la infiltración de la médula ósea lo es aún más con una prevalencia de 0.024%<sup>5,6</sup>. Cuando esto último ocurre el pronóstico es muy desalentador a corto plazo.

### Caso clínico

Hombre de 35 años sin antecedentes de relevancia, consultó por cuadro progresivo de aproximadamente un mes de evo-

lución, caracterizado por astenia, adinamia, pérdida de peso no cuantificada, hiporexia en contexto de dolor abdominal difuso, a predominio de epigastrio, intermitente, sordo, de intensidad 5 en 10, asociado a un episodio de melena dos semanas previas a la visita y gingivorragia esporádica. Refirió además lumbalgia bilateral y dolores musculares en ambos hombros y miembros inferiores que cedieron con ibuprofeno. A las 48 horas evolucionó con mareos por lo que acudió a otro centro donde le realizaron análisis de laboratorio en el que informaron hematocrito (HTO) 18.3%, hemoglobina (Hb) 6 g/dl, glóbulos blancos (GB) 9650 x10<sup>9</sup>/l, plaquetas (PLQ) 30.5 x 10<sup>9</sup>/l. Recibió transfusión de 2 unidades de glóbulos rojos y se le otorgó el alta. Por persistencia de los síntomas consultó en nuestro hospital.

Al examen físico de ingreso la presión arterial era de 110/60 mmHg, frecuencia cardíaca de 106 latidos por minuto, frecuencia respiratoria de 20 ciclos por minuto y temperatura axilar de 36.5 °C. Además, presentaba palidez de piel y mucosas, hematomas espontáneos en dorso de ambos muslos, abdomen plano, blando, depresible, doloroso a la palpación profunda en forma difusa a predominio de epigastrio, sin signos de irritación peritoneal, ruidos hidroaéreos presentes, catarsis normal y hematuria macroscópica; adenomegalia supraclavicular izquierda duro pétrea, móvil y no dolorosa; lumbalgia, dorsalgia, dolores musculares y fondo de ojo derecho con hemorragia redonda perimacular.

Los estudios de sangre informaron HTO 19.9%, Hb 6.6 g/dl, volumen corpuscular medio 81.4 fentolitros (fl), hemoglobina corpuscular media 27.8 pg, concentración de hemoglobina corpuscular media 34.1 g/dl, GB 11.4 x10<sup>9</sup>/l, PLQ 17 x10<sup>9</sup>/l, urea 0.67 g/l, creatinina 0.9 mg/dl, fosfatasa alcalina (FAL) 431 U/l, bilirrubina total 0.4 mg/dl, glutamato oxalacetato transaminasa (GOT) 151 U/l, glutamato piruvato transaminasa (GPT) 123 U/l, FAL ósea >116 U/l para un valor de referencia (VR) 11.6 a 20.1 U/l, 5' nucleotidasa 5.6 U/l (VR

Recibido: 7-III-2019

Aceptado: 25-VI-2019

**Dirección postal:** Juan Pablo Romano, Servicio de Clínica Médica, Hospital Nacional Profesor Alejandro Posadas, Av. Pte. Arturo U. Illia s/n y Marconi, 1684 El Palomar, Buenos Aires, Argentina  
e-mail: juanpabloromano@hotmail.com

<8.8 U/l), gamma glutamil transpeptidasa 62 U/l (VR <60 U/l), creatina quinasa 582 U/l (VR <190 U/l), lactato deshidrogenasa (LDH) 1334 U/l, albúmina 3.7 g/dl, tiempo de Quick 36%, tiempo de tromboplastina parcial 36 segundos, calcio total 8.5 mg/dl, fósforo 4.3 mg/dl, ácido úrico 5.2 mg/dl. Serologías para virus de inmunodeficiencia humana (HIV), hepatitis B y C negativas.

El frotis de sangre periférica (FSP) mostró leucoeritroblastosis, neutrófilos (N) 70%, linfocitos (L) 10%, monocitos (M) 1%, eosinófilos (Eo) 4%, mielocitos 8%, promielocitos 5%, blastos 5%, presencia de eritroblastos y plaquetas menores a  $10 \times 10^9/l$ .

Se realizaron transfusiones de hemoderivados: glóbulos rojos, plaquetas y plasma fresco congelado.

La punción aspiración de médula ósea (PAMO) evidenció la presencia de colgajos de células epiteliales (Fig. 1A).

Se solicitó tomografía computarizada (TC) de cuello, tórax, abdomen y pelvis que mostró adenomegalias en región supraclavicular izquierda, curvatura gástrica menor, pedículo hepático, retroperitoneo y mesenterio con hepatoesplenomegalia homogénea. Columna vertebral y huesos de la pelvis con densidad heterogénea y difusa de la médula ósea que impresionó de aspecto infiltrado (Fig. 1B).

Se realizó punción aspiración con aguja fina de ganglio supraclavicular izquierdo en la que se observaron colgajos epiteliales con marcada atipia citológica vinculable a carcinoma.

Una video endoscopia digestiva alta mostró estómago con restos hemáticos frescos y sobre la curvatura menor una lesión proliferativa, extensa, ulcerada, de bordes irregulares, duro pétreo con áreas friables que comprometían fórnix y cuerpo alto (clasificación de Borrmann III). Se tomaron biopsias.

Ante el diagnóstico presuntivo de neoplasia oncohematológica con compromiso gástrico se decidió realizar quimioterapia de salvataje con vincristina, ciclofosfamida y metilprednisolona.

Por falta de mejoría del coagulograma con la administración de vitamina K se realizó prueba de corrección con plasma observándose normalización del tiempo de Quick. Se solicitó dosaje de factores de la coagulación constatándose déficit del factor V y X. Resto de los factores (II, VII, VIII, IX, XI, XII) dentro del valor de referencia normal. Dímero D  $>10.000$  ng/ml (VR < 300 ng/ml), fibrinógeno de Clauss 85 mg% (VR 207 a 461 mg%). Las alteraciones en la coagulación se interpretaron como aumento de la fibrinólisis secundaria a enfermedad neoplásica asociada al déficit combinado de los factores V y X.

El dolor generalizado se atribuyó al compromiso de la médula ósea sumado a una posible miositis paraneoplásica.

El paciente falleció al onceavo día de internación por shock hipovolémico secundario a hemorragia digestiva alta. El análisis anatomopatológico del estómago informó carcinoma difuso de células en anillo de sello (Fig. 2).

Se diagnosticó mieloptosis como forma de presentación de cáncer gástrico.

## Discusión

La infiltración de la médula ósea por células no hematopoyéticas se denomina mieloptosis y se produce con mayor frecuencia por células tumorales generalmente provenientes de un cáncer epitelial de mama, pulmón y

Fig. 1.– A: Punción aspiración de médula ósea. Tinción de May Grünwald-Giemsa. Vista citológica 100 X. Colgajo de células epiteliales. B: Tomografía computarizada corte sagital. Columna dorso-lumbar con densidad heterogénea y difusa de la médula ósea que impresiona de aspecto infiltrado. Cortical respetada.

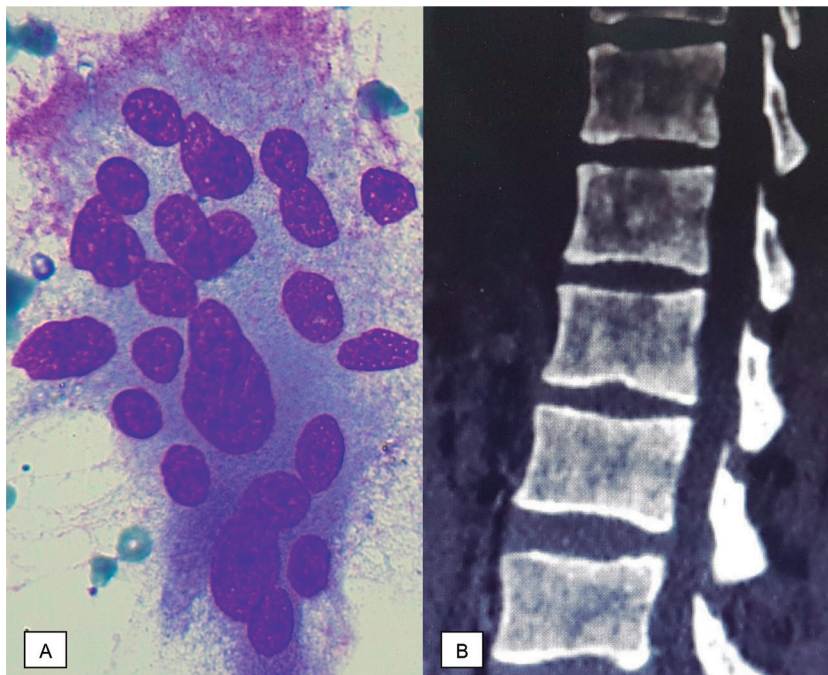
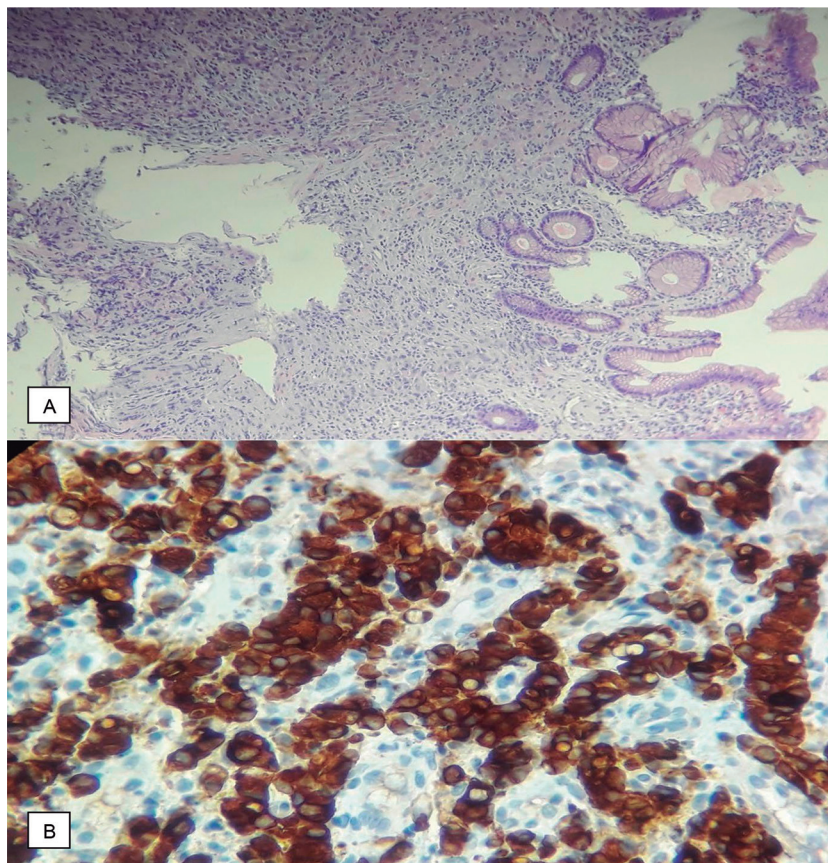


Fig. 2.— Corte histológico correspondiente a mucosa gástrica. A: Coloración con hematoxilina-eosina 10 X. Proliferación celular neoplásica. B: Técnica de inmunomarcación para pancitoqueratina (AE1- AE3) 40 X. Positivo fuerte.



próstata, o de un neuroblastoma. Otras causas son las neoplasias hematológicas, infecciones y el depósito de lípidos dentro de las células como en la enfermedad de Gaucher<sup>7</sup>.

La invasión de la médula ósea provoca que el tejido habitual de la misma sea “desplazado” por las células malignas con la consecuente migración de los precursores hematopoyéticos hacia otros órganos, como hígado y bazo entre otros, resultando en un proceso de hematopoyesis extramedular. Debido a que el estroma de estos órganos no es eficiente en la función previamente descrita, las células hematopoyéticas son prematuramente liberadas a la circulación, evidenciándose en el frotis de sangre periférica glóbulos rojos nucleados, dacriocitos y formas mieloides inmaduras (leucoeritroblastosis)<sup>8</sup>. Los principales motivos de consulta en estos pacientes son el dolor dorsolumbar y las hemorragias. En el laboratorio las manifestaciones más frecuentes son coagulación intravascular diseminada (CID), anemia, trombocitopenia y aumento de la enzima LDH<sup>6, 9, 10</sup>.

Estudios en pacientes con mieloptisis secundaria a cáncer gástrico muestran algunos rasgos particulares:

son generalmente hombres jóvenes, presentan metástasis óseas, aumento de la enzima FAL y LDH, ausencia de hipercalcemia y se asocian a patrones histológicos agresivos como el carcinoma de células en anillo de sello y el carcinoma poco diferenciado<sup>6,9,11,12</sup>.

Kwon y col. publicaron una serie de casos con 26 pacientes que presentaron cáncer gástrico asociado a infiltración de la médula ósea. El compromiso concomitante con hueso, ganglios linfáticos, pulmón e hígado se observó en un 57.7%, 46.2%, 11.5% y 3.8% respectivamente. El pronóstico fue extremadamente desfavorable con un tiempo medio de supervivencia de 121 días en los pacientes que recibieron quimioterapia paliativa y de 11 días en aquellos sin tratamiento quimioterápico. Las causas de muerte fueron progresión tumoral (45%), hemorragia cerebral (25%), infecciones (21%) y CID (4%)<sup>10</sup>.

Comunicamos un caso de mieloptisis como forma de presentación del carcinoma gástrico difuso de células en anillo de sello. Esta asociación, según nuestro conocimiento, se informa como un hecho infrecuente en la literatura médica mundial.



**Conflicto de intereses:** Ninguno para declarar

## Bibliografía

1. World Health Organization. International Agency for Research on Cancer. Incidence, Mortality and Prevalence by cancer site. En: <http://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/900-world-fact-sheets.pdf>; consultado febrero 2019.
2. World Health Organization. International Agency for Research on Cancer. Incidence, Mortality and Prevalence by cancer site in Argentina. En: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/32-argentina-fact-sheets.pdf>; consultado febrero 2019.
3. Avital I, Stojadinovic A, Pisters PWT, Kelsen DP, Willett CG. Cancer of the Stomach. En: DeVita VT, Lawrence TS, Rosenberg SA. DeVita, Hellman, and Rosenberg's Cancer: Principles and Practice of Oncology, 10th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer, 2015, p 613-42.
4. Laurén P. The two histological main types of gastric carcinoma: diffuse and so-called intestinal-type carcinoma. An attempt at a histo-clinical classification. *Acta Pathol Microbiol Scand* 1965; 64: 31-49.
5. Silvestris N, Pantano F, Ibrahim T, et al. Natural history of malignant bone disease in gastric cancer: final results of a multicenter bone metastasis survey. *PLoS One* 2013; 8:e74402.
6. Kim HS, Yi SY, Jun HJ, et al. Clinical outcome of gastric cancer patients with bone marrow metastases. *Oncology* 2007; 73: 192-7.
7. Young NS. Anemia aplásica, mielodisplasias y otros síndromes de hipofunción medular. En: Jameson JL, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Braunwald E. Harrison Principios de Medicina Interna. Vol 1, 16ª ed. Mexico: McGraw-Hill Interamericana, 2005, p 692-702.
8. Makoni SN, Laber DA. Clinical spectrum of myelophthisis in cancer patients. *Am J Hematol* 2004; 76: 92-3.
9. Iguchi H. Recent aspects for disseminated carcinomatosis of the bone marrow associated with gastric cancer: What has been done for the past, and what will be needed in future? *World J Gastroenterol* 2015; 21: 12249-60.
10. Kwon JY, Yun J, Kim HJ, et al. Clinical Outcome of Gastric Cancer Patients with Bone Marrow Metastases. *Cancer Res Treat* 2011; 43: 244-9.
11. Dittus C, Mathew H, Malek A, Negroiu A. Bone marrow infiltration as the initial presentation of gastric signet ring cell adenocarcinoma. *J Gastrointest Oncol* 2014; 5: E113-6.
12. Kusumoto H, Haraguchi M, Nozuka Y, Oda Y, Tsuneyoshi M, Iguchi H. Characteristic features of disseminated carcinomatosis of the bone marrow due to gastric cancer: the pathogenesis of bone destruction. *Oncol Rep* 2006; 16: 735-40.