

Niña de 10 años con masa pélvica y trombocitopenia

Eduarne Sarrate^{1*}, Anna Monter¹, Sara Montesdeoca¹, Ignacio Isola¹, Mireia Camós¹, Nerea Vega¹, Silvia Planas², Esther Quatrecases³, Sandra Andreu³, Cinzia Lavarino⁴, Noelia Salvador⁴, Adrià Alcalá³, Cristina Hernando³, Pablo Estival⁵, José L. Dapena⁶, Anna Faura⁶, Juan P. Muñoz⁶, Albert Català^{5,6}, Montserrat Torrebaddell¹ y Susanna Gassiot¹

¹Laboratorio de Hematología; ²Anatomía Patológica; ³Laboratorio de Genética; ⁴Laboratorio de Oncología; ⁵Servicio de Hematología; ⁶Servicio de Oncología. Hospital Sant Joan de Deu de Barcelona, Institut de Recerca Pediàtrica - Hospital Sant Joan de Deu de Barcelona (IRP-HSJD), Universitat de Barcelona, Barcelona, España

Caso presentado en el simposio del Grupo Español de Citología Hematológica (GECH) en el LXVI Congreso Nacional SEHH-XL Congreso Nacional SETH

Caso clínico

Antecedentes patológicos

Niña de 10 años, sin antecedentes relevantes de interés, que en enero de 2023, a raíz de un cuadro de fiebre y dolor abdominal, se diagnostica de una masa intraperitoneal de 16 × 8,4 × 12,3 cm (T × AP × CC) (Fig. 1).

En ese momento presenta un hemograma estrictamente normal, con alfa-fetoproteína (AFP) > 10.000 µg/l. Por sospecha de tumor anexial u ovárico se realiza una laparotomía diagnóstico-terapéutica, en la que se objetiva una gran masa tumoral de aspecto hemorrágico que depende del ovario izquierdo y hemoperitoneo. Se realizan una salpingooforectomía izquierda en bloque y una omentectomía parcial (Fig. 2).

Tras el análisis anatomopatológico del tumor ovárico se diagnostica un tumor germinal mixto ovárico con componente de teratoma, componente inmaduro con elementos neuroepiteliales y focos de tumor de seno endodérmico (yolk sac tumor) (Fig. 3).

Inicia quimioterapia adyuvante en enero de 2023 con cisplatino, etopósido y bleomicina, consiguiendo la normalización de la AFP tras dos ciclos.

Motivo de consulta

A los 1,5 meses del inicio de la quimioterapia presenta un dolor lumbar muy intenso, por lo que se



Figura 1. Tomografía computarizada pélvica, corte axial, que muestra una masa intraperitoneal de 16 × 8,4 × 12,3 cm (T × AP × CC).

realizan resonancia magnética y tomografía computarizada que muestran un conglomerado adenopático retroperitoneal no presente previamente. En paralelo presenta un descenso progresivo de la cifra de plaquetas hasta quedarse con una trombocitopenia de grado IV que no rinde a transfusiones. Se detectan anticuerpos antiplaquetarios, pero no responde a inmunoglobulina intravenosa, por lo que se comenta el caso con hematología para intentar optimizar la cifra de plaquetas y poder realizar una biopsia del mazacote retroperitoneal.

*Correspondencia:

Eduarne Sarrate
E-mail: Eduarne.sarrate@sjd.es

Recibido: 21-08-2024

Aceptado: 28-08-2024

DOI: 10.24875/SANGRE.M24000049

Disponible en internet:

Sangre. 2024;43(Supl 2):110-116

www.revistasangre.com

0036-4355 / © 2024 Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia. Publicado por Permanyer. Éste es un artículo open access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

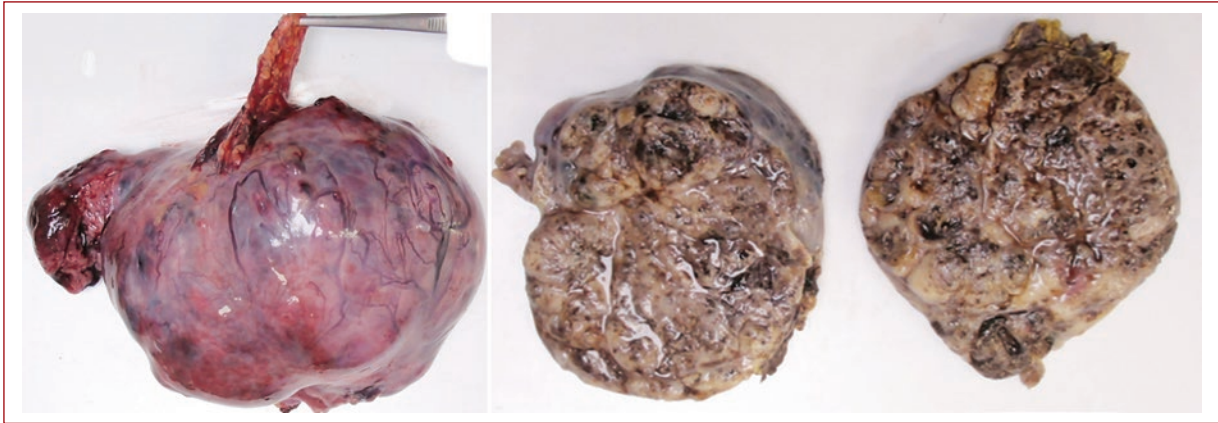


Figura 2. Aspecto macroscópico de la pieza histológica tumoral.

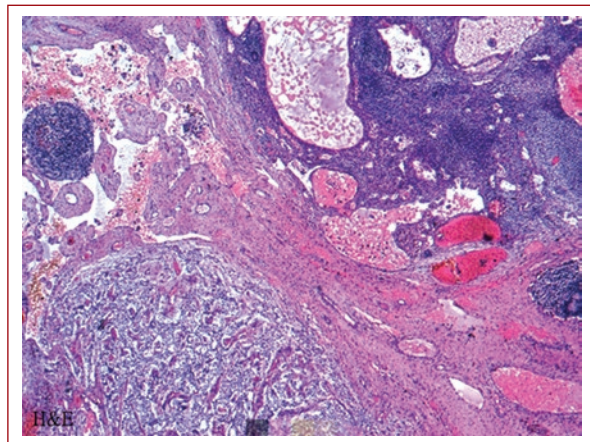


Figura 3. Corte histológico de la masa tumoral. Tinción de hematoxilina-eosina (4×).

Exploración física

Posición antiálgica, con eritema de la zona lumbar por aplicación de calor local. No hepatoesplenomegalia. No adenopatías. No otros hallazgos de interés.

Exploraciones complementarias

- Hemograma: Hb 10,7 g/dl, plaquetas $5 \times 10^9/l$, leucocitos $6,1 \times 10^9/l$ (neutrófilos 36%, linfocitos 25%, monocitos 32%, bandas 1%, metamielocitos 3%, basófilos 2%, blastos 1%). Presencia de 5 eritroblastos/100 leucocitos.
- Comentario de frotis revisado: síndrome leucoeritroblástico con presencia de un 1% de blastos de aspecto mielóide sin atipias, sugestivos de descarga medular. Fuera de recuento (<0,5%) se ha observado alguna célula de aspecto atípico, de tamaño muy

grande, con relación núcleo-citoplasma moderada-alta, núcleo de contorno regular de cromatina laxa con nucléolo visible y citoplasma hiperbasófilo, agranular y con presencia de alguna vacuola (Fig. 4).

- Bioquímica: LDH 3292 U/l, ferritina 3556 ng/ml, TAG 158 mg/dl.

– Aspirado de médula ósea:

- Mielograma: médula ósea con celularidad muy abundante a expensas de hiperplasia eritroide que representa el 80% de la celularidad medular, con presencia de un 42% de elementos en estadio inmaduro (proeritroblasto) (Fig. 5). Estos proeritroblastos presentan signos de atipia con intensa vacuolización (Fig. 6), MPO negativas y ANAE positivas (Fig. 7), y alguna imagen de canibalismo (Fig. 8). Tendencia de estas células a formar acúmulos en forma de nidos (Fig. 9). Destaca la presencia de una intensa actividad del sistema mononuclear-fagocítico, con gran cantidad de macrófagos (que representan hasta el 7% de la celularidad), la mayor parte de los cuales presentan múltiples imágenes de hemofagocitosis en su interior (Figs. 10 y 11). No se observan signos displásicos significativos en la serie megacariocítica ni granulocítica residual.
- Citometría: se observa un 0,5% de precursores mieloides CD34+ CD117+ que presentan coexpresión de CD7 de forma aberrante. Se observa un 13% de células inmaduras de gran tamaño y complejidad, con diferenciación eritroide y fenotipo aberrante: CD45–, CD34–, CD117++, HLA-DR+/++, CD13–/+, CD33–, CD105++, CD36++, CD71++ y CD38–, siendo el resto de los marcadores mieloides, monocíticos y de diferenciación megacariocítica, linfoides T y B, negativos.

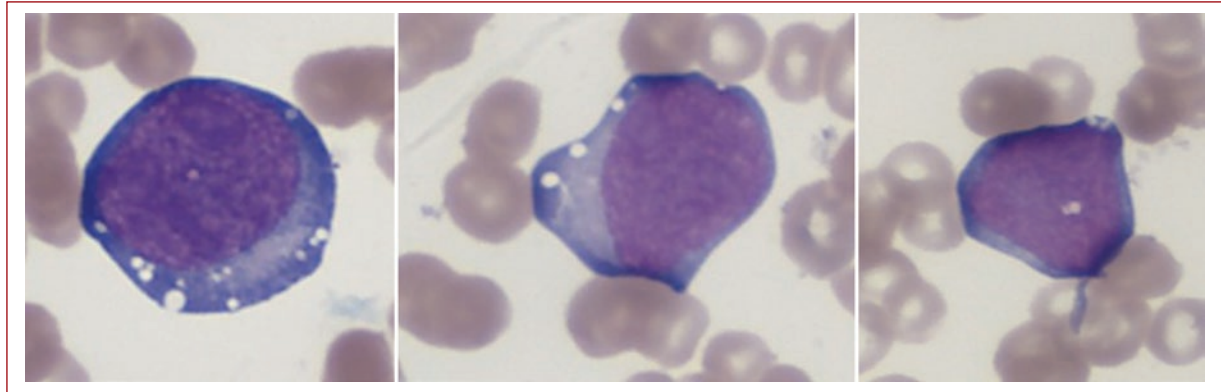


Figura 4. Frotis de sangre periférica. Tinción May-Grünwald Giemsa (100×).

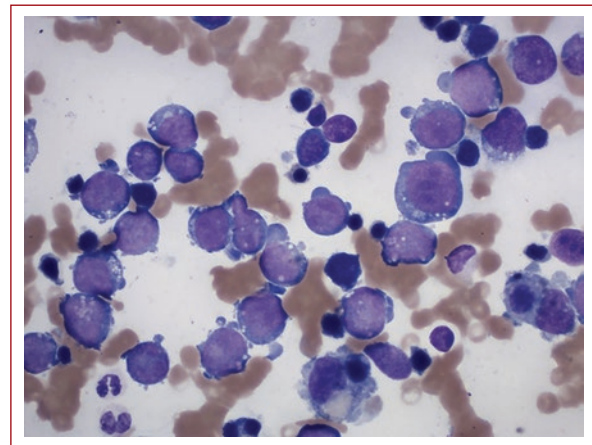


Figura 5. Médula ósea. Tinción May-Grünwald Giemsa (50×).

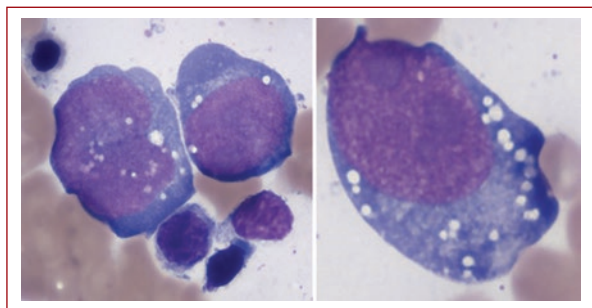


Figura 6. Médula ósea. Tinción May-Grünwald Giemsa (100×).

- RT-PCR *CBFB::MYH11* no detectado.
- RT-PCR *BCR::ABL* (p190): no detectado.
- RT-PCR *BCR::ABL* (p210): no detectado.
- *NPM1*: no mutaciones exón 12.
- *FLT3*-ITD: no duplicación interna en tándem.
- Panel NGS Ampliseq Childhood: no se detectan genes de fusión en el RNA. Se detectan dos mutaciones patogénicas en DNA: una en *NRAS* (VAF 62%) y otra en *TP53* (VAF 67%)

Sospecha diagnóstica inicial

Nos encontramos ante una paciente que desarrolla una leucemia mieloblástica aguda (leucemia eritroide aguda [OMS 2022] o leucemia mieloide aguda asociada a mutación de p53 [ICC 2022]) a los 1,5 meses de iniciar quimioterapia por un cáncer de ovario.

A *priori* parece una latencia demasiado corta para asumir que se trata de una neoplasia mieloide secundaria, y además presenta un cariotipo con dotación cromosómica masculina. Esto plantea las siguientes cuestiones: ¿Es realmente XY? ¿Es XY solo la neoplasia/celularidad del sistema hematopoyético? ¿Es XY toda la paciente? Si es así, ¿por qué tiene ovarios? ¿Es una neoplasia relacionada con el tratamiento? En caso afirmativo, ¿por qué hay tan poco tiempo de latencia? ¿Tiene algún síndrome de predisposición a neoplasias de base que justifique este hecho? En caso de no estar relacionada con el tratamiento, ¿están las dos neoplasias clonalmente relacionadas entre ellas?

Ampliación de estudios complementarios

Se verifica que la dotación cromosómica es XY realizando hibridación *in situ* fluorescente (FISH) de

- Cariotipo: 56,XY,+1,der(6),t(8;22)(q24;q11),+11,+del(12)(q10),+14,+15,+16,+20,+20,+21[16]/46,XY[4] (Fig. 12).
- Molecular:
 - RT-PCR *PML::RARA* no detectado.
 - RT-PCR *RUNX1::RUNX1T1* no detectado

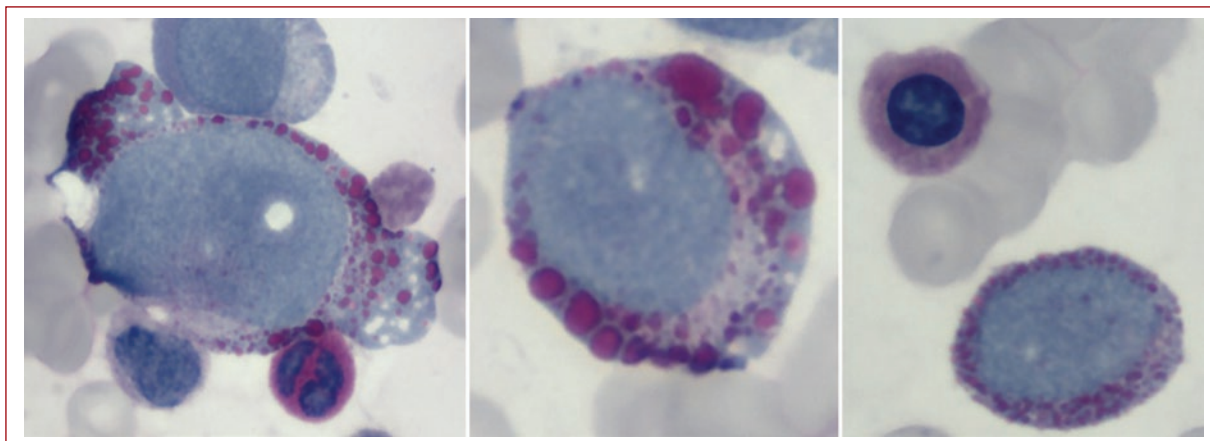


Figura 7. Médula ósea. Tinción PAS (*Periodic Acid-Schiff*) (100×).

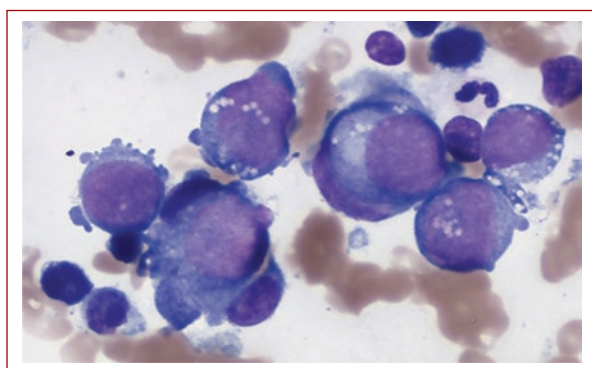


Figura 8. Médula ósea. Tinción May-Grünwald Giemsa (100×).

cromosomas sexuales sobre una muestra de médula ósea (Fig. 13).

Tras confirmarse que la celularidad hematopoyética es XY, se verifica que el resto de la celularidad de la paciente también presenta la misma dotación cromosómica realizando FISH sobre una muestra de mucosa yugal y sobre la muestra inicial de tumor ovárico.

Con la sospecha de disgenesia gonadal (patología en la que el sexo cromosómico no concuerda con el sexo fenotípico) se realiza un análisis de los genes implicados en esta patología mediante exoma de muestra de mucosa yugal y se detecta una variante en hemigiosis (cromosoma Y), probablemente patogénica no descrita previamente, que origina un codón stop en el gen *SRY*. Se analiza también el gen *TP53*, en el que no se detectan mutaciones, descartándose así un síndrome de Li Fraumeni.

Se aplica el panel NGS ampliSeq-Childhood a la muestra de tumor ovárico y se objetiva la misma mutación en *NRAS* detectada en la leucemia, lo que sugiere una relación clonal entre las dos neoplasias.

Diagnóstico final

Leucemia eritroide aguda (OMS 2022) o leucemia aguda mieloide con mutación de *TP53* (ICC 2022) en una paciente con disgenesia gonadal completa XY por mutación del gen *SRY*.

Tratamiento y evolución

La paciente inició tratamiento quimioterápico con fludarabina-citarabina-idarubicina, presentando refractariedad y con aparición de un mazacote adenopático laterocervical que se biopsió y fue compatible con un sarcoma mieloide.

Se administró una segunda línea con mitoxantona-etopósido-citarabina y gemtuzumab ozogamicina, presentando deterioro clínico progresivo, con reaparición del dolor lumbar y progresión de los conglomerados adenopáticos. Preciso ingreso en la unidad de cuidados intensivos con un síndrome hemofagocítico establecido y *shock* séptico, falleciendo finalmente en situación de progresión franca.

Discusión

Una disgenesia gonadal se produce cuando el sexo cromosómico no concuerda con el sexo fenotípico (gonadal o genital) debido a una mutación congénita. Cuando un sujeto es fenotípicamente femenino, pero

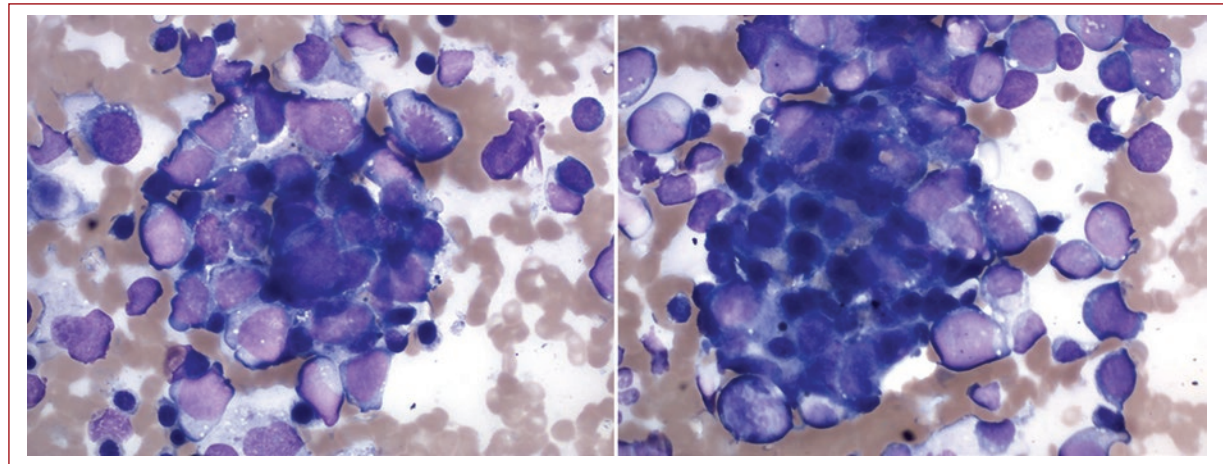


Figura 9. Médula ósea. Tinción May-Grünwald Giemsa (50×).

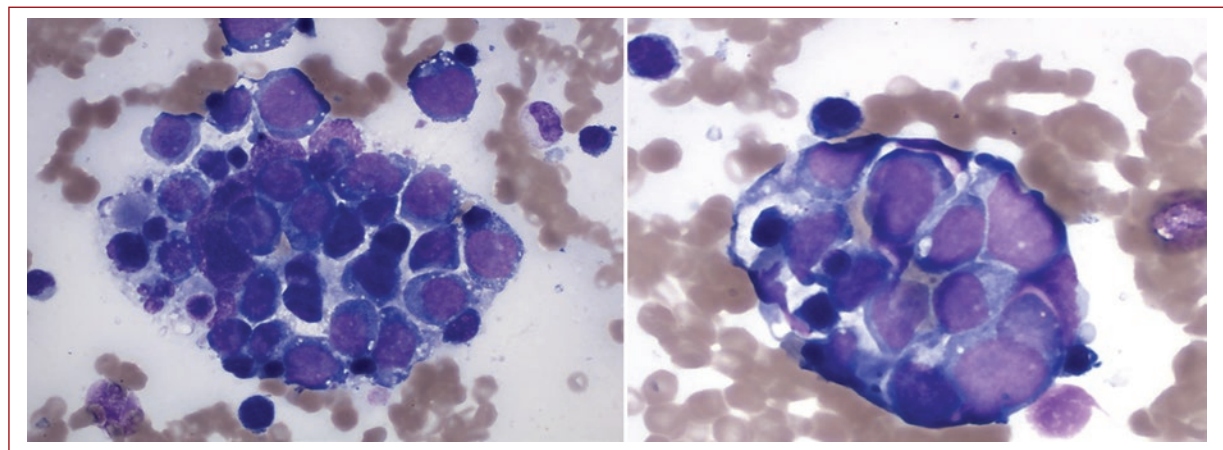


Figura 10. Médula ósea. Tinción May-Grünwald Giemsa (50×).

XY, se denomina disgenesia gonadal completa o pura XY, o síndrome de Swyer, y se produce principalmente debido a alteraciones en los genes *SRY*, *NR0A1*, *NR5B0*, *DHH* y *WNT4*, entre otros¹⁻⁵.

El cuerpo humano está programado para diferenciarse por defecto a sexo femenino, y requiere la presencia de estos genes, la mayoría localizados en el cromosoma Y, para la diferenciación a sexo masculino, de manera que, si alguno de ellos se encuentra alterado, el cuerpo se diferencia por defecto a sexo femenino. Cuando esto pasa, acaba quedando tejido gonadal indiferenciado con capacidad pluripotente en el abdomen, que es un ambiente que no le corresponde. Este hecho hace que estas células situadas en la gónada disgenética presenten un alto riesgo (25-30%) de desarrollar un tumor germinal. Tanto es así que, en estos casos, se recomienda

la gonadectomía bilateral profiláctica antes de la pubertad¹⁻⁵.

Desde hace más de 30 años se ha descrito en la literatura la asociación entre tumores germinales y neoplasias hematológicas (leucemias agudas, neoplasias histiocitarias, síndromes mielodisplásicos) de manera prácticamente sincrónica o en un intervalo de tiempo muy corto. Característicamente se trata, en más de la mitad de los casos, de leucemias agudas, en su mayoría megacarioblásticas, que se diagnostican justo después del tumor germinal y presentan un curso clínico muy agresivo, con resistencia a los tratamientos quimioterápicos y una supervivencia inferior a 6 meses⁶⁻¹⁰.

Aunque inicialmente se asumía que se trataba de neoplasias hematológicas secundarias al tratamiento

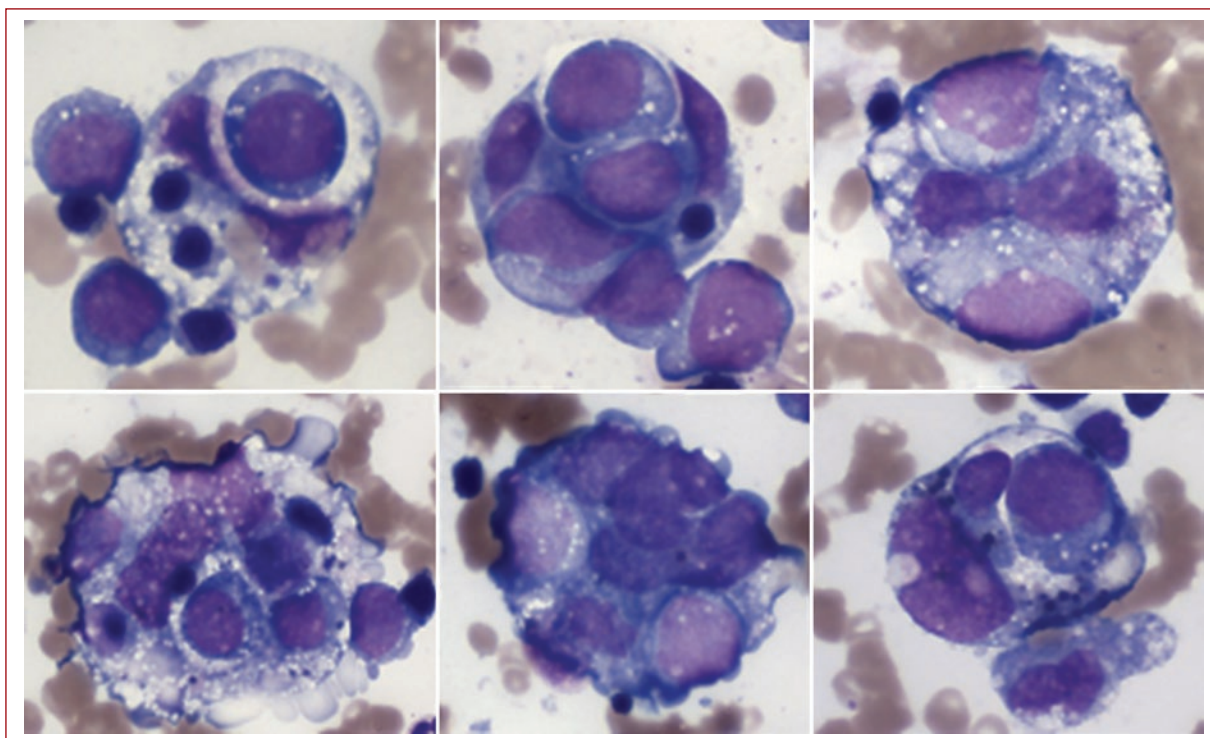


Figura 11. Médula ósea. Tinción May-Grünwald Giemsa (100×).

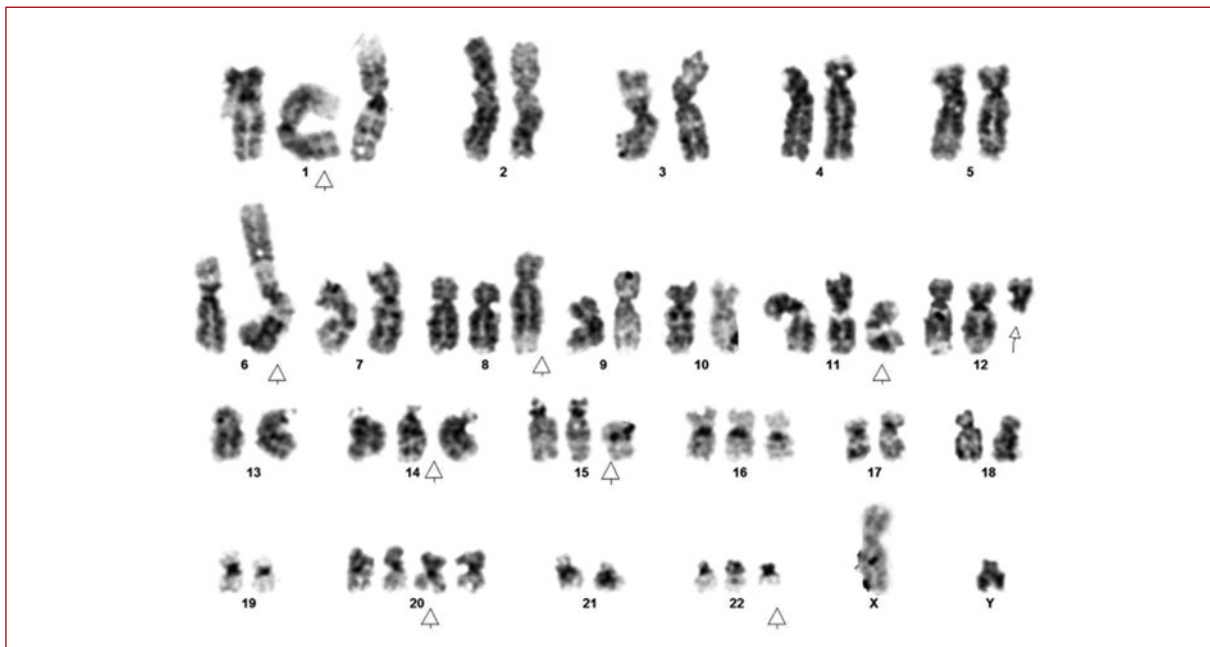


Figura 12. Cariotipo de muestra medular.

quimioterápico, se empezó a ver que muchas de ellas presentaban ganancias en el cromosoma 12. Esta alteración es la más frecuente en las neoplasias germinales y,

en cambio, es muy rara en las neoplasias hematológicas. De igual manera se encontraba que estas leucemias agudas presentaban en un alto porcentaje alteraciones

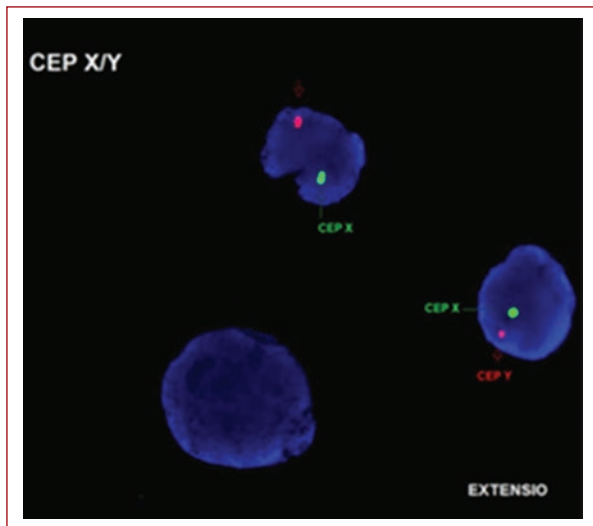


Figura 13. FISH sobre extensión de médula ósea. Sonda FAST FISH Prenatal Enumeration Probe Kit (cytocell). nuc ish(DXZ1Xx1,DYZ3Yx1)[373].

en la vía de *RAS* y en *TP53*, que suelen ser frecuentes en los tumores germinales, pero no en leucemias agudas *de novo*¹⁰. Esto empezó a sugerir que las dos neoplasias podían tener un origen clonal compartido.

Así, actualmente se postulan dos hipótesis:

- Las dos neoplasias derivan de un mismo precursor común que tiene la capacidad de diferenciarse en célula germinal o hematopoyética. Este precursor presenta una alteración genética inicial que, tras adquirir más alteraciones, acaba desarrollando las dos neoplasias, que compartirán la alteración *driver* inicial que presentaba el precursor común.
- Dada la naturaleza pluripotente de las células que forman los tumores germinales, las neoplasias hematológicas derivan de manera directa de las células del tumor germinal que tienen la capacidad de diferenciarse en tejido hematopoyético.

Independientemente de qué hipótesis sea la correcta, la aparición secuencial de estas dos neoplasias parece relacionada a dos aspectos: por un lado, las dos neoplasias comparten al menos una alteración genética que sería la iniciadora (en nuestro caso la mutación de *NRAS*), y por otro, que estas neoplasias hematológicas que se desarrollan en el seno de un tumor germinal son más parecidas genética y molecularmente al tumor germinal que a una neoplasia hematológica *de novo*. Esta patogenia distinta de la del resto de las neoplasias hematológicas puede ser la base para intentar explicar

la refractariedad al tratamiento y el curso tan agresivo que presentan¹⁰.

Cuando se han podido realizar estudios biológicos completos en muestras de las dos neoplasias se ha visto que la alteración *driver* compartida o implica a la vía de *RAS* o implica a *TP53*¹⁰.

Para recordar

- Las disgenesias gonadales aumentan el riesgo de tumor germinal.
- Existe una asociación entre la aparición de tumores germinales y neoplasias hematológicas de manera casi sincrónica, siendo que derivan uno del otro o los dos de un mismo precursor común y comparten una alteración *driver*, que suele implicar a *TP53* o a la vía de *RAS*.
- Las neoplasias hematológicas que se desarrollan en el seno de un tumor germinal:
 - Suelen ser más parecidas genética y molecularmente a una neoplasia germinal más que a una neoplasia hematológica *de novo*.
 - Presentan características biológicas de muy alto riesgo (cariotipo complejo, mutaciones de *TP53*), refractariedad a los tratamientos y un curso clínico muy agresivo y rápido, con una supervivencia inferior a 6 meses.

Bibliografía

1. Yang W, Wu L, He Q, Zhang Y, Zhang Y, Tian Y. A case series of patients with gonadal dysgenesis-associated mixed malignant ovarian germ cell tumor. *Gynecol Endocrinol*. 2020;36:934-7.
2. Diessner J, Stüber T, Nierderle B, Pawlik M, Dietl J, Honig A. XY gonadal dysgenesis — development of a germ cell tumor: case report. *Eur J Gynaecol Oncol*. 2013;34:572-4.
3. Matsumoto F, Matsuyama S, Matsui F, Yazawa K, Matsuoka K. Variation of gonadal dysgenesis and tumor risk in patients with 45,X/46,XY mosaicism. *Urology*. 2020;137:157-60.
4. Jørgensen A, Lindhardt Johansen M, Juul A, Skakkebaek NE, Main KM, Rajpert-De Meyts E. Pathogenesis of germ cell neoplasia in testicular dysgenesis and disorders of sex development. *Semin Cell Dev Biol*. 2015;45:124-37.
5. Selvi I, Ozturk E, Yikilmaz TN, Sarikaya S, Basar H. Effects of testicular dysgenesis syndrome components on testicular germ cell tumor prognosis and oncological outcomes. *Int Braz J Urol*. 2020;46:725-40.
6. Zhang X, Zhang Y, Wang J, Yang J, Yu S, Yin M, et al. Acute lymphoblastic leukemia developing in a patient with 46, XY pure gonadal dysgenesis (SWYER syndrome) with malignant gonadal germ cell tumor: a case report and literature review. *Curr Oncol*. 2022;29:9753-9.
7. Kaplan SS, Bornstein SG, Christopherson WA, Surti U. Associated leukemia and mixed germ cell tumor in a patient with gonadal dysgenesis. *Int J Gynecol Obstet*. 1991;35:83-8.
8. Chaganti RS, Ladanyi M, Samaniego F, Offit K, Reuter VE, Jhanwar SC, et al. Leukemic differentiation of a mediastinal germ cell tumor. *Genes Chromosomes Cancer*. 1989;1:83-7.
9. Woodruff K, Wang N, May W, Adrione E, Denny C, Feig SA. The clonal nature of mediastinal germ cell tumors and acute myelogenous leukemia. *Cancer Genet Cytogenet*. 1995;79:25-31.
10. Taylor J, Donoghue MTA, Ho C, Petrova-Drus K, Al-Ahmadie HA, Funt SA, et al. Germ cell tumors and associated hematologic malignancies evolve from a common shared precursor. *J Clin Invest*. 2020;130:6668-76.