

Tumor de mama como manifestación inicial de leucemia linfoblástica aguda

Breast cancer as initial manifestation of acute lymphoblastic leukemia.

Juan Carlos Plata-Corona, Lourdes Esthela Juan-Lien Chang, César Camacho-Becerra

Resumen

ANTECEDENTES: La infiltración extramedular aislada de la leucemia linfoblástica aguda en adultos como manifestación inicial es poco común y representa un reto diagnóstico y terapéutico. A pesar de que la leucemia linfoblástica aguda es capaz de infiltrar cualquier órgano, lo más común es que lo haga al sistema nervioso central y al testículo; la infiltración a tejido mamario es una localización excepcional.

CASO CLÍNICO: Paciente femenina de 34 años, quien inició su padecimiento con dos lesiones tumorales en la mama derecha; se protocolizó de inicio como probable cáncer de mama, posteriormente se agregó síndrome purpúrico, hemorrágico y febril; se reportó pancitopenia en la citometría hemática; fue tratada entonces por el servicio de Hematología, en donde se realizó frotis de sangre periférica, aspirado de médula ósea, punción con aguja fina y análisis citológico de la lesión. Se evidenciaron blastos en sangre periférica y en médula ósea, correspondientes por morfología a leucemia linfoblástica aguda L3, el análisis citológico de la punción con aguja fina mostró también blastos; se concluyó finalmente el diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda L3 con infiltración a la mama como manifestación inicial.

CONCLUSIÓN: La infiltración de leucemia linfoblástica aguda a la mama es muy rara y debe tenerse en cuenta entre los diagnósticos diferenciales de malignidad. En un contexto adecuado, la punción con aguja fina facilita el diagnóstico y permite evitar biopsias que condicionen secuelas en pacientes jóvenes.

PALABRAS CLAVE: Leucemia linfoblástica aguda; tumor de mama; punción con aguja fina.

Abstract

BACKGROUND: Extramedullary infiltration of acute lymphoblastic leukemia (ALL) in adults as an initial manifestation is rare and represents a diagnostic and therapeutic challenge. It is known that ALL is able of infiltrating any organ, the most common is central nervous system and testicle, breast infiltration is an exceptional location.

CLINICAL CASE: A 34-year-old woman, whose clinical condition started with two tumor lesions in the right breast which were initially documented as probable breast cancer, eventually developed purpuric, hemorrhagic and febrile syndrome; patient was then protocolized by the hematology department, peripheral blood smears, bone marrow aspirate and fine-needle aspiration cytology (FNAC) was performed. The presence of blasts in peripheral blood and bone marrow was concluded, corresponding by morphology to ALL L3, the cytological analysis of FNAC also identified blasts, and it was finally diagnosed of ALL L3 with breast infiltration.

CONCLUSION: Breast infiltration by ALL is rare. It should be considered in the differential diagnosis of malignancy. In an appropriate context fine-needle aspiration cytology is an acceptable method to establish diagnosis and may avoid unnecessary surgical biopsies that condition sequels in young female.

KEYWORDS: Acute lymphoblastic leukemia; Breast tumor; Fine-needle aspiration.

Departamento de Medicina Interna y Hematología, Hospital General Zona Sur Puebla, Puebla, México.

Recibido: 11 de noviembre 2019

Aceptado: 27 de febrero 2020

Correspondencia

Juan Carlos Plata Corona.
vic_plata@hotmail.com

Este artículo debe citarse como

Plata-Corona JC, Juan-Lien Chang LE, Camacho-Becerra C. Tumor de mama como manifestación inicial de leucemia linfoblástica aguda. Hematol Méx. 2020 abril-junio;21(2):120-126.
https://doi.org/10.24245/rev_hematol.v21i2.3707

ANTECEDENTES

La leucemia linfoblástica aguda tiene capacidad de infiltración a cualquier órgano de la economía corporal, es más común que sea al sistema nervioso central y los testículos;¹ la infiltración a tejido mamario es una localización excepcional que representa menos de 1% de los casos.² En términos históricos, se sabe que el primer caso de leucemia linfoblástica aguda con infiltración a mama lo reportó en 1912 McWilliam,² mientras que el primer reporte de recaída posterior al trasplante de médula ósea fue hecho en 1992.^{3,4}

La infiltración leucémica del tejido mamario puede ocurrir en forma de recaída en un paciente con leucemia previamente diagnosticada, puede ser secundaria a la aplicación de radioterapia local durante el tratamiento de un carcinoma primario de mama, puede ser la manifestación de enfermedad sistémica (metástasis) y aunque de manera excepcional, puede manifestarse como lesión primaria extramedular sin afectación sistémica.⁵⁻⁸

Ante una lesión primaria potencialmente maligna la primera sospecha debe ser el carcinoma primario de mama; sin embargo, y en ausencia de síntomas específicos, deben tenerse en cuenta algunos diagnósticos diferenciales: linfoma no Hodgkin, rhabdomioma, sarcoma granulocítico, neuroblastoma, entre otros, y realizar los protocolos de estudio pertinentes para llegar al diagnóstico certero.⁹ Se requiere alto índice de sospecha debido a que este tipo de tumores muchas veces pueden pasar inadvertidos en ausencia de otras manifestaciones.

Entre los tumores que con mayor frecuencia pueden causar metástasis al tejido mamario figuran el linfoma, melanoma y rhabdomioma. Las metástasis como afectación extramedular de leucemia son raras y ocurren primordialmente en la leucemia mieloide aguda (sarcoma

granulocítico), mientras que las secundarias a leucemia linfoblástica aguda son poco frecuentes. Las localizaciones más frecuentes de recaída en pacientes con leucemia linfoblástica aguda previa suelen ser el sistema nervioso central y los testículos, regiones a las que los agentes terapéuticos prescritos no suelen llegar.¹⁰⁻¹²

La infiltración leucémica de mama puede manifestarse en forma de tumor de crecimiento rápido unilateral (nuestro caso) y bilateral, en forma localizada o infiltración difusa,^{3,8} además, la afectación de la piel y la secreción por el pezón, a diferencia del carcinoma primario, suelen estar ausentes.¹⁰

El mecanismo fisiopatogénico de la infiltración extramedular de la leucemia mieloide aguda relaciona la expresión de proteínas de adhesión en el tejido mamario.⁸

En el caso de la infiltración por leucemia linfoblástica aguda, podría deberse a la vía de señalización CXCR4/SDF-1. Esta vía de señalización implica el receptor CXCR4 y su ligando el factor derivado del estroma celular 1 (SDF-1), también conocido como CXCL12, lo que media la quimiotaxis y migración transendotelial de linfocitos inmaduros a los tejidos.

La sobreexpresión de CXCR4 se ha demostrado en linfoblastos con afectación extramedular y la expresión de SDF-1 no está restringida al microambiente medular, sino que se ha identificado en el tejido neuronal, linfático, hepático y esplénico.

Otra molécula de interés es el receptor de factor de crecimiento endotelial (VEGFR-1 o FLT-1), que regula la localización de blastos en la médula ósea y su salida a la circulación sistémica. La inhibición de FLT1 impide la movilización de los blastos y conlleva a apoptosis de los mismos.¹³

Al considerar estos mecanismos fisiopatológicos, adquieren sentido los reportes que sugieren al tejido mamario como un lugar "santuario" de linfocitos, análogo al sistema nervioso central y los testículos. El seguimiento de un caso de recaída de leucemia linfoblástica aguda en una paciente de 19 años demostró por tomografía computada con emisión de positrones (PET/CT) que efectivamente existe predilección leucémica por infiltrar el tejido mamario.¹⁴

El estudio de mastografía también es poco específico para orientar la causa debido a que la infiltración extramedular de leucemia suele ser en pacientes jóvenes y en ellas el tejido glandular es más denso, además, los hallazgos mamográficos son variables, desde una apariencia benigna con bordes regulares bien definidos, hasta una masa irregular o difusa, además de que las microcalcificaciones, habitualmente signo de malignidad, no son hallazgos usuales en este tipo de infiltración. En estos casos la resonancia magnética suele tener mayor utilidad; sin embargo, por lo general, no está disponible en todos los centros hospitalarios.^{1,8,15}

Ante la sospecha de malignidad se sugiere la realización de una punción con aguja fina con análisis citológico del tejido. La punción con aguja fina es un método bastante aceptable para establecer el diagnóstico, además de que es un método fácil y económico de realizar y evita hacer biopsias innecesarias que pueden causar hipoplasia de las mamas en pacientes jóvenes.¹⁶

No existe actualmente un consenso de tratamiento de la afección extramedular de leucemia linfoblástica aguda; sin embargo, la radioterapia puede estar indicada para el tratamiento de la infiltración extramedular aislada y la quimioterapia asociada con radioterapia suele reservarse hasta la aparición de afección sistémica o para pacientes con riesgo alto de recaída hematológica,

pudiendo lograr la remisión completa con la terapia conjunta.^{17,18}

El papel de la intervención quirúrgica en estos casos permanece poco claro. La mayoría de los expertos coinciden en que no existe evidencia de un beneficio claro con la cirugía, por el contrario, suele retrasar el tratamiento sistémico.¹⁹

CASO CLÍNICO

Paciente femenina de 34 años de edad, sin antecedentes patológicos de relevancia, que inició su padecimiento con dos nódulos palpables en la mama derecha, por lo que acudió con médico general quien tras la exploración física localizó dos lesiones tumorales induradas, de bordes regulares, móviles, no dolorosas, de aproximadamente 2 x 2 cm y 3 x 2 cm, sin adenopatías axilares ni cervicales palpables; se realizó mastografía por probable cáncer de mama, que reportó BIRADS IV (**Figura 1**); como parte de la valoración se realizó citometría hemática que reportó: Hb 14.5 g/dL, plaquetas 210×10^3 , leucocitos 4.5×10^3 (neutrófilos 70%, linfocitos 20%). La paciente fue referida a nuestro hospital para iniciar protocolo de estudio en consulta externa con el diagnóstico probable de cáncer de mama.

Dos meses después la paciente inició con astenia, adinamia, hiporexia, pérdida injustificada de aproximadamente 4 kg de peso en un mes; se agregó de manera súbita fiebre persistente no cuantificada y aparición de petequias, por lo que decidió acudir a urgencias de nuestra unidad.

A su llegada al hospital, se le encontró con hemorragia de mucosas, petequias generalizadas y fiebre; se corroboraron dos lesiones tumorales en la mama derecha, además de hepatomegalia y esplenomegalia, no se evidenciaron adenopatías; los laboratorios de ingreso reportaron los siguientes resultados: Hb 4.8 g/dL, VCM 78 fL,



Figura 1. Mastografía digital en posición medio lateral oblicua de la mama derecha que muestra dos lesiones tumorales, de bordes regulares, de aspecto homogéneo, sin calcificaciones.

HCM 23 pg, plaquetas $5 \times 10^3/\mu\text{L}$, leucocitos $6.2 \times 10^3/\mu\text{L}$, neutrófilos $1.93 \times 10^3/\mu\text{L}$, linfocitos $3.9 \times 10^3/\mu\text{L}$. Se ingresó a piso de medicina interna con el diagnóstico de síndrome hemorrágico, síndrome febril, pancitopenia y probable cáncer de mama. Los signos vitales a su ingreso fueron: presión arterial 90/60 mmHg, frecuencia cardíaca 124 lpm, frecuencia respiratoria 23, SatO_2 88%, temperatura 38°C. Se solicitó transfusión de hemocomponentes; como parte del protocolo se solicitaron marcadores tumorales que se reportaron como negativos.

Se solicitó valoración por el servicio de Hematología, en donde se decidió realizar frotis

de sangre periférica que mostró blastos; por lo que se realizó aspirado de médula ósea (AMO) que se reportó hiper celular, con 80% de blastos de aproximadamente 22 micras de diámetro con relación núcleo citoplasma 3:1, con citoplasma basófilo intenso y múltiples vacuolas, núcleo irregular con 2-3 nucléolos evidentes en su interior (ácido periódico de Schiff, PAS) y mieloperoxidasa (MPO) negativos, por lo que se concluyó por citomorfología leucemia linfoblástica aguda L3 de la clasificación FAB (**Figura 2**).

Se solicitó inmunofenotipo de médula ósea con los siguientes marcadores: CD 19+, CD 45+, CD 10+, TDT- y Ki 67 de 90%, compatible con leucemia linfoblástica aguda L3 tipo Burkitt B maduro; no fue posible realizar citogenética ni estudios moleculares por falta de recursos.

Se realizó punción con aguja fina de la lesión de la mama derecha que reportó un infiltrado intenso de elementos linfoides inmaduros atípicos con citoplasma escaso, núcleos grandes con cromatina fina, compatibles con blastos

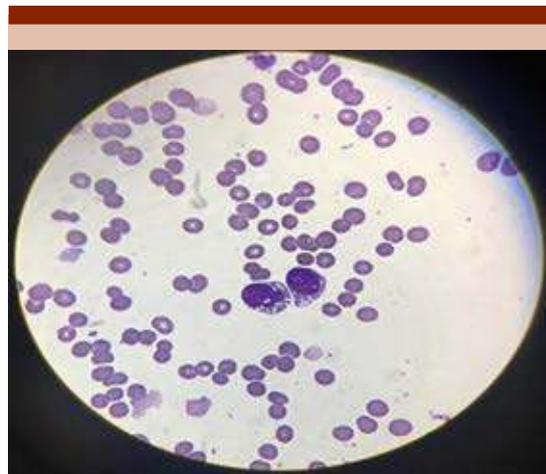


Figura 2. Blastos vacuolados con basofilia intensa, relación núcleo citoplasma 3:1, compatibles con leucemia linfoblástica aguda L3. Tinción de Giemsa, 100x.

(Figura 3), se interpretaron los hallazgos anatomopatológicos como una infiltración leucémica del tejido mamario, este resultado, asociado con las alteraciones hematológicas, concluyó finalmente el diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda L3 con infiltración leucémica a la mama derecha.

Se decidió iniciar quimioterapia de inducción a la remisión y apoyo transfusional de eritrocitos y plaquetas; sin embargo, la paciente falleció cinco días después y previo al inicio de la quimioterapia debido a infección pulmonar sobreagregada.

DISCUSIÓN

La manifestación extramedular primaria de la leucemia linfoblástica aguda es la forma más rara, que fue la forma de manifestación del caso comunicado; esto lo corroboramos debido a

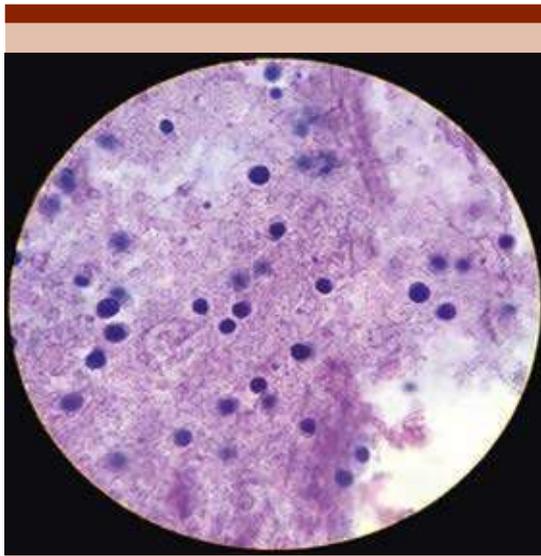


Figura 3. Hallazgos microscópicos con infiltrado intenso de linfocitos inmaduros atípicos con citoplasma escaso, núcleos grandes con cromatina fina sin nucléolos correspondientes a linfoblastos. Tinción con hematoxilina-eosina, 40x.

que la paciente no inició con manifestaciones sistémicas, además de que la citometría de inicio no mostró alteraciones, dos meses después inició con clínica sugerente de proceso hematológico además de pancitopenia.

En términos clínicos, la paciente manifestó de inicio lesiones tumorales, sin datos francamente sugerentes de malignidad, esto concuerda con lo reportado en los estudios que mencionan que los datos clínicos son inespecíficos; debido a la edad de la paciente y a la falta de más datos sistémicos, se sospechó un inicio enfermedad benigna, la mamografía sugería probable malignidad, por lo que la decisión lógica fue ingresarla a protocolo de probable cáncer de mama; cabe recordar también que la mamografía, según lo reportado, no aporta datos que orienten al diagnóstico etiológico, incluso, en ocasiones, puede reportar hallazgos benignos.

La paciente tuvo manifestaciones clínicas súbitas sugerentes de malignidad hematológica, el inicio clínico súbito se correlaciona con la estirpe tipo Burkitt, que, además, cursaba con alto índice de replicación según Ki 67, estos hallazgos, asociados con los cambios en la citometría, hicieron posible la intervención del servicio de Hematología. En los casos de recaídas locales el diagnóstico suele ser rápido debido al antecedente de enfermedad sistémica, en los casos reportados como infiltración primaria extramedular el diagnóstico se hace evidente cuando la paciente cursa con datos clínicos sistémicos y cambios en la citometría hemática.

El diagnóstico suele evidenciarse con la existencia de blastos en la médula ósea y en las lesiones de mama. Hasta donde sabemos, no se ha publicado ningún caso a la fecha de infiltración mamaria de leucemia linfoblástica aguda L3.

Debido a que las biopsias pueden llevar a hipoplasia secundaria de mamas en pacientes

jóvenes, la evaluación con punción con aguja fina es un método aceptable de diagnóstico, especialmente cuando el índice de sospecha de enfermedad hematológica es alto y puede apoyar a un diagnóstico concluyente. En la mayoría de los casos reportados se hace uso de este método para establecer el diagnóstico.

A pesar de que por lo general es difícil establecer el diagnóstico de este padecimiento, nuestro caso fue concluyente debido a que se integraban datos clínicos sugerentes de leucemia linfoblástica aguda, AMO e inmunofenotipo compatible, además de punción con aguja fina con infiltración blástica.

CONCLUSIÓN

Aunque la infiltración a mama como manifestación inicial de la leucemia es excepcional, ésta debe considerarse como parte del diagnóstico diferencial de los tumores mamarios, especialmente cuando existen datos clínicos sugerentes y cuando las características de imagen no apoyan el diagnóstico de cáncer de mama. La punción con aguja fina asociada con los estudios hematológicos, como aspirado de médula ósea, suele ser suficiente para diferenciar entre estos padecimientos en un contexto clínico adecuado.

Se desconoce la incidencia exacta de esta manifestación y aunque la bibliografía descrita es escasa, recomendamos siempre tener en cuenta este padecimiento como parte del diagnóstico diferencial.

REFERENCIAS

1. Bayrak IK, Yalin T, Ozmen Z, Aksoz T, Doughanji R. Acute lymphoblastic leukemia presented as multiple breast masses. *Korean J Radiol* 2009;10(5):508-510. doi: 10.3348/kjr.2009.10.5.508.
2. Khoury NJ, Al-Kass H, Jaafar HN, Taher AT, Shamseddine AI. Bilateral breast involvement in acute myelogenous leukemia. *Eur Radiol* 2000;10(6):1031. DOI: 10.1007/s003300051059.
3. Mandal S, Jain S, Khurana N. Breast lump as an initial manifestation in acute lymphoblastic leukemia: an unusual presentation. A case report. *Hematology* 2007;12(1):45-47. DOI: 10.1080/10245330600938158.
4. Kumar PR, Grossman Z, Scorza L, Khoury T, Nayyar R. Isolated extramedullary relapse of acute lymphoblastic leukemia in the breast of an adolescent girl: radiologic findings and discussion. *Pediatric Radiol* 2010;40(5):773-776. DOI: 10.1007/s00247-009-1485-1.
5. Khurana N, Jain S. Granulocytic sarcoma presenting as a breast mass. *Acta Cytologica* 2003;47(5):946.
6. Memis A, Killi R, Orguc S, Ustün EE. Bilateral breast involvement in acute lymphoblastic leukemia: color Doppler sonography findings. *AJR* 1995;165(4):1011. DOI: 10.2214/ajr.165.4.7676953.
7. Miura H, Konaka C, Kawate N, Kato H, Miura R, Ebihara Y. Fine-needle aspiration cytology of metastatic breast tumor originating from leukemia. *Diagnostic Cytopathology* 1992;8(6):605-608. <https://doi.org/10.1002/dc.2840080614>.
8. Karbasian-Esfahani M, Wiernik PH, Yeddu M, Abebe L. Leukemic infiltration of the breast in acute lymphocytic leukemia (ALL). *Hematology* 2008;13(2):101-106. DOI: 10.1179/102453308X315933.
9. Driss M, Salem A, Mrad K, Abbes I, Sassi S, Romdhane KB. Acute lymphoblastic leukemia relapse in the breast: fine needle aspiration diagnosis of a rare presentation. *Acta Cytologica* 2010;54(3):361-364. DOI: 10.1159/000325054.
10. Basara I, Orguc S. Giant breast involvement in acute lymphoblastic leukemia: MRI findings. *J Breast Cancer* 2008;15(2):258-260. doi: 10.4048/jbc.2012.15.2.258.
11. Yang WT, Muttarak M, Ho LW. Nonmammary malignancies of the breast: ultrasound, CT, and MRI. In: *Seminars in Ultrasound, CT and MRI* Saunders, 2000;21(5):375-394.
12. Lucero JR, Arnedo MG, Echave G, Espinosa C, Franco M, Lattante R. Compromiso mamario bilateral por leucemia linfocítica aguda. Hallazgos por mamografía, ultrasonido y resonancia magnética. Presentación de un caso. *Rev Argent Radiología* 2013;77(1):27-30.
13. Geethakumari PR, Hoffmann MS, Pemmaraju N, Hu S, Jorgensen JL, O'Brien S, Daver N. Extramedullary B lymphoblastic leukemia/lymphoma (B-ALL/B-LBL): a diagnostic challenge. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2014;14(4):e115-e118. doi: 10.1016/j.clml.2014.01.004.
14. Luzurier A, Van Der Gucht A, Blanc E, Lengline E, Groheux D, Vercellino L, Merlet P. Breast infiltration by relapsed acute lymphoblastic leukemia on FDG PET/CT. *Eur J Nuclear Med Molecular Imaging* 2015;42(5):811. DOI: 10.1007/s00259-014-2977-2.
15. Kulkarni RS, Anand AS, Parikh SK, Patel P. Pre-B acute lymphoblastic leukemia masquerading as breast carcinoma: A rare case report. *Clin Cancer Invest J* 2016;5(6):544. DOI: 10.4103/2278-0513.200112.

16. Besina S, Rasool Z, Samoon N, Akhtar OS. Acute lymphoblastic leukemia presenting as a breast lump: a report of two cases. *J Cytol* 2013;30(3):201. doi: 10.4103/0970-9371.117644.
17. Samreen N, Hashmi SK, Conners AL, Bhatt A, Glazebrook KN. Leukemia recurrence exclusively in the breast after stem cell transplant. *Eur J Mol Clin Med* 2018;5(1). <https://doi.org/10.5334/ejmcm.255>
18. Pourbagher A. Breast involvement in acute lymphoblastic leukemia. *Cukurova Medical J* 2015;40:64-70.
19. Shin HC. Relapse of biphenotypic acute leukemia as a breast mass. *J Breast Cancer* 2016;19(4):455-458. doi: 10.4048/jbc.2016.19.4.455.