



## Células tumorales circulantes en una paciente con sospecha clínica de mieloma múltiple

>>> En este reporte de caso vemos la importancia del diagnóstico certero para un tratamiento adecuado que implica la pérdida de la vida del paciente.

### >>> AUTORES

Wilfredo Roque García<sup>1</sup>, Juan Carlos Jaime Fagundo<sup>1</sup>, Yusleidy Concepción Fernández<sup>1</sup>, Karelys Pelegrín Ávila<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Instituto de Hematología e Inmunología. La Habana, Cuba.

### >>> CORRESPONDENCIA

rchematologia@infomed.sld.cu

Fuente: *Rev Cuba de Hematol, Inmunol y Hemoter.* 2022;38(1):e1553

### >>> RESUMEN

**Introducción:** La circulación de células tumorales

en la sangre periférica, conocido como carcino-citemia, es un fenómeno raro y muy poco comunicado en la literatura científica y su diagnóstico diferencial puede constituir un desafío en la práctica clínica.

**Objetivos:** Describir las causas más frecuentes de carcino-citemia, los retos diagnósticos que representa y contribuir a elevar el índice de sospecha de esta entidad.

**Presentación del caso:** Paciente femenina de 71 años de edad que acude por dolores óseos y palidez cutánea. En el examen de sangre periférica se observa células de gran tamaño que recordaron células plasmáticas. El inmunofenotipo por citometría de flujo fue sugestivo de mieloma múltiple isotipo IgM. El ultrasonido de mamas y la

# e32



## SIMPLE, MODERNO Y CONFIABLE

- » Trabaja directamente a partir del tubo de hemograma (EDTA)
- » Método de westergren (método de referencia)
- » 32 resultados en sólo 25 minutos
- » Sin consumibles y libre de mantenimiento
- » No genera desechos

Consulte con su Asesor Comercial.  
 Más información: [ventas@wiener-lab.com](mailto:ventas@wiener-lab.com)

-  Wiener lab.
-  @Wiener\_lab
-  @Wienerlabgroup
-  Wiener lab Group

 **Wiener lab.**

[www.wiener-lab.com](http://www.wiener-lab.com)  
[marketing@wiener-lab.com](mailto:marketing@wiener-lab.com)

tomografía de tórax mostraron lesión tumoral en la mama izquierda. El estudio inmunohistoquímico de la biopsia de médula ósea fue compatible con adenocarcinoma de mamas. La paciente falleció sin haber comenzado tratamiento específico.

**Conclusiones:** Se presenta paciente con células circulantes tumorales secundaria a adenocarcinoma de la mama donde la inmunohistoquímica de la biopsia de médula ósea descartó el diagnóstico de mieloma múltiple sospechado clínica, radiológicamente, por la morfología celular y el inmunofenotipo.

**Palabras clave:** carcinocitemia; células tumorales circulantes; tumor de mamas; inmunohistoquímica.

## >>> INTRODUCCIÓN

La primera descripción de células tumorales circulantes (CTC) en la sangre periférica se le atribuye a Thomas Ashworth en 1869,<sup>(1)</sup> sin embargo el término de carcinocitemia fue acuñado en 1976 por Carey y otros,<sup>(2)</sup> para referirse a células carcinomatosas circulando en la sangre periférica de un paciente con cáncer de mamas.

La fuente de las células carcinomatosas es diversa, aunque la mayor parte de los casos están asociados a carcinoma de mamas. Otras neoplasias incluyen melanomas, rhabdomyosarcoma o carcinoma de células de Merkel.<sup>(3,4,5)</sup>

Este fenómeno es bien raro y ha sido muy poco comunicado en la literatura médica, donde solo pueden encontrarse reportes de casos o series muy breves, sin embargo, suele crear confusiones diagnósticas fundamentalmente con neoplasias hematológicas para lo cual son necesarios estudios de inmunohistoquímica, inmunofenotipo, anticuerpos anti citoqueratina, entre otros para su correcta diferenciación.

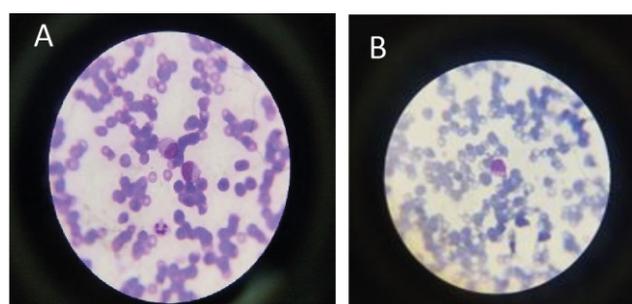
El objetivo de este artículo es describir las causas más frecuentes de carcinocitemia, los retos diagnósticos que representa y contribuir a elevar el índice de sospecha de esta entidad para evitar errores diagnósticos.

En este trabajo se presenta el caso de una paciente con clínica y estudios radiológicos muy sugestivos de mieloma múltiple (MM), morfología celular muy parecida a las células plasmáticas y citometría de flujo apoyando el diagnóstico de gammapatía monoclonal, pero los estudios inmunohistoquímicos de la biopsia de médula ósea mostraron el verdadero origen carcinomatoso de las células circulantes.

## Presentación del caso

Paciente femenina de 71 años de edad. Acude por dolores óseos en columna lumbosacra y palidez cutánea de 2 meses de evolución. El hemograma mostró una hemoglobina de 77 g/L, un conteo global de leucocitos elevado (15.8 x 10<sup>9</sup> /L) y recuento de plaquetas en 150 x 10<sup>9</sup> /L. En el extendido de sangre periférica se observó 20 % de células de gran tamaño y abundante citoplasma basófilo agranular y sin vacuolas intracitoplasmáticas, con núcleo excéntrico y cromatina fina, algunas con nucléolos visibles que recordaban células plasmáticas (Figura 1 A-B). La velocidad de sedimentación globular fue de 114 mm/h. Los valores de glicemia, creatinina, transaminasas hepáticas, proteínas totales y albúmina fueron normales. En el aspirado de médula ósea se observó 10 % de células de iguales características a las encontradas en la sangre periférica (Figura 1 C-D).

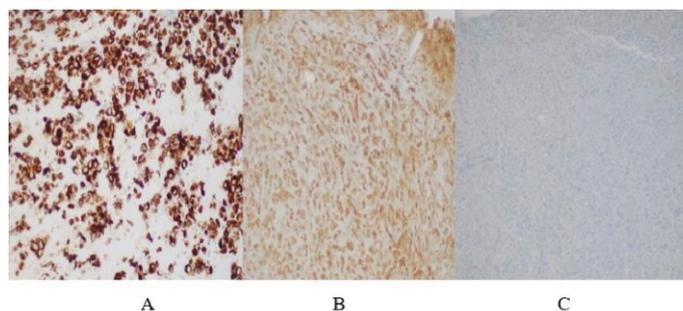
>> **Figura 1.** (A-B) Frotis de sangre periférica (Wright-Giemsa 40x) muestra células mononucleares atípicas que recuerdan células plasmáticas. Las células son grandes presentan núcleo excéntrico, con cromatina laxa y nucléolo visible, abundante citoplasma basófilo y agranular. (C-D) Aspirado de médula ósea muestra células de similares características.



El inmunofenotipo por citometría de flujo se correspondió con MM de isotipo IgM al encontrar un 18 % de células con expresión positiva de CD38, CD138, CD45, CD56, CD19, CD117, CD 27, IgM positivo e IgD negativo. La biopsia de médula fue altamente sugestiva de MM al confirmar incremento de células morfológicamente similares a células plasmáticas. La electroforesis de proteínas en suero y orina fueron normales. La proteinuria de 24 horas fue de 0,08 g/24 horas. El estudio de cadenas ligeras libres no demostró incremento del índice  $kappa/lambda$  ( $kappa$  2.986,  $lambda$  1.493). La tinción inmunohistoquímica de la biopsia de médula ósea fue positiva para citoqueratina y receptor de estrógenos y negativa para E-caderina lo cual confirmó el diagnóstico de metástasis medular secundaria a carcinoma de mamas. (Figura 2 A-C).

>> **Figura 2.** Biopsia de médula ósea. Se observa infiltración por células neoplásicas.

(tinción H/E x200). La tinción inmunohistoquímica para citoqueratina (A) y para receptor de estrógenos (B) muestra una fuerte reacción positiva. (C) La inmunohistoquímica para E-caderina muestra una reacción negativa.



En el estudio ultrasonográfico de las mamas se encontró distorsión total del patrón mamario y lesión nodular sólida no circunscrita ocupando los 4 cuadrantes de la mama izquierda. La tomografía axial computarizada (TAC) de tórax mostró un aumento de tamaño de la mama izquierda con nódulo hipodenso de 18 x 26 mm en



#### Screening Neonatal

- Tripsina
- TSH
- Galactosa
- Fenilalanina
- 17a-OH-Progesterona Neonatal
- MSUD **¡NUEVO!**

#### Marcador del Metabolismo Óseo

- 25 (OH) Vitamina D Elisa **¡NUEVO!**

Tarjetas Toma de Muestra en forma de manchas (sangre o fluidos biológicos) para Screening y Filiación

#### Ciencia e Investigación

- Biología Molecular
- Corticosterona rata/ratón

#### Equipamientos e insumos

- Lectores verticales manuales y automáticos
- Lavadores de microplacas manuales y automáticos
- Pipetas punto fijo y multicanal
- Microtiras y microplacas alta densidad para ELISA
- Microplacas filtrantes millipore
- Agitador orbital
- Sacabocados para Tarjeta Toma de Muestra

#### Asesoramiento General Servicio Técnico



#### LABORATORIOS BACON

- 5411 2078 - 1050
- 5411 2238 - 4208
- ventas@bacon.com.ar

su cuadrante superior.

En la TAC de cráneo se observaron numerosas lesiones osteolíticas en todas las regiones y la de columna dorsal y lumbosacra mostró aplastamiento en cuña de la sexta vértebra dorsal y extensas lesiones osteolíticas en vértebras dorsales, segunda y novena costillas derechas y en casi todas las vértebras lumbares y primeras sacras.

La gammagrafía ósea fue sugestiva de lesiones metastásicas al mostrar un incremento en la captación del radiofármaco diseminada en todo el esqueleto. La paciente fue remitida al servicio de Oncología, pero falleció tres meses después del inicio de los estudios, antes de comenzar el tratamiento.

## >>> DISCUSIÓN

La presencia de células tumorales circulantes es un fenómeno en extremo raro pero que pudiera incrementarse con las nuevas técnicas de diagnóstico. Una revisión de reportes de carcinocitemia entre 1960 - 2017 arrojó solo 36 pacientes, siendo la serie más larga de apenas siete casos, con predominio del sexo femenino y la edad media de 57 años. El origen más frecuente de las CTC fue el adenocarcinoma de mamas seguido del carcinoma de células pequeñas del pulmón y el melanoma.<sup>(6,7)</sup>

El proceso de migración de las células del tumor primario a la sangre periférica es complejo y aun no bien comprendido y deben ocurrir cambios fenotípicos, pérdida de la polaridad y secreción de determinadas enzimas antes de ganar las propiedades migratorias y llegar al torrente sanguíneo donde invaden órganos y proliferan.<sup>(8)</sup> Una vez que metastizan las CTC escapan al control del sistema inmune (que debería eliminarlas o controlarlas) produciendo citocinas que modulan la actividad antitumoral de las células NK.<sup>(9)</sup>

La presencia en grandes cantidades de CTC ensombrece el pronóstico como se deduce de varios artículos. Seronie-Vivien y otros,<sup>(10)</sup> reportaron una paciente con carcinoma ductal invasivo de mamas y 30 % de células de aspecto blástico en

periferia que falleció a los 3 meses de haber sido detectada la presencia de CTC a pesar del tratamiento. Un metanálisis demostró que la presencia de CTC era un factor pronóstico importante al inicio y en estadios avanzados del cáncer de mamas y sugirió que estas células eran resistentes a la terapia anti cancerosa.<sup>(11)</sup> Ambos trabajos coinciden en que la presencia de CTC constituye el evento terminal de una enfermedad diseminada e impacta negativamente en la sobrevida global y en la sobrevida libre de progresión.<sup>(10,11)</sup>

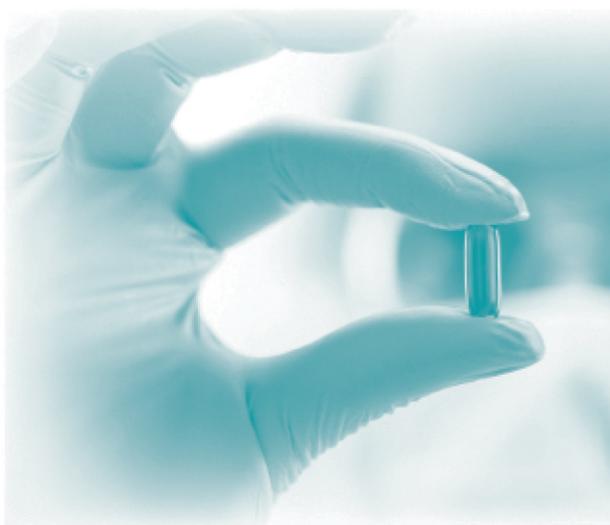
En la paciente reportada se observó gran cantidad de CTC en sangre periférica y médula ósea y el tiempo transcurrido entre el diagnóstico y fallecimiento fue de solo 3 meses, lo cual coincide con lo mencionado previamente.

La presencia de células tumorales circulantes plantea un reto diagnóstico para el hematólogo y el patólogo pues estas células pueden ser confundidas con mieloblastos, megacarioblastos, plasmablastos y monoblastos. La leucemia mieloide aguda *de novo*, los síndromes mielodisplásicos de alto riesgo, la leucemia mieloide aguda relacionada con la terapia y el mieloma múltiple son los principales diagnósticos diferenciales.<sup>(12)</sup>

En ocasiones las células tumorales circulantes muestran aberraciones inmunofenotípicas que hacen más difícil el diagnóstico por lo que otros estudios son imperativos. En estudio realizado por Ronen y otros,<sup>(6)</sup> dos de los siete casos presentados fueron confundidos con mieloblastos según el inmunofenotipo. Otro autor describió una paciente femenina de 76 años que presentaba 22 % de células grandes con núcleo excéntrico y citoplasma variable en la sangre periférica con un inmunofenotipo positivo a CD 138 y CD 81 sugiriendo MM, sin embargo, la inmunohistoquímica de la biopsia mostró un infiltrado tumoral positivo a queratina, receptor de estrógeno y ausencia de E-caderina compatible con cáncer lobular de la mama.<sup>(12)</sup>

En el caso que se presenta las células vistas en la sangre periférica fueron confundidas con células plasmáticas y plasmablastos al tener un núcleo excéntrico con cromatina laxa y nucléolo

# SOLUCIONES INNOVADORAS EN DIAGNÓSTICO CLÍNICO



Especializada en el desarrollo, producción y distribución de instrumentos de diagnóstico clínico para la automatización de laboratorios.

Fuertemente orientada hacia la investigación científica y la innovación tecnológica respaldada por un programa de inversión constante.

Proporciona soluciones en microbiología, con pruebas clínicamente útiles para el cultivo de orina, líquidos biológicos, además de pruebas de sensibilidad a antimicrobianos y mecanismos de resistencia bacteriana.



## BG ANALIZADORES

**Buenos Aires**  
Aráoz 86  
C1414DPB CABA  
Tel.: +54 11 4856 2024  
ventas@bganalizadores.com.ar  
bganalizadores.com.ar

**Bahía Blanca**  
1 de Marzo 993 PB A  
8000 | Bahía Blanca  
Tel.: +54 9 291 572 7011  
bgabb@bganalizadores.com.ar  
bganalizadores.com.ar

**Neuquén**  
Santa Cruz 1529  
8300 | Neuquén  
Tel.: +54 299 447 1385  
bganqn@bganalizadores.com.ar  
bganalizadores.com.ar

visible y abundante citoplasma agranular. La edad, la anemia, la presencia de lesiones osteolíticas y la eritrosedimentación acelerada, hicieron pensar en el diagnóstico de gammapatía monoclonal. El inmunofenotipo fue compatible con MM y la inmunohistoquímica de la biopsia de médula ósea fue la que contribuyó a evitar el error diagnóstico.

Se presenta una paciente con sospecha clínica de mieloma múltiple con CTC en periferia que fueron confundidas con células plasmáticas por su morfología e inmunofenotipo y que la inmunohistoquímica de la medula ósea concluyó como células tumorales provenientes de adenocarcinoma de mamas. Elevar el índice de sospecha de esta rara entidad ayudaría a evitar errores diagnósticos y garantizaría el adecuado manejo de estos casos.

### >>> CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses.

### >>> CONTRIBUCIONES DE LOS AUTORES

Wilfredo Roque García: Conceptualización, revisión bibliográfica, supervisión, edición y redacción final del manuscrito.

Juan Carlos Jaime Fagundo: Revisión bibliográfica, revisión y edición del manuscrito.

Yusleidy Concepción Fernández: Revisión bibliográfica, análisis citomorfológico, revisión del borrador original y del documento final.

Karelys Pelegrín Ávila: Conceptualización del artículo, análisis histopatológico, tinción inmunohistoquímica y revisión bibliográfica.

### >>> REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Asworth T. A case of cancer in which cells similar to those in the tumors were seen in the blood after death. *Aust Med J*. 1869;14:146-7.
2. Carey RW, Taft PD, Bennet JM, Kaufman S. Carcinocythemia (carcinoma cell leukemia): an acute leukemia-like picture due to metastatic carcinoma cells. *Am J Med*. 1976 Feb;60(2):273-8. DOI: [https://doi.org/10.1016/0002-9343\(76\)90437-x](https://doi.org/10.1016/0002-9343(76)90437-x)
3. Kobayashi M, Tashima T, Nagata K, Sakuramoto S, Osaki A, Ryosawa S. Colorectal and gastric metastases from lobular breast cancer that resembled superficial neoplastic lesions. *Clin J Gastroenterol*. 2021;14:103-8. DOI: <https://doi.org/10.1007/s12328-020-01285-3>
4. Trefzer U, Schlegel C, Sterry W. Fulminant intravascular disseminated malignant melanoma mimicking acute leukemia. *Blood*. 1999 Aug;94(4):1483-4.
5. Riethdorf S, Hildebrandt L, Heinzerling L, Heitzer E, Fischer N, Bergmann S, et al. Detection and Characterization of Circulating Tumor Cells in Patients with Merkel Cell Carcinoma. *Clin Chem*. 2019 Mar;65(3):462-72. DOI: <https://doi.org/10.1373/clinchem.2018.297028>
6. Ronen S, Kroft SH, Olteanu H, Hosking PR, Harington AM. Carcinocythemia: a rare entity become more common? A 3-year, single institution series of seven cases and literature review. *Int J Lab Hematol*. 2019 Feb;41(1):69-79. DOI: <https://doi.org/10.1111/ijlh.12924>
7. Jain M, Gupta S, Sukla P, Srivastava A, Grover RK. A case of carcinocythemia following breast carcinoma mimicking acute leukemia: a case report and review of literature. *Indian J Med Sci*. 2017 Jan-March;69(1):52-4 DOI: <https://doi.org/10.18203/ISSN.0019-5359.INDIANJMEDSCI20170493>
8. Micalizzi DS, Maheswaran S, Haber DA. A conduit to metastasis: circulating tumor cells biology. *Genes Dev*. 2017 Sep;31(18):1827-40. DOI: <https://doi.org/10.1101/gad.305805.117>
9. Joyce JA, Fearon DT. T cell exclusion, immune privilege and the tumor microenvironment. *Science*. 2015 Apr;348(6230):74-80. DOI: <https://doi.org/10.1126/science.aaa6204>
10. Vivien-Serony S, Mery E, Delord JP, Fillola G, Tkaczuk J, Voigt JJ, et al. Carcinocythemia as the single extension of breast cancer: report of a case and review of the literature. *Ann Oncol* 2001 Jul; (7):1019-22. DOI: <https://doi.org/10.1023/a:1011184706281>
11. Zhang L, Riethdorf S, Wu G, Wang T, Yang K, Peng G, et al. Meta-analysis of the prognostic value of circulating tumor cells in breast cancer. *Clin Cancer Res*. 2012 Oct;18(20):5701-10. DOI: <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-12-1587>
12. Johnsrud AJ, Pina-Oviedo S. Carcinocythemia (carcinoma cell leukemia). *Blood*. 2017 Nov 23;130(21):2357. DOI: <https://doi.org/10.1182/blood-2017-08-799882>
13. Barksdale B, Catherine P. CD138+ carcinocythemia mimicking plasma cell leukemia by flow cytometry. *Blood*. 2020 Oct;136(14):1698. DOI: <https://doi.org/10.1182/blood.2020005518>

Revista  
**bio**análisis

**AUMENTÁ TUS VENTAS  
Y POSICIONÁ TU MARCA**

---

**PUBLICÁ CON NOSOTROS**

[www.revistabioanalisis.com](http://www.revistabioanalisis.com)

**MÁS INFO:**

261 681 6777

[ventas@revistabioanalisis.com](mailto:ventas@revistabioanalisis.com)