

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

Circulating tumor cells in a patient with clinical suspicious of multiple myeloma

Wilfredo Roque García<sup>1\*</sup> <https://orcid.org/0000-0002-9442-5792>

Juan Carlos Jaime Fagundo<sup>1</sup> <https://orcid.org/0000-0003-3665-9424>

Yusleidy Concepción Fernández<sup>1</sup> <https://orcid.org/0000-0003-1916-2336>

Karelys Pelegrín Ávila<sup>1</sup> <https://orcid.org/0000-0002-4290-2622>

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

\*Autor para correspondencia: [rchematologia@infomed.sld.cu](mailto:rchematologia@infomed.sld.cu)

### RESUMEN

**Introducción:** La circulación de células tumorales en la sangre periférica, conocido como carcinocitemia, 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 carcinocitemia, 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 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.

## ABSTRACT

**Introduction:** The circulating tumor cells in peripheral blood, known as carcinocythemia is a rare and poorly documented phenomenon, that can be a challenge diagnosis.

**Objectives:** To describe the most frequent causes of carcinocythemia, the diagnosis challenges that it represents and to contribute raising awareness of this entity.

**Case presentation:** Female patient, 71-year-old who complained bone pain and skin pale. The peripheral blood smear showed big size cells mimicking plasma cells. The immunophenotype by flow cytometry suggested IgM isotype multiple myeloma. Breast ultrasound and thorax tomography showed a tumor in the left breast. The bone marrow biopsy immunohistochemical was compatible with adenocarcinoma of breast. The patient died short after before receive specific treatment.

**Conclusions:** We present a patient with circulating tumor cells secondary to breast adenocarcinoma where the bone marrow biopsy immunohistochemical ruled out multiple myeloma diagnosis suspected by clinical, image studies, cell morphology and immunophenotype.

**Keywords:** carcinocythemia; circulating tumor cells; breast tumor; immunohistochemical.

Recibido: 24/09/2021

Aceptado: 17/12/2021

## 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>

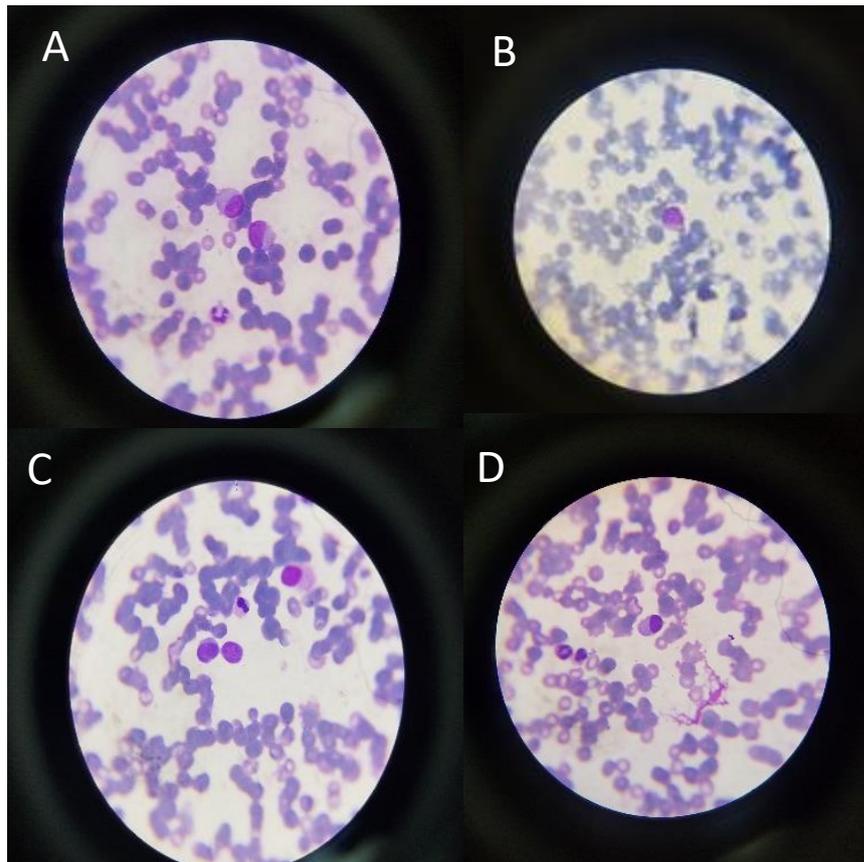
Este fenómeno es bien raro y ha sido muy poco comunicado en la literatura médica, donde solo pueden encontrarse reportes de casos o series muy breves, sin embargo, suele crear confusiones diagnósticas fundamentalmente con neoplasias hematológicas para lo cual son necesarios estudios de inmunohistoquímica,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

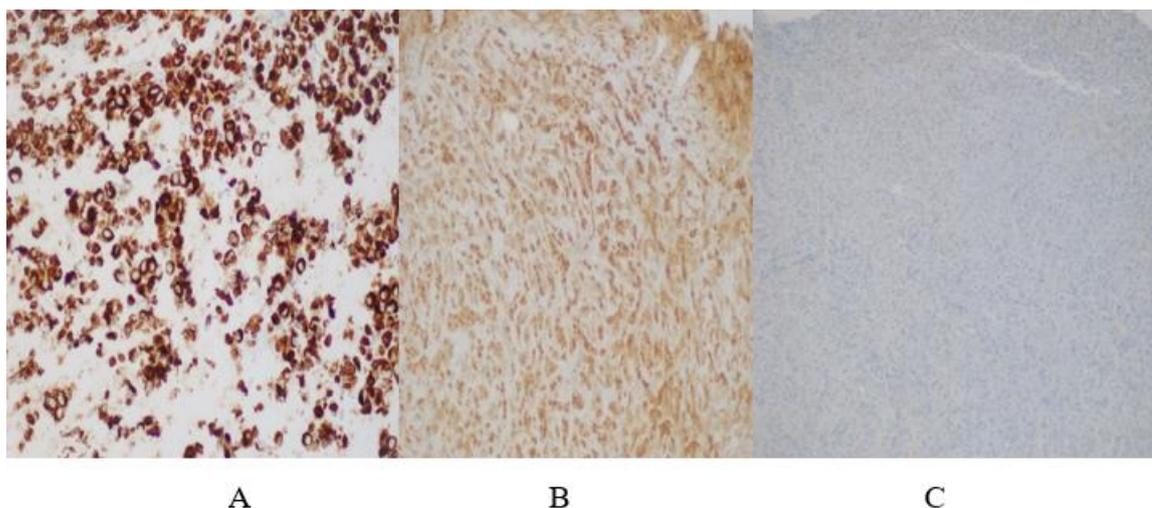
## Presentación del caso

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 ( $15.8 \times 10^9/L$ ) y recuento de plaquetas en  $150 \times 10^9/L$ . 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 (Fig. 1A - 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 (Fig. 1C - D).



**Fig. 1** – (A – B) Frotis de sangre periférica (*Wright-Giemsa* 40 x) 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/lamba (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. (Fig. 2 A - C)



**Fig. 2** – Biopsia de médula ósea. Se observa infiltración por células neoplásicas. (tinción H/E x 200). 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 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 éstas 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 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.

## 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://10.1016/0002-9343\(76\)90437-x](https://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 Marh;65(3):462–72. DOI: <https://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://10.1111/ijlh.12924>
7. Jain M, Gupta S, Sukla P, Srivastaka 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://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://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://10.1126/science.aaa6204>
10. Vivien-Serony S, Mery E, Delord JP, Fillola G, Tkaczuk J, Voigt JJ, *et al.* Carcinocythemia as the single extensión of breast cancer: report of a case and review of the literature. *Ann Oncol* 2001 Jul; (7):1019-22. DOI: <https://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://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<sup>+</sup>carcinocythemia mimicking plasma cell leukemia by flow cytometry. *Blood.* 2020 Oct,136(14):1698. DOI: <https://doi.org/10.1182/blood.2020005518>

### **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.