

# Sarcoma promielocítico en una paciente con diagnóstico de leucemia promielocítica aguda

Promyelocytic sarcoma in a patient with diagnosis of acute promyelocytic leukemia

Tomasoni A, Petro K, Marin R, Almeida L, Boedo L, Mandrile A, Sgromo M, Solars H, Narbaitz M

*Servicio de Hematología,  
Sanatorio Güemes, Ciudad Autónoma de Buenos Aires.*

sghemato@gmail.com

SELECCIONADO COMO MEJOR ATENEO ANATOMOCLÍNICO DE LA RESIDENCIA DEL CURSO  
SUPERIOR DE MÉDICOS HEMATÓLOGOS 2018

Fecha recepción: 05/11/2018  
Fecha aprobación: 15/12/2018



ATENEO

HEMATOLOGÍA  
Volumen 23 n° 1: 55-58  
Enero-Abril 2019

**Palabras claves:** sarcoma promielocítico,  
leucemia promielocítica aguda.

**Keywords:** promyelocytic sarcoma,  
acute promyelocytic leukemia.

## Resumen

Se reporta el caso de una paciente de 35 años que consulta por pancitopenia y fiebre, presentando al ingreso gingivorragia, epistaxis y una lesión perianal, con confirmación diagnóstica de leucemia promielocítica aguda con sarcoma mielóide perianal concomitante.

Por tratarse de una presentación clínica poco habitual se realizó una búsqueda bibliográfica sobre el posible impacto pronóstico y el eventual requerimiento de cambio en la estrategia terapéutica.

## Abstract

We present the clinical case of a 35 year old female, consulting because of pancytopenia and fever, presenting at the time of admission gingivorrhagia, epistaxis and a perianal lesion with diagnostic confirmation of acute promyelocytic leukemia with concomitant perianal myeloid sarcoma.

Due to the rare clinical presentation we conducted a bibliographic search on the prognostic impact and eventually the requirement of treatment modification.

## Introducción

La leucemia promielocítica aguda (LPA) integra la clasificación de leucemia mielóide aguda (LMA) con rearrreglos citogenéticos recurrentes, según la Organización Mundial de la Salud (OMS)<sup>(1)</sup>. Se caracteriza por la presencia de una traslocación recíproca entre los cromosomas 15 y 17, que genera el transcripto de fusión PML-RARA<sup>(1)</sup>.

En el siguiente reporte presentamos el caso una paciente con diagnóstico de LPA asociada a sarcoma promielocítico perianal concomitante.

## Caso clínico

Paciente de 35 años, sexo femenino, sin antecedentes patológicos relevantes, ingresa derivada de otro centro a nuestra institución por fiebre, pancitopenia y una lesión perianal, en tratamiento antibiótico con diagnóstico presuntivo de absceso.

Al examen físico: paciente en regular estado general, con episodios de epistaxis y gingivorragia intermitentes, hematomas espontáneos en piel y una lesión perianal indurada con secreción purulenta.

Laboratorio de ingreso: pancitopenia (Hto 25%, Hb 8.8 g/dL, GB 3000/mm<sup>3</sup>, N 63%, L 33%, plaquetas 21000/mm<sup>3</sup>), coagulograma normal (TP 89% y KPTT 33 segundos) y leve hipofibrinogenemia (133 mg/dl). Serologías virales HBV, HCV, CMV, EBV y HIV negativas.

Frotis de sangre periférica: presencia de células atípicas con morfología compatible con promielocitos. Ante la sospecha clínica de leucemia promielocítica aguda se decide realizar punción aspiración de médula ósea (PAMO), se envían muestras para citometría de flujo (CMF), estudio citogenético (CTG) y PCR para PML-RARA. En el extendido de médula ósea se observa más de 30% de promielocitos con bastones de Auer, cuyo inmunofenotipo por CMF es compatible con LPA CD56 negativa. Se inicia tratamiento citodiferenciador con ácido transretinoico (ATRA) 45 mg/m<sup>2</sup>/día hasta confirmación molecular.

La paciente evoluciona con cefalea frontal, por lo que se realiza tomografía computada de encéfalo que muestra hematoma subdural de tentorio bilateral, sin conducta neuroquirúrgica. Continúa con soporte transfusional de crioprecipitados, plaquetas y tratamiento con ATRA, logrando controlar la coagulopatía y el sangrado en SNC.

Al cuarto día de tratamiento con ATRA y soporte transfusional la paciente evoluciona con criterios de sepsis a punto de partida de la lesión perianal, por lo cual se decide, previo al inicio del tratamiento quimioterápico, realizar el drenaje quirúrgico de dicha lesión. En el mismo se constata la presencia de una lesión de aproximadamente 3 cm de diámetro

con tejido necrótico friable, bordes sobreelevados e indemnidad de la mucosa endoanal, de la que se toman múltiples biopsias. Luego se inicia tratamiento según protocolo de PETHEMA para riesgo intermedio con idarrubicina 12 mg/m<sup>2</sup>/día x 4 días, con buena tolerancia clínica.

Se recibe informe de PCR para PML-RARA positivo, confirmando diagnóstico presuntivo. Estudio citogenético sin desarrollo.

Dado que la paciente al ingreso había presentado sangrado en SNC, una vez lograda la recuperación hematológica y corregida la coagulopatía se decide realizar punción lumbar, descartándose compromiso de SNC por LPA.

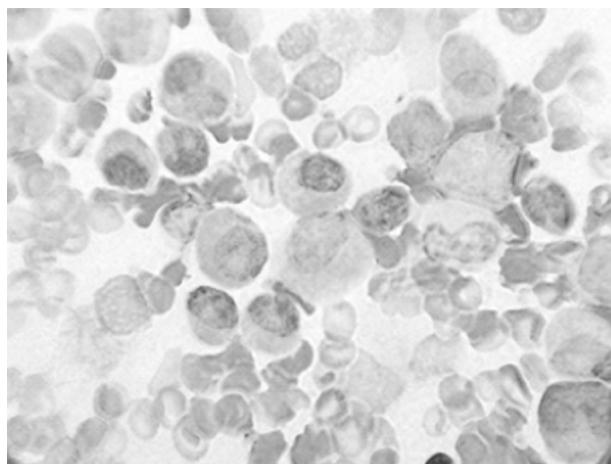
El estudio anatomopatológico de la lesión perianal muestra infiltración de piel y tejidos blandos por blastos mieloides con expresión de mieloperoxidasa y CD117+, sin expresión de CD34 ni CD15.

Se interpreta como compromiso extramedular, sarcoma promielocítico, por lo que se decide adicionar al tratamiento de consolidación de riesgo intermedio un segundo citodiferenciador: trióxido de arsénico (ATO).

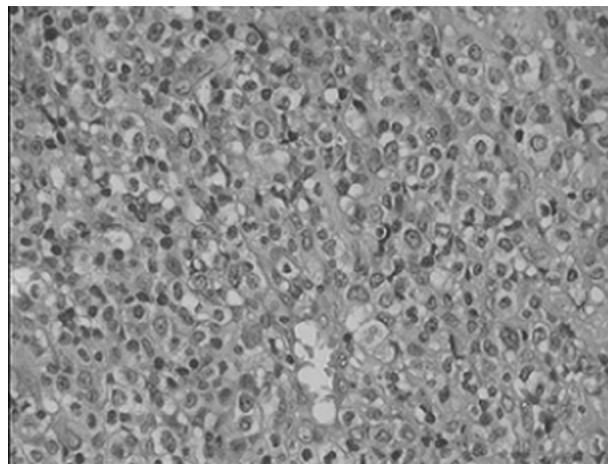
Actualmente la paciente cumple criterios de remisión hematológica y molecular, con buena evolución clínica de la lesión perianal, en plan de completar el tratamiento de consolidación.

## Discusión

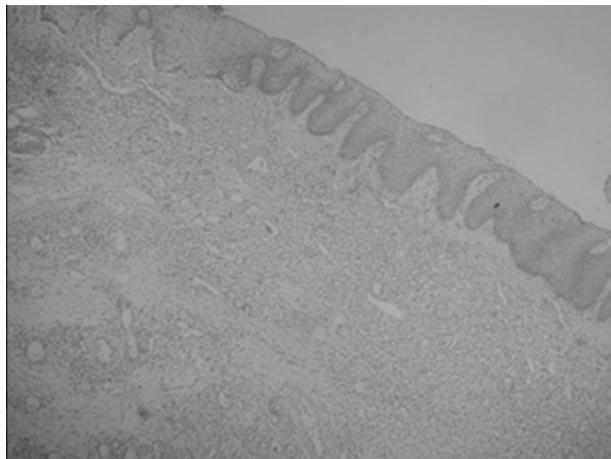
El sarcoma mieloides (SM) se define por la infiltración por blastos mieloides en un sitio anatómico distinto de la médula ósea. Representa una catego-



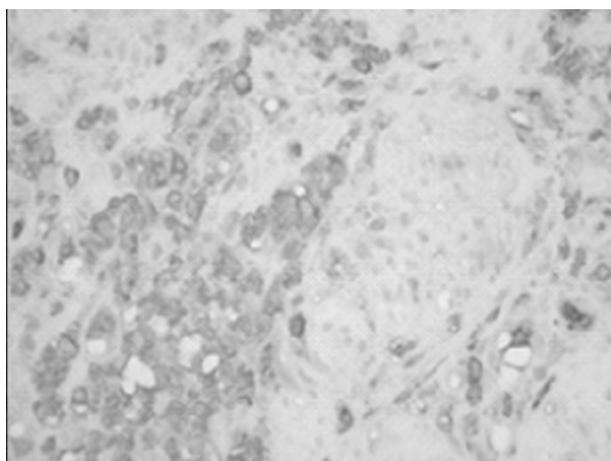
**Figura 1.** Extendido de médula ósea con May Grünwald-Giemsa 100X. Fuente: Dra Tomasoni



**Figura 2.** Infiltración de partes blandas por blastos mieloides. Hematoxilina/Eosina 40x. Fuente: Dr Solars.

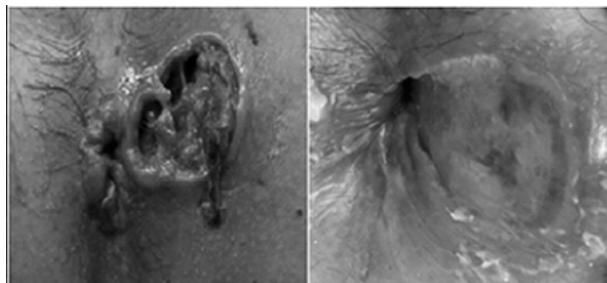


**Figura 3.** Infiltración de partes blandas por blastos mieloides. Hematoxilina/Eosina 10x. Fuente: Dra Narbaitz



**Figura 4.** Infiltración de células inmaduras. Mieloperoxidasa 63x. Fuente: Dra Narbaitz

ría clínica única en la clasificación de LMA de la OMS<sup>(1)</sup>. Puede presentarse de novo, acompañar el compromiso de sangre periférica y médula ósea o como recaída de la LMA<sup>(2)</sup>. Tiene una incidencia que varía de 2,5 a 9,1%<sup>(3-5)</sup>. Se puede desarrollar en cualquier tejido, pero los más frecuentemente afectados son piel, huesos, tejidos blandos y testículos<sup>(1)</sup>. Se estima que entre 3 y 5% de los pacientes con LPA presentarán recaída extramedular<sup>(4)</sup>. Los factores de riesgo descriptos para la recaída como sarcoma promielocítico son: edad menor a 45 años, hiperleucocitosis al diagnóstico, morfología microgranular, expresión de CD2 y/o CD56, expresión de la isoforma bcr3 del gen *PML/RARα*, desarrollo de síndrome ATRA, tratamiento con monoterapia y el uso de regímenes que excluyan citarabina<sup>(3)</sup>.



**Figura 5.** Lesión perianal al momento del diagnóstico y posterior al tratamiento de inducción. Fuente: Dra Petro.

En esta presentación se ha reportado el caso de una paciente con diagnóstico de LPA y sarcoma promielocítico perianal concomitante. La enfermedad extramedular al diagnóstico es extremadamente infrecuente, no posee una incidencia conocida y sólo se cuenta con reportes de casos<sup>(4,6-8)</sup>.

El impacto pronóstico del sarcoma promielocítico al diagnóstico en la LPA es incierto. Si bien se ha establecido que los pacientes con enfermedad extramedular en recaída presentan peor pronóstico<sup>(3,4)</sup>, la presencia de sarcoma mieloides al diagnóstico de LPA tiene un rol menos claro. Dado que se trata de una entidad infrecuente no se dispone de estudios clínicos que involucren casos de sarcoma promielocítico concomitante con LPA.

Clásicamente la presencia de SM en pacientes con LMA se ha considerado marcador de mal pronóstico y sobrevida más corta<sup>(2)</sup>. Sin embargo, esto no ha podido establecerse en forma definitiva. Varios estudios que intentaron evaluar pronóstico en pacientes con SM lo asociaron con peores resultados, aunque podría deberse, al menos en parte, a la disparidad en los tratamientos instaurados<sup>(2)</sup>. En un análisis retrospectivo de 434 pacientes con LMA, de los cuales el 10.4% presentaban SM concomitante, se observó una mayor tasa de recaídas y menor sobrevida libre de enfermedad en este subgrupo cuando fueron tratados con quimioterapia solamente<sup>(9)</sup>. No obstante lo cual, no se observó una diferencia significativa en las tasas de sobrevida global de los pacientes con SM y LMA<sup>(9)</sup>.

Actualmente no hay consenso para el tratamiento de esta entidad, pero se recomienda tratar al SM aislado o concomitante con LMA según los protocolos quimioterápicos adecuados para el subtipo de LMA. Existe evidencia indirecta en cuanto a la eficacia de la citarabina en estos casos<sup>(2)</sup>, así como también se ha

postulado un rol protector de la misma para prevenir la recaída extramedular en pacientes con LPA<sup>(3-4)</sup>.

La radioterapia, frecuentemente adicionada al tratamiento quimioterápico no tiene un rol terapéutico del todo elucidado<sup>(2,10)</sup>. En cuanto al trasplante allogenico (TALO), si bien el impacto en pacientes con SM no ha sido estudiado en trabajos prospectivos, se ha observado un beneficio en la supervivencia global en pacientes que recibieron trasplante en varios estudios retrospectivos<sup>(2,9)</sup>.

Cabe concluir que el manejo de los pacientes con sarcoma promielocítico al diagnóstico no está estandarizado ya que, por tratarse de un cuadro sumamente infrecuente, no existe evidencia suficiente, más allá de la experiencia individual proveniente de reportes de casos.

La presentación de esta paciente nos plantea interrogantes que aún se encuentran abiertos. ¿Es esperable

un peor pronóstico del SM al diagnóstico, como el que se observa en la LPA recaída con enfermedad extramedular? Por otro lado, ¿es extrapolable al sarcoma promielocítico la mayor tasa de recaídas y menor supervivencia libre de enfermedad característica de otros subtipos histológicos de SM, teniendo en cuenta que la LPA posee una estrategia de terapia diana como son los citodiferenciadores ATRA y ATO? Y finalmente, de acuerdo a lo expuesto anteriormente, ¿sería razonable intensificar el tratamiento en primera línea adicionando un segundo citodiferenciador, radioterapia o TALO a este tipo de pacientes?

Probablemente no se obtenga una respuesta satisfactoria a estas preguntas en el corto plazo. Entre tanto, esta forma de presentación poco habitual continuará representando un desafío para la práctica clínica.

#### **Declaración de conflictos de interés:**

Los autores no presentan conflictos de interés.

#### **Bibliografía**

1. Swerdlow S, Campo E, Lee Harris N et al. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. *Blood*. 2016 May 19;127(20):2375-90.
2. Batia A, Koren-Michowitz M. Myeloid sarcoma: current approach and therapeutic options. *Therapeutic advances in Hematology*. 2011 2(5) 309-316.
3. Albano F, Specchia G. Extramedullary disease in Acute Promyelocytic Leukemia: Two-In-One Disease. *Mediterr J Hematol Infect Dis*. 2011;3(1):e2011066.
4. Vega-Ruiz A, Faderi E, Estrov Z et al. Incidence of extramedullary disease in patients with acute promyelocytic leukemia: a single-institution experience. *Int J Hematol*. 2009; 89:489-496.
5. Ganzel C, Douer D. Extramedullary disease in APL: A real phenomenon to contend with or not? *Best Practice and Research Clinical Haematology*. 2014 Mar;27(1):63-8.
6. Collinge E, Tigaud I, Balme B, Gerland LM, Sujobert P, Carlioz V, Salles G, Thomas X, Paubelle E. Case report: Purulent transformation of granulocytic sarcoma: An unusual pattern of differentiation in acute promyelocytic leukemia. *Medicine (Baltimore)*. 2018 Feb;97(8):e9657.
7. Kyaw T et al. Myeloid Sarcoma: An unusual presentation of Acute Promyelocytic Leukemia Causing Spinal Cord Compression. *Turk J Hematol*. 2012;29:278-282.
8. Dixon T, Szkotak A. Acute Promyelocytic Leukaemia Presenting as Myeloid Sarcoma. *Ann J Clin Pathol*. 2016;146:S62-S81.
9. Shimizu H, Saitoh T, Hatsumi N, Takada S, Yokohama A, Handa H, Jimbo T, Sakura T, Tsukamoto N, Murakami H, Miyawaki S, Nojima Y. Clinical significance of granulocytic sarcoma in adult patients with acute myeloid leukemia. *Cancer Sci*. 2012 Aug;103(8):1513-7.
10. Oravcova I, Mikuskova E, Leitnerova M, Gyarfás J, Mlcakova A, Szepe P, Plank L, Demitrovicova L, Mikudova V, Cingelova S, Mego M, Drgona L. A unique clinical presentation of de novo acute promyelocytic leukemia as a myeloid sarcoma of the breast. *Int J Hematol*. 2018 Nov;108(5):550-553.