

Presentación extramedular en leucemia mieloide aguda pediátrica

Extramedular presentation in pediatric acute myeloid leukemia

Catueño S, Gutiérrez F, De Río L, Soria M, Morán L, Ferraro C, Gutiérrez M, L. Aversa

Unidad de Hematología. Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez. CABA.

samanta_85@hotmail.com

Fecha recepción: 19/03/2019

Fecha aprobación: 29/03/2019



PEDIATRÍA

HEMATOLOGÍA
Volumen 23 n° 1: 69-72
Enero-Abril 2019

Palabras claves: LMA,
sarcoma,
niños.

Keywords: AML,
sarcoma,
children.

Resumen

El sarcoma granulocítico (SG) es una neoplasia maligna poco frecuente constituida por blastos de estirpe mieloide y puede presentarse asociado o no a leucemia mieloide aguda (LMA), con compromiso en diferentes áreas. En cuanto al compromiso espinal, es infrecuente con pocos casos reportados en la literatura, por lo cual su diagnóstico requiere alto grado de sospecha. Presentamos el caso de un paciente pediátrico con diagnóstico de sarcoma granulocítico espinal en contexto de debut de LMA, y una revisión de la bibliografía disponible actualmente sobre dicha patología.

Abstract

Granulocytic sarcoma is a malignant and infrequent neoplasm formed by myeloid blasts, which can appear in association with acute myeloid leukemia (AML) or have an isolated presentation, in different areas, one of them being the spinal column. We report a pediatric patient with diagnosis of spinal granulocytic sarcoma and new onset AML, and a review of the current literature regarding this subject.

Introducción

El sarcoma granulocítico (SG), también denominado sarcoma mieloide o tumor mieloide extramedular, constituye una proliferación extramedular de células granulocíticas que infiltra numerosos tejidos y órganos, con una forma de presentación y sintomatología heterogénea. Se debe tener presente a esta entidad en el diagnóstico diferencial de ciertas lesiones sólidas oncohematológicas a fin de poder llegar a un diagnóstico de certeza precoz. Presentamos el caso de un paciente adolescente que comienza con lumbalgia, progresando a un compromiso neurológico agudo y severo, tratado en nuestra institución. Paciente de 13 años de edad de sexo masculino, sin antecedentes patológicos, que comienza con lumbalgia aguda. Agrega parestesias en ambos miembros inferiores, con debilidad muscular progresiva que impide la deambulacion y pérdida del control de esfínteres. Se realiza RMN de SNC y raquis informando lesión infiltrativa a nivel dorsal. Hemograma y estudios de laboratorio normales.

Por sospecha de patología linfoproliferativa se realiza punción aspirativa de médula ósea (PAMO), con evidencia de infiltración por blastos mieloides,

diagnosticándose LMA. Es derivado a nuestro hospital. A su ingreso se encuentra afebril, con esplenomegalia de 149 mm, sin hepatomegalia ni presencia de adenopatías. Al examen neurológico presenta debilidad muscular en ambos miembros inferiores, hiperreflexia rotuliana y clonus izquierdo, con sensibilidad conservada. Diuresis conservada con sonda por ausencia de control de esfínteres.

Se repite RMN de columna observando a nivel de L4 y L5 tejido blando intrarraquídeo presumiblemente extradural, con compresión sobre el saco tecal, que refuerza con contraste (Figura 1 A).

Se repite PAMO, cuya citometría informa 21% de células blásticas: CD34+/-, CD117+, CD45+ débil, CD19-, CD7-, CD5-, CD3 cit.-, CD11b-, CD16-, CD35-, CD14-, CD33+/-, CD15+/-, MPO+ débil, CD79a cit.-. Diagnóstico: leucemia mieloide aguda con diferenciación granulocítica. Presenta LCR sin blastos, a pesar de lo cual se asume SNC positivo por masa paravertebral con compresión medular. Citogenético de médula ósea: 46 XY t(8;21)[14]. Correlación en la biología molecular con proteína de fusión AML1-ETO positiva.

El paciente inicia protocolo de quimioterapia (GATLA 9-LMAP-18) con buena tolerancia, MO del día 22 con 7% de elementos de maduración intermedia no evaluables para EMR y MO del día 29 sin blastos (EMR negativa). Presentó buena evolución finalizando protocolo de quimioterapia con mejoría de la debilidad muscular, control de esfínteres y desaparición de la masa paravertebral descrita previamente. (Figura 1 B y C). No presenta dificultad para la

deambulación y se moviliza por sus propios medios.

Discusión

El sarcoma granulocítico es una neoplasia maligna poco frecuente formada por células mieloides primitivas en una localización extramedular. La incidencia reportada es de 1.1-9.1% en pacientes con LMA^(8,10). La nueva clasificación de la WHO describe esta entidad como sarcoma mieloide, pudiendo ocurrir *de novo*, preceder o aparecer en forma simultánea con síndromes mielodisplásicos, síndromes mieloproliferativos o leucemia mieloide aguda⁽⁵⁾.

Fue descrito por primera vez por Burns en 1811 y luego fue llamado cloroma por King en 1853 por su aspecto verdoso, causado por la presencia de gránulos mieloperoxidasa positivos en las células mieloides malignas⁽⁸⁾.

En cuanto a su fisiopatogenia, hay varias teorías en la actualidad. La capacidad de las células mieloides inmaduras para invadir tejidos extramedulares depende de muchos factores como ser los marcadores de superficie celulares y anomalías citogenéticas. La expresión de moléculas de adhesión como CD56 podría incrementar la habilidad de los blastos circulantes para alojarse en sitios extramedulares, presentando mayor asociación con los subtipos FAB M5a, M5b, M4 y M2⁽⁵⁾.

La presencia de enfermedad sugiere que podría haber una señalización aberrante para los blastos leucémicos, obstruyendo la localización habitual en médula ósea⁽¹⁾. Faaij y col. compararon la expresión de receptores de citoquinas en blastos de LMA de

Figura 1. A: RMN al diagnóstico. B: evaluación post HAM, con franca mejoría. C: evaluación de fin de tratamiento



sangre, médula ósea y piel en pacientes con LMA con compromiso cutáneo, con la expresión de dichos receptores en blastos de pacientes sin enfermedad extramedular. Los blastos aislados de la piel presentaban un patrón de receptores de citoquinas incluyendo CCR2, CCR5, CXCR4 y CXCR7 comparados con los blastos de sangre y de médula ósea, sugiriendo que la interacción de diversas citoquinas con sus receptores participaría en la señalización y anidamiento de los blastos en la piel⁽³⁾.

El sarcoma granulocítico puede subdividirse en 4 grupos basándose en el grado de maduración: blástico (predominantemente mieloblastos), inmaduro (mieloblastos y promielocitos), diferenciado (promielocitos y neutrófilos maduros) y sarcoma monoblástico (precursores monocíticos con gran tamaño celular y abundante citoplasma). Esta categorización no presenta valor pronóstico⁽⁵⁾.

Generalmente compromete los tejidos blandos, hueso y piel, mientras que el compromiso de la columna vertebral es mucho menos frecuente. La columna torácica es el sitio más frecuente (64%), seguido de la región lumbar (29%), sacra (20%) y cervical (5%)⁽¹⁰⁾.

El SG espinal usualmente se encuentra por fuera de la médula espinal con signos de compresión medular debido al efecto de masa. Sin embargo algunos casos de localización intramedular han sido reportados⁽⁸⁾. La prevalencia del SG espinal es de aproximadamente 1% entre los pacientes con LMA o leucemia mieloide crónica (LMC), y frecuentemente se presenta como radiculopatía, debido al atrapamiento de raíces nerviosas, con o sin déficit motor⁽⁶⁾.

Dada la amplia gama de diversa signosintomatología que puede presentar esta entidad, se debe tener presente este diagnóstico, dentro de otras posibilidades como el linfoma no Hodgkin, carcinoma poco diferenciado, neoplasia de células dendríticas plasmocitoides, tumores de células pequeñas redondas y azules como neuroblastoma o rhabdomyosarcoma⁽⁵⁾.

En cuanto a los métodos diagnósticos, si bien hay gran heterogeneidad en las imágenes, se ha propuesto que cuando una masa solitaria con forma de campana se evidencia en el foramen intervertebral con infiltración difusa en la médula ósea, se debería considerar como diagnóstico diferencial el SG espinal⁽⁶⁾.

El diagnóstico definitivo de SG requiere la positividad de al menos uno de los siguientes antígenos mie-

loides (CD68, MPO, CD43, CD45, CD117, CD99, CD33, CD34, CD13) así como negatividad de marcadores linfoides (CD3 y CD20)⁽¹¹⁾. La prevalencia de SG en pacientes con la translocación t(8;21) en diferentes estudios se encuentra entre el 9% y el 35%. Por otro lado, la tasa reportada de t(8;21) en pacientes con SG va de 2.2%⁽⁷⁾ hasta 43%⁽²⁾.

En cuanto a otros métodos para el diagnóstico inicial, Stolzel y col. han planteado la utilización de FDG-PET CT como una herramienta útil tanto para el diagnóstico así como para el seguimiento⁽⁹⁾.

Un estudio retrospectivo realizado en el Hospital St Mary's, en Corea, incluyó la evaluación clínica y de imágenes en 32 pacientes con una media de edad de 32 años con SG espinal, entre 3359 pacientes con LMA⁽⁸⁾. La prevalencia acumulada de sarcoma granulocítico espinal fue de 1% entre los pacientes con LMA.

Estos pacientes fueron identificados en un periodo de 11 años y dos meses, con 27 casos de LMA y 5 casos de LMC. En 9 casos (28%), el SG fue el signo inicial, mientras que los otros 23 diagnósticos fueron hechos durante la remisión o recaída.

Los síntomas más frecuentes reportados son dolor de espalda, dolor en miembros inferiores, hipoestesia, debilidad, paraplejía, dolor en flanco, cadera, hombro o brazo, midriasis y vejiga neurogénica⁽⁸⁾.

El tratamiento con poliquimioterapia es el más efectivo, siguiendo los mismos protocolos y esquemas de tratamiento que los utilizados para la LMA.

La presencia de SG al diagnóstico ha sido tradicionalmente considerada como marcador de pobre pronóstico y corta sobrevida. Sin embargo esto no ha sido bien establecido. En un estudio retrospectivo de 1832 niños, incluyendo 199 con enfermedad extramedular tratados con protocolos del Children's Cancer Group, la presencia de enfermedad extramedular fue de hecho asociada a mejor pronóstico comparado con pacientes con LMA sin enfermedad extramedular⁽²⁾.

El rol de la radioterapia en el tratamiento del SG extramedular es controvertido con poca evidencia con respecto a beneficios y riesgos en la mortalidad y morbilidad a largo plazo⁽⁴⁾. En un grupo de 19 pacientes con SM (17 de ellos con LMA sincrónica al diagnóstico), la sobrevida global fue la misma en los pacientes que recibieron radioterapia adicional a la quimioterapia que en aquéllos que sólo recibieron quimioterapia ($p=0.79$)⁽¹⁾. El Children's Cancer Group reportó que

no se evidenció diferencia en la supervivencia libre de eventos en pacientes con enfermedad extramedular con o sin tratamiento con radioterapia⁽²⁾.

Ante la presencia de lesiones sólidas a nivel espinal, se debe considerar esta entidad dentro de los diagnósticos diferenciales y realizar una PAMO y biopsia de la lesión para descartar o confirmar la patología.

Declaración de conflictos de interés: Los autores declaran no poseer conflictos de interés.

Bibliografía

- Avni B, Koren-Michowitz M. Myeloid sarcoma: current approach and therapeutic options. *Ther Adv Hematol*. 2011 Oct; 2(5): 309-31
- Dusenbery KE, Howells WB, Arthur DC, Alonzo T, Lee JW, Kobrinsky N et al. Extramedullary leukemia in children with newly diagnosed acute myeloid leukemia. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2003 Oct;25(10):760-8.
- Faa'ij CM, Willemze AJ, Revesz T, Balzarolo M, Tensen CP, Hoogeboom M et al. Chemokine/chemokine receptor interactions in extramedullary leukaemia of the skin in childhood AML: differential roles for CCR2, CCR5, CXCR4 and CXCR7. *Pediatr Blood Cancer*. 2010 Aug;55(2):344-8.
- Støve HK, Sandahl JD, Abrahamsson J, Asdahl PH, Forestier E, Ha SY, Jahnukainen K, Jónsson ÓG, Lausen B, Palle J, Zeller B, Hasle H. Extramedullary leukemia in children with acute myeloid leukemia: A population-based cohort study from the Nordic Society of Pediatric Hematology and Oncology (NO-PHO). *Pediatr Blood Cancer*. 2017 Dec;64(12).
- Kudva R, Monappa V, Solanke G, Valiathan M, Rao ACK, Geetha V. Myeloid sarcoma: A clinicopathological study with emphasis on diagnostic difficulties. *J Cancer Res Ther*. 2017 Oct-Dec;13(6):989-993.
- Meltzer JA, Jubinsky PT. Acute myeloid leukemia presenting as spinal cord compression. *Pediatr Emerg Care*. 2005 Oct;21(10):670-2.
- Pileri SA, Ascani S, Cox M, Campidelli C, Bacci F, Piccioli M et al. Myeloid sarcoma: clinico-pathologic, phenotypic and cytogenetic analysis of 92 adult patients. *Leukemia*. 2007 Feb;21(2):340-50.
- Seok JH, Park J, Kim SK, Choi JE, Kim CC. Granulocytic sarcoma of the spine: MRI and clinical review. *AJR Am J Roentgenol*. 2010 Feb;194(2):485-9.
- Stolzel F, Zoepfel K, Röllig C, Radke J, Schetelig J, Platzbecker U et al. PET-CT scan for detection of extramedullary acute myeloid leukemia. In *ASH Annual Meeting Abstracts (2010)* p. 2156.
- Takeda M, Yamaguchi S, Eguchi K, Kajiume T, Nishimura S, Kobayashi M, Kurisu K. Spinal epidural granulocytic sarcoma in a child precedent to clinical manifestation of acute myeloid lymphoma: case report. *Neurol Med Chir (Tokyo)*. 2009 May;49(5):221-4.
- Xiao RZ, Long ZJ, Xiong MJ, Wang WW, Lin DJ. Diagnosis and treatment of a patient with isolated spinal granulocytic sarcoma: A case report. *Oncol Lett*. 2013;5(4):1229-1232.