

Sarcoma Mieloide, una entidad poco frecuente

Rodríguez-Bautista Eduardo, Méndez-González Aida, Martínez-Coronel Jorge.

Autor para correspondencia

Eduardo Rodríguez Bautista, Servicio de Medicina Interna. Hospital Regional Dr. Valentín Gómez Farías ISSSTE, Zapopan Jalisco, México.

Contacto al correo electrónico: robe4865@gmail.com.

Palabras clave: diagnóstico, leucemia mieloide aguda, sarcoma ganulocítico, sarcoma mieloide, tratamiento.
Keywords: Acute myeloid leukemia, diagnosis, Granulocytic sarcoma, Myeloid sarcoma, treatment.



Sarcoma Mieloide, una entidad poco frecuente

Rodríguez-Bautista E^a, Méndez-González A^a, Martínez-Coronel J^b

Resumen

El sarcoma mieloides (SM), también llamado leucemia mieloides aguda extramedular, tumor mieloides extramedular o sarcoma granulocítico, es una afección neoplásica caracterizada por la aparición de una o más masas tumorales, consistentes en células mieloides inmaduras en un sitio extramedular, se presenta comúnmente en la piel, hueso o ganglios linfáticos, aunque puede aparecer en cualquier parte del cuerpo.

Se presenta el caso de un paciente masculino de 39 años con manifestación clínica cutánea, diaforesis nocturna y fiebre intermitente.

El SM ocurre más frecuentemente en asociación con leucemia mieloides aguda (LMA), se presenta en 2.5 al 9.1% de los casos; cuando se detecta antes de los signos clínicos de leucemia y en asociación con una biopsia de médula ósea normal se describe como SM primario o aislado, esta rara patología tiene una incidencia de 2/1 000 000 en la población adulta, por lo que el diagnóstico clínico y patológico puede llegar a ser un reto.

Palabras clave: diagnóstico, Leucemia mieloides aguda, Sarcoma Granulocítico, Sarcoma mieloides, tratamiento.

Myeloid Sarcoma: an uncommon entity

Abstract

Myeloid Sarcoma (MS), also called Acute Extramedullary Myeloid Leukemia, Extramedullary Myeloid Tumor or Granulocytic Sarcoma, is a rare neoplastic condition characterized by the appearance of one or more tumor masses, consisting of immature myeloid cells in an extramedullary site, commonly arising in the skin, bone or lymph nodes, although it can appear anywhere in the body.

We present the case of a 39-year-old male patient with cutaneous clinical manifestation, nocturnal diaphoresis and intermittent fever.

MS occurs more frequently in association with Acute Myeloid Leukemia (AML), affecting 2.5 to 9.1% of these patients; When it is detected before the clinical signs of leukemia and in association with a normal bone marrow biopsy is described as primary or isolated MS, this rare pathology has an incidence of 2/1 000 000 in the adult population, thus, the clinical and pathological diagnosis can be a challenge.

Key words: Acute myeloid leukemia, diagnosis, Granulocytic sarcoma, Myeloid sarcoma, treatment

a. Servicio de Medicina Interna, Hospital Regional Dr. Valentín Gómez Farías, ISSSTE, Zapopan Jalisco, México.

b. Servicio de Hematología. Hospital Regional Dr. Valentín Gómez Farías, ISSSTE, Zapopan Jalisco, México

Autor para correspondencia

Eduardo Rodríguez Bautista, Servicio de Medicina Interna. Hospital Regional Dr. Valentín Gómez Farías ISSSTE, Zapopan Jalisco, México.

Contacto al correo electrónico: robe4865@gmail.com.

Introducción

El sarcoma mieloide, también llamado leucemia mieloide aguda extramedular, tumor mieloide extramedular o sarcoma granulocítico, es una afección neoplásica rara caracterizada por la aparición de una o más masas tumorales, consistentes en células mieloides inmaduras en un sitio extramedular, surge comúnmente en la piel, hueso o ganglios linfáticos, aunque puede aparecer en cualquier parte del cuerpo.¹

La enfermedad extramedular puede explicarse por la habilidad de los blastos de invadir tejidos adyacentes por interacción entre las metaloproteinasas de matriz tipo 9 (MMP-9) y las integrinas 2 en la superficie de los leucocitos, que es requerida para la migración e invasión de las células derivadas en la LMA. El papel de las metaloproteinasas en la invasión de tejidos extramedulares se reafirma por la elevada expresión de MMP-2, la metaloproteína de membrana tipo 1 y el inhibidor tisular de la metaloproteína-2 en la línea celular altamente invasiva.^{2,3}

El SM tiene una incidencia de 2/1 000 000 de casos en la población adulta y se presenta con mayor frecuencia asociado a LMA (2.5 al 9.1%); la presentación clínica depende de la ubicación del tumor, los síntomas generalmente ocurren como resultado de un efecto de masa o por la disfunción de un órgano infiltrado localmente. Cuando se detecta antes de los signos clínicos de leucemia y en conjunto con una biopsia de médula ósea normal se describe como SM primario o aislado. Esta presentación es más común en pacientes jóvenes, con un recuento de leucocitos más alto, y con una mayor proporción de LMA con diferenciación monocítica, en comparación con los pacientes con LMA sin sarcoma mieloide.⁴

Debido a que el conocimiento de esta patología se basa principalmente en los informes de casos clínicos y/o contribuciones técnicas, el diagnóstico clínico y patológico del SM puede llegar a ser un reto.^{4,5}

Presentación del caso

Se presenta el caso de un paciente masculino de 39 años que como antecedente de importancia refirió tabaquismo durante 21 años a razón de 10 cigarros por día, así como etilismo ocasional sin llegar a la embriaguez. Negó alergias, enfermedades crónico-degenerativas, procedimientos quirúrgicos y transfusionales, consumo de medicamentos y exposición a biomasa o mielotóxicos.

Refirió cuadro clínico de 3 meses de evolución caracterizado por lesiones en piel tipo maculo-papulares y algunos nódulos en tórax y abdomen, no confluentes, ocasionalmente pruriginosas, además de fiebre intermitente cuantificada de hasta 38.5°C y diaforesis nocturna (Figura 1).

Se realizó biopsia cutánea que reportó Neoplasia tipo Linfoma No Hodgkin de células grandes de núcleo hendido y no hendido de grado Intermedio de acuerdo con la clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS). La inmunohistoquímica reportó: CD3 (-), CD4 (+) 100%, CD20 (+) 20% y ki67 (+) en 95% de células, con lo que se realizó diagnóstico de Linfoma cutáneo, tipo micosis fungoide con alto índice de proliferación. Además, mediante tomografía por emisión de positrones (PET CT) se encontró una lesión a nivel de cuello con índice de captación (SUV) de



Figura 1. Lesiones en piel. Se observan lesiones dérmicas maculo-papulares y nodulares en región toracoabdominal.

4.2 en ganglios en segmento II y III de manera bilateral de hasta 17 mm y medula ósea con índice de captación máxima de 3.6.

En los estudios complementarios solo encontramos elevación de los niveles de proteína C reactiva (PCR) 40.4 mg/dl (< 5). Los valores restantes se reportaron normales.

Recibió 3 ciclos de esquema CHOEP (ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina, etopósido, y prednisona) en cada ciclo: 200 mg/m² SC en el primero y 100 mg/m² SC en 2do y 3er ciclo, el paciente presentó remisión parcial de las lesiones cutáneas, sin embargo en la evaluación mediante tomografía por emisión de positrones de control se encontró alta sospecha de actividad de linfoma en piel de tórax y médula ósea, así como persistencia de ganglios con índice de captación (SUV) max 3.4 en el nivel II bilateral de hasta 12 mm, por lo que se completaron 6 ciclos de misma quimioterapia (CHOEP).

Tres meses posteriores al tratamiento presentó de nueva cuenta lesiones dérmicas en la misma localización anatómica, por lo que se realizó biopsia de estas y se describió una población celular infiltrativa con el siguiente perfil antigénico: CD3+, CD20-, CD30-, CD45+ membranar y citoplasmático, Ki-67 (+) nuclear en el 100% de células tumorales y se realizó diagnóstico de Linfoma no Hodgkin/Leucemia difuso, diferenciado, de células precursoras de alto grado. Adicionalmente se realizó estudio citogenético cuyo resultado fue normal (46 XY) y biopsia de hueso y coagulo de médula ósea en la cual se reportó celularidad del 60% con componentes de todas las series hematopoyéticas con relación mieloide:eritroide de 3:1, así como infiltración focal por células pequeñas sugestivas de estirpe linfoide (Figura 2).

Debido a la diferencia en los diagnósticos previos se realizó revisión de los estudios antes realizados, tanto de biopsia de médula ósea como de bloques de piel y se integró el diagnóstico de Sarcoma Mieloide, dada su asociación con Leucemia Mieloide Aguda se inició tratamiento de inducción a la remisión con antraciclínico y citarabina en régimen de 3+7, doxorubicina a 50 mg/m² SC por 3 días, previa

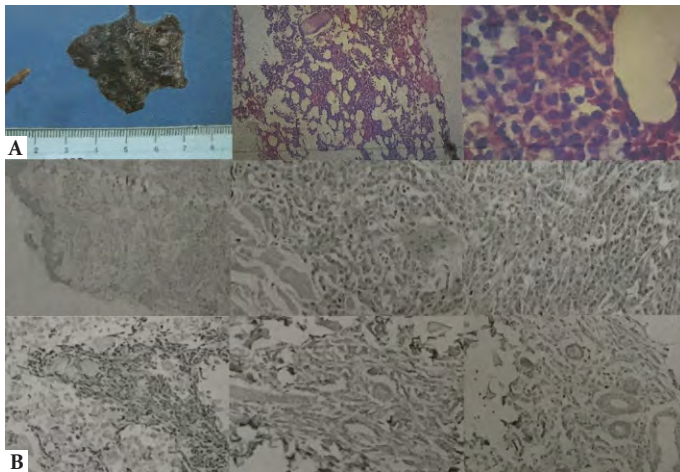


Figura 2. Biopsia de hueso. A. Se observa pieza de biopsia e inmunohistoquímica con infiltración de células hematopoyéticas. B. En columna superior se muestra tinción con hematoxilina-eosina y en columna inferior la tinción antigénica para Cd58, CD56 y Cd3, respectivamente.

aplicación de dexrazoxano y citarabina a 200 mg/m² SC/día por 7 días.

En el nadir del primer ciclo 3+7 de quimioterapia se observó remisión de las lesiones dérmicas y presentó cuadro de neumonía. Durante el nadir del segundo ciclo de quimioterapia, presentó cefalea intensa en región frontal, acompañado de náusea y diplopía, se realizó punción lumbar que reportó líquido cefalorraquídeo de aspecto turbio, en el citoquímico destacó la presencia de leucocitosis 1662/mm³, con deshidrogenasa láctica de 211 U/L, proteínas de 558.3 mg/dL, en el inmunofenotipo se encontró 97.1% de células malignas compatibles con promonocitos: CD4+, CD5-, CD8-, CD9+, CD16-, CD24-, CD34-, CD38+, CD45+, CD13+, CD14+, CD15-, CD33+, CD35-, CD36+, CD41-, CD64+.

Se administró triple quimioterapia intratecal y radioterapia (24 Gy en cráneo y 10 Gy en médula espinal) y se continuó con dosis altas de citarabina, al día +10 de éstas el paciente presentó dolor punzante y aumento del perímetro abdominal, por lo que se realizó ultrasonido que evidenció líquido libre en cavidad, mismo que se recolectó para su estudio. El citoquímico de líquido peritoneal reportó proteínas de 4.14 g/dl, deshidrogenasa láctica 8025 U/L, celularidad 5600 leucocitos/mm³ con 75% de células inmaduras.

Posterior a este cuadro el paciente evolucionó tórpidamente, con deterioro progresivo de sus condiciones generales, síndrome de falla medular, insuficiencia respiratoria tipo I y evento de paro cardiorrespiratorio sin respuesta a maniobras de reanimación básica ni avanzada.

Discusión

El conocimiento de esta patología se basa principalmente en los informes de casos clínicos y/o contribuciones técnicas por lo que el diagnóstico clínico y patológico del SM puede llegar a ser un reto. Cualquier infiltrado celular atípico, en cualquier sitio, en particular, pero no exclusivamente, donde haya un historial de neoplasia mielóide, debe hacernos sospechar de SM.

El diagnóstico se basa en una combinación de

características clínicas, radiográficas y estudios de patología del tejido. A nivel histológico típicamente se observa un infiltrado de células mieloides en diferentes estadios de maduración, exhibiendo cualquier línea ya sea granulocítica o monocítica, similar a la observada en la LMA.^{4,5}

La inmunohistoquímica y el Inmunofenotipo son cruciales para un diagnóstico preciso. De acuerdo a la clasificación de la OMS 2008, las tinciones deben incluir esterasa de cloracetato, mieloperoxidasa y esterasa inespecífica. Respecto al inmunofenotipo, generalmente se encuentra positividad para: CD68/KP1, MPO, CD 117, CD 99, CD68/PG-M1, lisozima, CD34, TdT, CD56, CD61, CD30, Glicoforina y CD4.

Los marcadores CD13, CD33, CD117 y MPO son los más comunes en el análisis citométrico en tumores con diferenciación mielóide y CD14, CD163 y CD11c en tumores con diferenciación monoblástica.

Los marcadores de linaje B y T en particular CD20, CD45RO, CD791 y CD3 deben agregarse al panel para excluir otros diagnósticos. El análisis citogenético usualmente se realiza en médula ósea o sangre periférica reportando anormalidades citogenéticas en aproximadamente 50% de los casos, de los cuales en hasta el 35% de los casos se encuentra una translocación del cromosoma 8t(8;21).⁶

No hay datos consensuados sobre la estrategia de manejo del sarcoma mielóide; la mayoría de lo publicado deriva de estudios retrospectivos de series pequeñas y casos clínicos. El tratamiento depende de la localización del tumor y del momento de su aparición. Los tratamientos locales en los sarcomas aislados parecen insuficientes, ya que en ausencia de tratamiento sistémico estos progresan hacia leucemia aguda en 88-100% de los casos, en comparación a un 42% cuando se administra un tratamiento sistémico, además el tratamiento multimodal muestra una mayor supervivencia global y periodo libre de progresión.⁷

En el tratamiento de inducción a la remisión se utilizan esquemas similares a los utilizados en la leucemia mielóide aguda incluyendo esquemas de idarubicina y citarabina; fludarabina, citarabina, idarubicina y G-CSF (FLAG); ciclofosfamida, citarabina, topotecán y G-CSF (CAT-G); y daunorubicina y citarabina, induciendo remisión completa hasta en el 65% de los pacientes y logrando una sobrevida de 40 meses.⁸

Aunque la radioterapia es efectiva por la alta radiosensibilidad del SM, su eficacia aunada a la quimioterapia es desconocida, algunos estudios reportan un incremento en la supervivencia, sin afectar este indicador a nivel global, así pues, su lugar en la estrategia terapéutica está poco definido. Se ha considerado su uso como tratamiento de consolidación en el sarcoma mielóide aislado, principalmente porque la dosis efectiva es baja, sin probar su superioridad a los esquemas de quimioterapia agresiva sola; por lo que se considera su uso cuando la respuesta a la quimioterapia es inadecuada, cuando existe recurrencia después de trasplante de progenitores hematopoyéticos o cuando se necesita un alivio rápido de síntomas por compresión a una estructura vital. Un régimen de dosis baja de radioterapia de 24 Gy en 12 fracciones puede usarse en mayoría de los pacientes.^{7,8,9}

El reciente desarrollo en el análisis molecular ha proporcionado oportunidades para terapias dirigidas, aunque la infrecuencia de la enfermedad y el limitado acceso a los análisis citogenéticos no han permitido el desarrollo de ensayos clínicos. Se han descrito casos en los que se ha utilizado anticuerpos monoclonales humanizados anti CD33, así como el uso de inhibidores de tirosina-kinasa en pacientes con mutaciones de BCR-ABL1, FLT3-ITD y FLP1L1-PDGFRα con resultados prometedores como lo son una remisión de la enfermedad más prolongada así como una respuesta molecular.⁴

El diagnóstico oportuno y el tratamiento sistémico inmediato son esenciales para alcanzar una respuesta óptima, ya que es conocido que el sarcoma mielóide aislado sin tratamiento sistémico casi siempre progresa a LMA (71-100%), asociando el tratamiento sistémico con una mayor sobrevida libre de enfermedad (12 meses), comparada con radioterapia (6 meses) y cirugía (3 meses).¹⁰

Debido a la baja incidencia de la enfermedad no hay

estudios a gran escala que analicen los factores pronósticos en estos pacientes, sin embargo, algunas publicaciones han demostrado que el SM solitario con anomalías en el cromosoma 8 tiene un peor pronóstico y requieren un tratamiento de quimioterapia más intensivo. Así mismo, existe una diferencia significativa en cuanto al pronóstico entre los pacientes que se presentan con SM aislado en comparación con los pacientes con SM y LMA concomitante o en aquellos que presentan recidiva de LMA.

Conclusiones

El sarcoma mielóide es una patología rara cuyo conocimiento se basa en gran medida en los informes de casos, lo que hace que el diagnóstico clínico y patológico represente un verdadero reto, por lo que esta condición debe ser considerada dentro del diagnóstico diferencial en el contexto de la presencia de un infiltrado celular atípico en cualquier sitio.

Referencias bibliográficas

1. Cristina Campidelli, Claudio Agostinelli, Richard Stitson and Stefano A. Pileri. Myeloid Sarcoma: Extramedullary Manifestation of Myeloid Disorders. *Am J Clin Pathol.* 2009;132(3):426-437
2. Stefanidakis M, Karjalainen K, et al. Role of leukemia cell invadosome in extramedullary infiltration. *Blood.* 2009; 114:3008-3017
3. Avni B, Koren-Michowitz M. Myeloid sarcoma: current approach and therapeutic options. *Therapeutic Advances in Hematology.* 2001 Oct; 2(5)
4. Almond LM, Charalampakis M, Ford SJ, Gourevich D, Desai A. Myeloid Sarcoma: Presentation, Diagnosis and Treatment. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk.* 2017;17(5):263-267
5. Pileri SA, Ascani S, et al. Myeloid sarcoma: clinicopathologic, phenotypic and cytogenetic analysis of 92 adult patients. *Leukemia.* 2007;21(2):340-350
6. Batia Avni and Maya Koren-Michowitz. Myeloid sarcoma: current approach and therapeutic options. *Ther Adv Hematol.* 2011; 2(5):309-316.
7. Yossi S, de Talhouet S, et al. Radiotherapy of chloroma or granulocytic sarcoma: A literature review. *Cancer Radiother.* 2016; 21(1):60-5
8. Bakst RL, Tallman MS, Douer D, Yahalom J. How I treat extramedullary acute myeloid leukemia. *Blood.* 2011; 118:3785-3793.
9. Lan T.Y., Lin D.T., Tien H.F., Yang R.S., Chen C.Y., Wu K. Prognostic Factors of Treatment Outcomes in Patients with Granulocytic Sarcoma. *Acta Hematol.* 2009; 122:238-46
10. Yamauchi K. YM. Comparison in Treatments of Nonleukemic Granulocytic Sarcoma. Report of Two Cases and a Review of 72 Cases in the Literature. *Cancer.* 2002;94(6):1739-46