

Sarcoma Mieloide de Intestino en pediatría: Reporte de un caso y revisión de la literatura

Ferraro C., Rohr R., Morán L.,
Soria M., Gutiérrez M., Prada S.,
Rivas Pereira F., Aversa L.

Unidad de Hematología. Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez, Buenos Aires

e-mail: crislucianaferraro@hotmail.com



ARTÍCULO
ORIGINAL

Fecha de recepción: 06/11/2012
Fecha de aprobación: 26/11/2012

HEMATOLOGIA, Vol. 16 N° 3: 162-165
Septiembre-Diciembre, 2012

RESUMEN

El sarcoma mieloide (SM) aislado es una forma de leucemia mieloide aguda (LMA), también conocido como tumor mieloide extramedular o cloroma. Situado generalmente en hueso la presentación en otros sitios del cuerpo es rara. La mayoría de los pacientes desarrollan posteriormente LMA en un corto período. Se informa de un paciente masculino de 15 años de edad con síntomas de obstrucción intestinal y masa abdominal. Se realiza biopsia de la misma con anatomía patológica e inmunohistoquímica que diagnosticó SM, sin embargo la prueba de sangre y la infiltración de la médula ósea no mostró evidencia de LMA. Se comienza tratamiento según protocolo GATLA 8-LMA-2007. El diagnóstico preciso de SM es necesario para determinar el pronóstico y comenzar quimioterapia precoz para disminuir el riesgo de leucemización.

Palabras claves: sarcoma mieloide, leucemia mieloide aguda, pediatría

ABSTRACT

The isolated myeloid sarcoma (MS) is a form of the Acute Myeloid Leukemia (AML), also known as extramedullary myeloid tumor or 'cloroma'. It usually appears in the bone and it is not generally found in other parts of the body. Most patients usually develop AML soon after having acquired this tumor. A 15-year-old male patient shows symptoms of intestinal obstruction and presents an abdominal mass. A biopsy is performed and both the pathology and immunohistochemistry diagnose MS. Nevertheless, neither the blood analysis nor the bone-marrow test reveal any traces of AML. Treatment is started following the GATLA 8-LMA-07 protocol.

Accurately diagnosing MS is the necessary prerequisite to both determine what the prognosis will be and to be able to start chemotherapy as soon as possible with a view to reducing the leukaemic risk."

Key words: myeloid sarcoma, acute myeloid leukemia, pediatric

INTRODUCCIÓN

El sarcoma mieloide (SM) es una neoplasia maligna, variante de la Leucemia Mieloide Aguda (LMA), también llamado tumor mieloide extramedular, sarcoma granulocítico o cloroma. Es un tumor sólido maligno compuesto por mielocitos o granulocitos inmaduros, extramedular, localizado con mayor frecuencia en región subperióstica de los huesos, siendo infrecuente en otras localizaciones ⁽¹⁾.

Se presenta un caso de un SM extramedular de localización primaria gastrointestinal (intestino delgado), sin compromiso medular u otra localización extramedular.

CASO CLÍNICO

Paciente masculino de 15 años de edad, previamente sano que ingresó a nuestra Unidad en el mes de julio de 2012. Los antecedentes patológicos se refieren a dos meses anteriores con vómitos intermitentes, dolor abdominal difuso, astenia y pérdida

de peso. Consulta en reiteradas oportunidades indicándose tratamiento sintomático. Con progresión de los síntomas (franca emésis, dolor abdominal), deshidratación y presencia de masa abdominal se interna en el Servicio de Cirugía del hospital.

Presentó obstrucción intestinal, realizándose Video Endoscopia Alta que evidencia dilatación de bulbo y segunda porción de duodeno con compresión extrínseca sobre la cara posterior del mismo. Se realizó TAC de abdomen y pelvis con doble (Fig. 1) contraste evidenciándose distensión y masa ocupante pelvimesentérica con densidad de partes blandas que obstruye la segunda porción del duodeno y desplaza campo aortomesentérico.

Se realizó laparotomía exploradora visualizándose macroscópicamente masa de consistencia dura, blanco-nacarada, dispuesta en forma circunferencial ocluyendo la luz de la segunda porción del duodeno; por ser irreseccable se toma biopsia de la misma. Se realiza yeyunostomía para alimentación y se coloca sonda transpilórica.

El informe anatomopatológico de la biopsia informó: fragmento tisular de duodeno (músculo, serosa) con infiltración neoplásica constituida por proliferación difusa monomorfa de células redondas de pequeño tamaño con núcleos redondos, lobulados y monocitoides, con cromatina fina, nucléolos y amplio citoplasma pálido y eosinófilo. Alto índice mitótico, Ki 67 mayor al 50%, ACL (-), CD 117 (+) focal, CD 34 (+) focal, mieloperoxidasa (+) intensa y difusa, S100, citoqueratina, actina muscular específica y lisa, miogenina, CD 3 y CD 20 negativos. Se diagnostica Sarcoma Granulocítico intestinal. No presenta compromiso de médula ósea, Sistema Nervioso Central u otra localización extramedular.

Inicia tratamiento quimioterápico según protocolo GATLA 8-LMA-2007. Realizó inducción con esquema AIE (Citarabina, Idarrubicina, Etopósido). Evaluación tomográfica con buena respuesta a esta fase (disminución de la masa mayor al 75% Fig. 2). Luego recibió fase HAM (altas dosis de Citarabina, Mitoxantrona). La nueva valoración tomográfica no evidencia tumor por lo que se considera en remisión completa. Continúa con la fase de Consolidación AI/haM (Citarabina, Idarrubicina/Citarabina, Mitoxantrona). Actualmente se encuentra en fase de mantenimiento según protocolo.

DISCUSIÓN

El Sarcoma Mieloide (SM) es un tumor sólido maligno extramedular, compuesto por células mieloides inmaduras (blastos) de localización única o

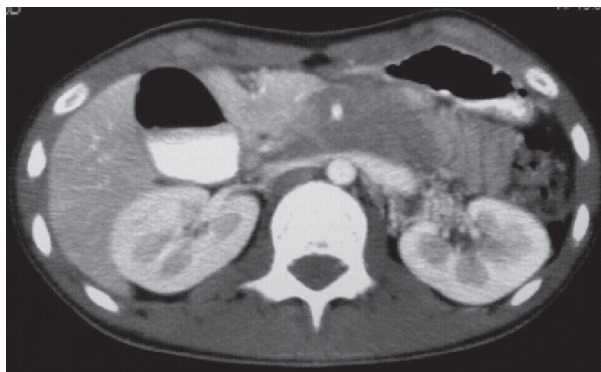


Fig. 1.- Imagen al diagnóstico.

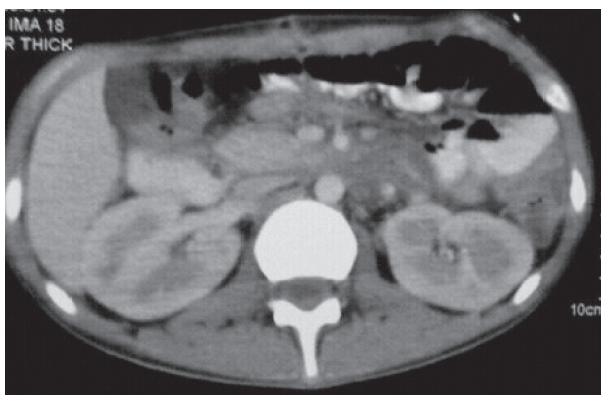


Fig. 2.- Evaluación post ciclo AIE

múltiple. Fue descrito por primera vez por Burns en 1811¹; King, en 1853, lo denomina "cloroma", describe que estos tumores presentan una coloración verdosa que se desvanece ante la exposición al aire, debiéndose esto a la presencia de la mieloperoxidasa (MPO) en las células del tejido tumoral^{2,3}. En 1902 Dock y Warthin relacionan por primera vez los cloromas con Leucemia Aguda^{2,8}. El término "sarcoma granulocítico" fue sugerido por primera vez por Rappaport en 1966⁴ y en el 2002 la Organización Mundial de la Salud adopta el uso del término "sarcoma mieloides" para su clasificación⁵.

La incidencia del SM es de 2.5-2.9% en LMA, puede preceder en meses o años, ocurrir simultáneamente (3-10%)^{6,13} o ser el primer signo de recaída de LMA. También se ha informado como expresión o inminente evolución a crisis blástica de leucemia mieloides crónica (4.5%), síndromes mielodisplásicos o mielofibrosis⁸. Ocasionalmente, como en nuestro paciente, puede ser la única manifestación de LMA, haciendo esto más dificultoso

el diagnóstico y asumiéndose inicialmente en el 47-56% como otros tumores malignos más frecuentes en la edad pediátrica^{2, 5, 15, 16}.

La forma aislada sin compromiso de médula ósea, se presenta en un amplio rango etario con casos reportados desde los 16 años hasta los 77 años¹⁴. En pediatría con una leve prevalencia en varones¹⁴, suele localizarse en: piel, ganglios linfáticos, columna vertebral, hueso y región periorbitaria. Es menos frecuentemente la localización gastrointestinal (7-11%), siendo el compromiso de intestino delgado el más común, seguido por estómago, colon, recto y mesenterio^{7, 8, 14, 15, 16}. También se han observado en casos aislados en otras localizaciones^{1, 13}.

Las manifestaciones abdominales suelen presentarse como dolor abdominal agudo vago o intermitente, con o sin vómitos; pudiendo ocasionar obstrucción completa o parcial del intestino, anorexia, ictericia y diarrea crónica. Raramente se presentan con perforación de víscera hueca o sangrado intestinal⁹.

Los principales diagnósticos diferenciales de la localización abdominal en pediatría son: Linfoma de Hodgkin, Linfoma No Hodgkin (Burkitt y de células grandes)², Neuroblastoma, Meduloblastoma, Sarcoma de Ewing y/o Rabdomioma⁹.

La morfología del SM se asocia a la clasificación FAB M2, M4 y M5^{2, 12, 13}; la histología revela células ovaladas de tamaño intermedio con citoplasma leve a moderadamente basófilo cromatina fina y nucleólos (Fig. 3). Se observan mieloblastos y promielocitos; en ocasiones eosinófilos y neutrófilos. Si la presentación del SM es aislada debe tomarse muestra de médula ósea para evaluar la ausencia de compromiso leucémico, ya que en más de la mitad de los casos desarrollan LMA durante la evolución en una media de 5-7 meses en la mayoría de los casos^{2, 7, 8, 10}.

Neiman y col. Clasifica a los SM, basado en la histoquímica con tinción de Hematoxilina-Eosina y PAS en bien diferenciados: aquellos con presencia de blastos y células con diferenciación mieloide, granulocitos maduros y eosinófilos; pobremente diferenciado: con aislados eosinófilos; y blástico: mieloblastos sin evidencia de maduración.

El diagnóstico definitivo de SM requiere técnica de inmunohistoquímica positiva para MPO o clo-roacetato esterasa (CAE) o lisozima, siendo esta última la más útil en el caso de CAE negativo (Fig. 3)⁸. Debe presentar uno de los siguientes antígenos de asociación mieloide positivo: CD68 (antígeno lisosómico asociado), MPO, CD43, CD45, CD117 (Ckit), CD99, CD33, CD34, CD13; y ser negativo para los linajes linfoides (CD3 para las células T, CD20 por las células B y CD43 para linfoma no Hodgkin)^{2, 6, 8, 10}.

La positividad para marcadores como CD56 (células NK), CD2, CD4, and CD7 ha sido asociada con peor pronóstico^{2, 15}.

Varios reordenamientos cromosómicos se asociaron con SM, especialmente la t(8;21) [q22;q22] (la más frecuente) y la inv(16) [p13;q22]^{10, 11}. Ambos de la familia CBF, relacionados con altas tasas de remisión completa a largo plazo en la LMA^{8, 9}. La inv(16) es más frecuente en los SM de localización abdominal (17/20 casos)¹⁴. También se han reportado en SM sin LMA la t(9;11) [p21;q23] y esporádicamente anomalías del 11q (13), t(8;17) t(6;17), t(8;16), del (16q), + 8, +4, +22⁽²⁾.

El desarrollo posterior de LMA empeora el pronóstico de los SM, presentando aquellos que comprometeron médula ósea una media de supervivencia de 6 a 14 meses y una supervivencia global a dos años del 24%^{2, 12}.

En cuanto al tratamiento del SM, la radioterapia o la cirugía no demostraron eficacia frente al uso de quimioterapia, mostrando esta última una mayor supervivencia libre de evento y supervivencia global^{2, 13}. La

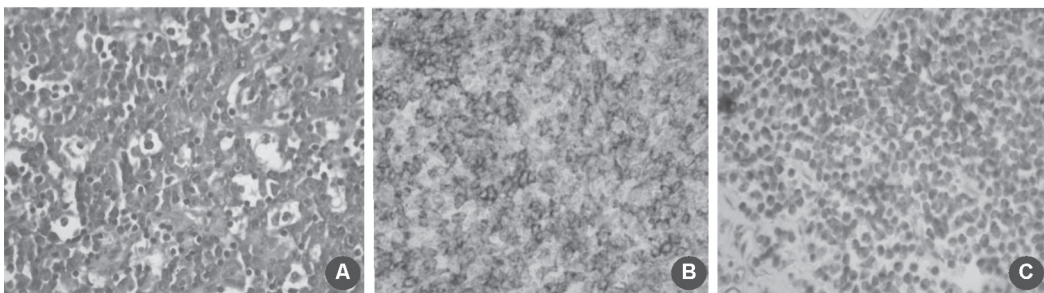


Fig. 3.— A: Tinción con hematoxilina y eosina que muestra infiltración de células neoplásicas mieloides (A magnificación, en $\times 400$); B reacción positiva de las células mieloides a los anticuerpos mieloperoxidasa (B, magnificación en $\times 400$); C Reacción positiva de las células mieloides a la Lisozima.

quimioterapia debe iniciarse aún en los casos de SM sin compromiso de médula ósea². A pesar del tratamiento con protocolos agresivos y específicos para LMA; 33-47% progresa a LMA abierta^{2,15}.

En nuestro paciente se realizó el protocolo GAT-LA 8-LMA 2007 para grupo de bajo riesgo.

CONCLUSIÓN

La afectación gastrointestinal del SM, con mayor frecuencia en intestino delgado, es una presentación infrecuente de esta entidad. Debido a su amplio espectro de manifestaciones clínicas es difícil la sospecha diagnóstica, especialmente al no presentar compromiso hematológico asociado. Por el riesgo de complicaciones severas (perforación, hemorragia, necrosis y obstrucción intestinal) y por tratarse de un tumor precursor de LMA; debe ser sospechado entre los diagnósticos diferenciales de tumores abdominales en pediatría.

El tratamiento debe tener en cuenta la alta incidencia de compromiso medular de dicha patología para poder mejorar la sobrevida libre de enfermedad y global de los pacientes.

BIBLIOGRAFÍA

1. Burns A. Observation of Surgical Anatomy, Head and Neck. Thomas Royce and Co., **Edinburgh**. 1811; 364-366.
2. Byrd JC, Edenfield WJ, Shields DJ, Dawson NA. Extramedullary myeloid cell tumors in acute nonlymphocytic leukemia: a clinical review. **J Clin Oncol**. 1995; 13: 1800-16.
3. King A. A case of chloroma. **Monthly J Med**. 1853; 17: 97.
4. Rappaport H. Tumours of the hematopoietic system. In: Atlas of Tumor Pathology, Section III, Fascicle 8. Armed Forces Institute of Pathology, Washington, DC. 1966; 241-243.
5. Brunning RD, Matutes E, Flandrin G, et al. Acute myeloid leukaemia not otherwise categorized. In: Pathology and Genetics of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Jaffe ES, Harris NL, Stein H, Vardiman JW, Eds. IARC, Lyon. 2001; 104-105.
6. Swerlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H, Thiele J, Vardiman JW. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. fourth. Lyon, France: IARC press. 2008.
7. Li XP, Liu WF, Ji SR, Wu SH, Sun JJ, Fan YZ. Isolated pancreatic granulocytic sarcoma: a case report and review of the literature. **World J. Gastroenterol**. 2011; 17 (4): 540-2.
8. Neiman RS, Barcos M, Berard C, Bonner H, Mann R, Rydell RE, Bennet JM. Granulocytic sarcoma: a clinicopathologic study of 61 biopsied cases. **Cancer**. 1981; 48: 1426-37.
9. Kini S, Amarapurkar A, Balasubramanian M. Small Intestinal Obstruction with Intussusception due to Acute Myeloid Leukemia: A Case Report. Case reports in gastrointestinal **Medicine**. 2012; ID: 425358.
10. Rong Y, Wang D, Lou W, Kuang T, Jin D. Granulocytic sarcoma of the pancreas: a case report and review of the literatures. **BMC Gastroenterol**. 2010; 10: 80.
11. Martinelli G, Ottaviani E, Testoni N, Visani G, Pagliani G, Tura S: Molecular analysis of granulocytic sarcoma: a single center experience. **Haematologica**. 1999; 84: 380-382.
12. Schwyzer R, Sherman GG, Cohn RJ, Poole JE, Willem P: Granulocytic sarcoma in children with acute myeloblastic leukemia. **Med Pediatr Oncol**. 1998; 31: 144-149.
13. Paydas S, Zorludemir S, Ergin M. Granulocytic sarcoma: 32 cases and review of the literature. **Leuk Lymphoma**. 2006; 47: 2527-2541.
14. Zhang X, Zhang R, Li . Granulocytic sarcoma of abdomen in acute myeloid leukemia patient with inv(16) and t(6;17) abnormal chromosome: Case report and review of literature. **Leukemia Research** 34. 2010; 958-961.
15. Kitagawa Y, Sameshima Y, Shiozaki H, Ogawa S, Masuda A, Mori A, Teramura M, Masuda M, Kameoka S, Motoji T. Isolated granulocytic sarcoma of the small intestine successfully treated with chemotherapy and bone marrow transplantation. **Int J Hematol**. 2008; 87: 410-413.
16. Meis JM, Butler JJ, Osborne BM, et al.: Granulocytic sarcoma in nonleukemic patients. **Cancer** 1986; 58: 2697-2709.