

Sarcoma granulocítico recurrente, como forma de presentación de recaídas recurrentes extramedulares de leucemia mieloblástica aguda (LMA)

Reunión Anátomo-Clínica, 7 de septiembre de 2011, Servicio de Hematología del Hospital Británico de Buenos Aires.

Sebastián Prieto¹, Eduardo Bullorsky¹

Presentación

Paciente de 32 años (2006), que consulta al servicio de guardia del Hospital Británico de Buenos Aires por bicitopenia y fiebre, refiriendo como síntomas odinofagia y astenia progresiva. Laboratorio: Hto: 26%, GB: 31000/mm³, Pla: 80000/mm³. Frotis SP: Se observan **blastos leucémicos de aspecto monocitoide** que corresponden a un 90% del total de glóbulos blancos.

Se realiza punción de médula ósea (PAMO) y se envían muestras para citometría de flujo y citogenético.

Medulograma: médula ósea hiper celular, de aspecto monomorfo, con infiltración del 80% por blastos leucémicos de aspecto monocitoide que corresponden a más del 80% del total celular nucleado.

Citometría de flujo MO: Se observa una población de monoblastos (80%) CD34+, CD33++, CD4+, CD117+, CD11b, CD13+, CD14+, CD15+, CD64±, CD11c±, MPO Neg. **Citogenético MO:** 46;XX (10%); 46;XX, del 11q23 (80%); 49;XX, +6, +8, +19 (2), del 11q23.

Diagnóstico: LMA M5 (monoblástica). Se decide realizar tratamiento quimioterápico y la paciente consiente la conducta terapéutica, firmando consentimiento informado. Se realiza Inducción con esquema 7+3 (idarubicina+ Ara-C); **1ª consolidación:** esquema 7+3 (idarubicina+ Ara-C); **2ª consolidación:** esquema HiDAC, 6+2 (idarubicina+ Ara-C altas dosis). Se realizó PAMO día +24 posinducción alcanzán-

dose remisión hematológica (<5% de blastos). Presentó como interurrencias neutropenia febril luego de la inducción y de cada una de las consolidaciones, sin rescate bacteriológico en ningún caso. Fue tratada con ATB para neutropenia febril, con buena respuesta clínica. Recibió G-CSF 300 µg/día, durante todos los episodios de neutropenia febril. MO luego de las consolidaciones: médula ósea globalmente hipocelular, donde se observa ≈8% de blastos.

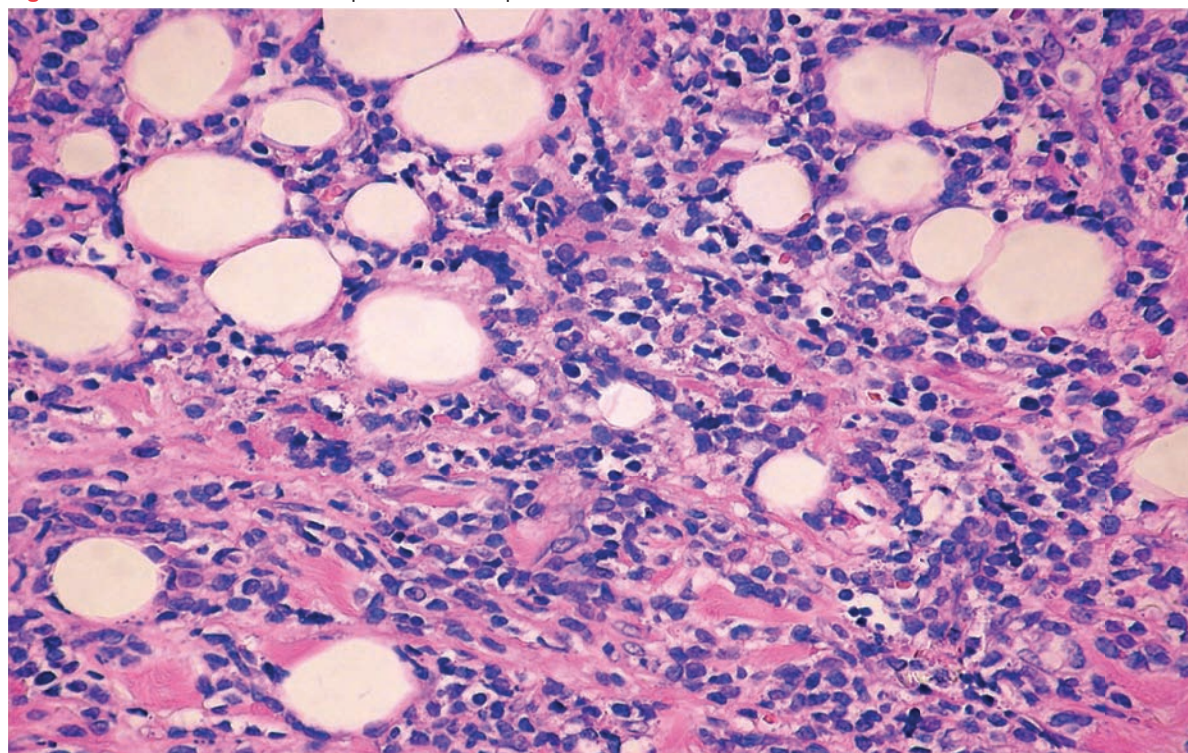
Se realizan estudios de histocompatibilidad (HLA) con la hermana, que resultó ser HLA idéntica. Con la posibilidad de realizar un trasplante alogénico de médula ósea (TMO) relacionado, se hace estudio pre-TMO y se establece que la paciente se encuentra en buenas condiciones médicas para someterse a un TMO relacionado. Los estudios realizados a la donante determinan que esta se encuentra en óptimas condiciones médicas para realizar el procedimiento de movilización y recolección de células madres en sangre periférica, estimulada y movilizada con G-CSF (filgrastim). Se realizó TMO a 4,5 meses del diagnóstico de leucemia mieloblástica aguda. Fecha: 3/10/ 2006. Se obtuvo con la movilización con G-CSF 600 µg/día por vía SC por 5 días de un recuento de células CD34+ de 15,5 × 10⁶ / kg. Presentó *engraftment* al día +12 post-TMO.

Recibió como régimen condicionante pre-TMO: esquema Bu-Cy (busulfán 4 mg/kg/día × 4 días, vía oral; ciclofosfamida 60 mg/kg/día IV por 2 días). Esquema

Servicio de Hematología, Hospital Británico de Buenos Aires. CABA, Argentina.

Correspondencia: psebastianprieto@yahoo.com.ar

Figura 1. Infiltración de la subserosa por blastos de aspecto monocítico.

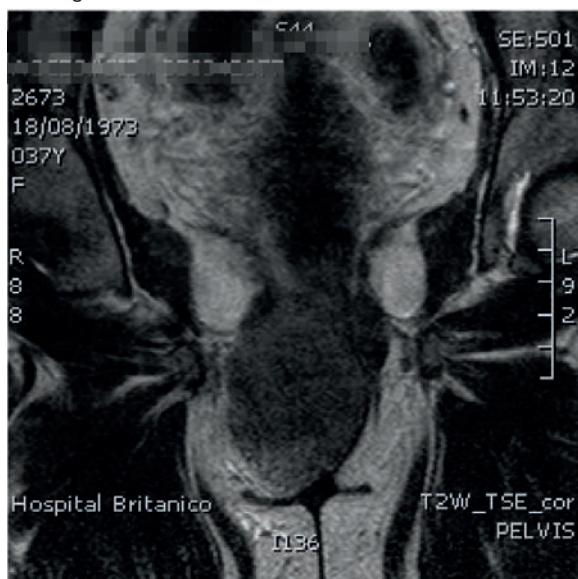


utilizado como profilaxis de enfermedad injerto vs huésped (GVHD): ciclosporina + metotrexato + metprednisona; como complicaciones post-TMO presentó episodio de neutropenia febril, sin rescate bacteriológico. Posteriormente desarrolló úlcera esofágica por CMV, tratada con ganciclovir con buena evolución posterior y sin repetirse. No presentó enfermedad de injerto versus huésped agudo (aGVHD) durante la internación ni al egreso. Desarrolló GVHD crónico de forma leve/moderada, con compromiso cutáneo, mucosa bucal en forma de liquen plano; vaginal (estrechez vaginal residual), pérdida de peso y atrofia de masas musculares. Tratamiento del GVHD crónico: corticoides a dosis reducidas, con una evolución alejada del GVHD crónico sin mayores complicaciones.

Consultó a los 42 meses post-TMO (febrero 2010) por presentar distensión abdominal marcada, con dolor abdominal y edema de miembros inferiores. Refería haber aumentado de peso progresivamente en el último mes (más de 5 kg), con GVHD crónico controlado. Se internó para evaluación de síndrome ascítico-edematoso. Se realiza abdominocentesis diagnóstica y evacuadora. Líquido ascítico: marcado incremento de células de aspecto monoblástico, que por citometría de flujo de la muestra se determina que presenta blastos, recaída de LMA en cavidad peritoneal (**1ª recaída de LMA**).

A los 12 días de esta internación la paciente presentó cuadro de abdomen agudo, con peritonismo. Requirió intervención quirúrgica observándose las paredes del íleon perforadas en múltiples sitios, con presencia de

Figura 2. Tumoración vulvar y vaginal, con compresión extrínseca de la vagina del lado derecho.



una tumoración en el mesenterio del mismo. Se realiza ileostomía, con resección del íleon terminal. Informe anatómo-patológico: infiltración de la subserosa por blastos de aspecto monocítico (**Figura 1**). El material remitido como tumoración mesentérica fue informado como sarcoma granulocítico (mieloide). Diagnóstico: Compromiso peritoneal, mesentérico e intestinal (íleon) por leucemia mieloblástica aguda (sarcoma granulocítico de intestino delgado).

La paciente recibió nuevamente quimioterapia en-

dovenosa con esquema 7+3 estándar (idarubicina + Ara-C). Presentó muy mala evolución desde el punto de vista quirúrgico, con múltiples intervenciones quirúrgicas por fistulas enterocutáneas y entero-vaginal, colecciones, diarrea, agravadas por desnutrición debida a síndrome de intestino corto.

Se realizó nuevamente PAMO, con citometría de flujo y estudio VNTR-PCR (*variable number tandem repeats*) de médula ósea: no se identificó por ninguno de estos métodos evidencia de compromiso medular por LMA. El estudio VNTR-PCR nuevamente evidenció que el **100% de las células de la médula ósea eran originadas de la donante**. La paciente rechaza ulteriores ciclos de quimioterapia. En una internación posterior presenta diarrea por ileostomía, con insuficiencia renal aguda, que mejoró con reposición hídrica y antibióticos. Posteriormente fue derivada a la Fundación Favaloro para cirugía reconstrucción intestinal y refuncionalización. Luego de la cirugía de reconstrucción y refuncionalización entérica, evoluciona favorablemente, con ganancia de peso y con un buen *performance status* (alimentación normal; calidad de vida normal; realiza deportes).

En abril de 2011 (4,5 años post-TMO) consulta por presentar tumoración vulvar y vaginal, con compresión extrínseca de la vagina del lado derecho (**Figura 2**). Dicha tumoración medía 10 × 8 cm, de características y consistencia duro-pétreas, que ocasiona molestias a la palpación externa e interna. Biopsia transcutánea de la lesión perineal-pelviana, con la que se diagnostica: sarcoma granulocítico (mieloide). Se realizó nuevamente PAMO, citometría y VNTR-PCR de médula ósea: no se identificó por ninguno de estos métodos evidencia de compromiso medular-sistémico por LMA. El estudio VNTR-PCR evidenció nuevamente que el 100% de las células de médula ósea eran de la donante (100% *engraftment*). Se interpreta el cuadro clínico como: recaída pelviana extramieloide de LMA, sin compromiso sistémico (**2ª recaída extramedular**).

Recibió como tratamiento radioterapia local: 3500 cGy (dosis total), con rápida respuesta a la radioterapia con desaparición completa de la masa tumoral vulvar y adenopatías inguinales.

A 1,5 meses posradioterapia vulvo-vaginal, presenta lesión cutánea dorsal de la que se toma biopsia excisional y se informa: Infiltración dérmica e hipodérmica por células de aspecto blástico. Se confirma con inmunomarcación el diagnóstico de sarcoma granulocítico en piel, sin compromiso de la médula ósea (**3ª recaída**). La paciente acepta ser tratada nuevamente con quimioterapia sistémica. Recibe tratamiento quimioterápico con esquema 7+3 estándar (idarubicina + Ara-C) en forma ambulatoria.

Diagnóstico final: sarcoma granulocítico (peritoneo, intestino, vulva y piel) como manifestación de recaída

das recurrentes extramedulares, en contexto de leucemia mieloblástica aguda (FAB M5 o monocítica).

Discusión

El sarcoma granulocítico es una proliferación de blastos leucémicos de estirpe mieloide fuera de la médula ósea, que conforma habitualmente una lesión tumoral que destruye y reemplaza la arquitectura normal del tejido en el cual se lo encuentra.¹ La primera descripción se realizó en Inglaterra, en 1811, y se le dio el nombre de *cloroma* por el color marrón verdoso que presentaba luego de la coloración con mieloperoxidasa;² posteriormente se hacen más descripciones,³ hasta que Rappaport le dio el nombre de *sarcoma granulocítico*.⁴ La edad promedio de presentación es 45-55 años; la relación hombre:mujer, 1,5-2:1; y tiempo medio para desarrollo de LMA como forma de diseminación, 5-10 meses.

Con respecto a la presentación inicial, se caracteriza por ser *de novo* en el 27%; concomitante con LMA, SMPC o SMD en el 35%; con antecedentes previos de LMA, SMD, SMPC en el 38%; y, finalmente, puede ser la manifestación inicial de la recaída (como en nuestro caso).

Como marcadores inmunohistoquímicos característicos encontramos el CD56+ (*neural adhesion molecule*): se relaciona con la diferenciación monocítica en MO, el compromiso extramedular, las recaídas y el compromiso de SNC. Expresión en subtipos FAB M4-5, CD34: es infrecuente en sarcoma mieloide (38%) y es más frecuente en LMC y SMD que en LMA. HLA-DR +: en la totalidad de los casos, y en la mayoría de los casos CD117+, CD38+, CD43+, CD64+^{5,6}.

Tratamiento (no hay guías terapéuticas): la decisión terapéutica es compleja y depende del tipo y la localización anatómica (quirúrgica, radioterapia, quimioterapia sistémica). Se pueden emplear varias modalidades de cirugía, radioterapia y quimioterapia, en forma individual o en combinación, dependiendo de las variables antes nombradas.⁷ La mejor de estas opciones es el tratamiento combinado, en los casos donde, en base a la localización, *performance status*, compromiso anatómico y edad del paciente, se pudiese realizar.⁸

La otra modalidad terapéutica es el TMO, que proporciona los mejores resultados, haciéndose posteriormente el tratamiento de quimioterapia, combinado o no con radioterapia.

En resumen, podemos decir que el sarcoma granulocítico-mieloide *de novo* es de rara presentación y que su diagnóstico es dificultoso y habitualmente tardío;⁹ para llegar a él es de crucial importancia la inmunotipificación por histoquímica, la inmunomarcación y la citometría de flujo. Siempre debe establecerse el compromiso sistémico¹⁰ (siempre y en cada una de las recaídas), con evaluación de la médula ósea, así como la necesidad

de hacer un tratamiento combinado e intensivo¹¹ cuando las condiciones del individuo lo permitan y, en condiciones óptimas, seguido de TMO.

Agradecimientos:

Se agradece especialmente al Servicio de Anatomía

Patológica y de Diagnóstico por Imágenes del Hospital Británico de Buenos Aires, por la colaboración y el aporte de las imágenes de histopatología y de RMN, respectivamente, y por su predisposición para la presentación de este caso.

Bibliografía

1. Vardiman JW, Thiele J, Arber DA, et al. The 2008 revision of the World Health Organization (WHO) classification of myeloid neoplasms and acute leukemia: rationale and important changes. *Blood* 2009; 114(5):937-951
2. Burns A. 'Chloroma' - Observations of surgical anatomy, in Head and Neck. London, England, Royce, 1811, p. 364.
3. King A. A case of chloroma. *Monthly J Med* 17:17, 1853.
4. Rappaport H. 'Granulocytic sarcoma' - Tumors of the hematopoietic system, in Atlas of Tumor Pathology, Section III, Fascicle 8. Armed Forces. Institute of Pathology, Washington DC, 1967, pp. 241-247.
5. Chung-Che C, Camella E, Bal K. Immunophenotypic profile of myeloid cells in granulocytic sarcoma by immunohistochemistry. *Am J Clin Pathol* 2000; 114:807-811
6. Cignetti A, Vallario A, Roato I, et al. The characterization of chemokine production and chemokine receptor expression reveals possible functional cross-talks in AML blasts with monocytic differentiation. *Experimental Hematology* 2003; 31(6): 495-503.
7. Tsimberidou AM, Kantarjian HM, Estey E, et al. Outcome in patients with nonleukemic granulocytic sarcoma treated with chemotherapy with or without radiotherapy. *Leukemia* 17:1100-1103, 2003.
8. Yamauchi K, Yasuda M. Comparison in treatments of nonleukemic granulocytic sarcoma: Report of two cases and a review of 72 cases in the literature. *Cancer* 94:1739-1746, 2002
9. Menasce LP, Banerjee SS, Beckett E, et al. Extra-medullary myeloid tumour (granulocytic sarcoma) is often misdiagnosed: A study of 26 cases. *Histopathology* 34:391-398, 1999.
10. Meis JM, Butler JJ, Osborne BM, et al. Granulocytic sarcoma in nonleukemic patients. *Cancer* 58:2697-2709, 1986.
11. Tsimberidou AM, Kantarjian HM, Wen S, et al. Myeloid sarcoma is associated with superior event free survival compared with acute myeloid leukemia. *Cancer* 2008; 113(6):1370.