

# Sarcoma mieloide en íleon: reporte de caso en una paciente sin afectación medular

### MYELOID SARCOMA OF THE ILEUM: CASE REPORT OF A PATIENT WITHOUT BONE MARROW INVOLVEMENT

Dra. Siria Carvajal-Lohr<sup>1</sup>, Mauricio López-Hurtado<sup>2</sup>, Diana P. Ramirez-Rodriguez<sup>2</sup>, Levi R. Valenzuela-Domínguez<sup>2</sup> y Natalia A. Vejar Macías<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Hematóloga afiliada al Hospital San José Hermosillo. Blvd. Morelos Nte. #340, Bachoco, C. P. 83148.

<sup>2</sup>Estudiante de 8.º semestre de licenciatura en medicina. Departamento de Medicina y Ciencias de la Salud de la Universidad de Sonora, Unidad Regional Centro, Campus Hermosillo. Blvd. Luis Donaldo Colosio esq. con Reforma, C. P. 83000.

<sup>3</sup>Estudiante de 8.º semestre de licenciatura en medicina. Departamento de Medicina y Ciencias de la Salud de la Universidad de Sonora, Unidad Regional Centro, Campus Hermosillo. Blvd. Luis Donaldo Colosio esq. con Reforma, C. P. 83000. Correo de autor de correspondencia: [nataliavejarm@gmail.com](mailto:nataliavejarm@gmail.com)

## RESUMEN

El sarcoma mieloide consiste en la proliferación extramedular de blastos de una o más células de los linajes mieloides. Es una neoplasia extremadamente rara, debido a que tiene una incidencia mundial de 2 casos por cada millón de habitantes en la población adulta. Puede preceder, coexistir u ocurrir después del diagnóstico de leucemia mieloide aguda, siendo esta la forma de presentación más frecuente.

Se reporta el caso de una mujer de 30 años con diagnóstico de sarcoma mieloide extramedular a nivel del íleon, sin infiltración de blastos en médula ósea comprobada por biopsia. Inició padecimiento con dolor abdominal en mayo de 2022, se le realizó una resección del íleon y empezó quimioterapia. Actualmente se encuentra en remisión completa demostrada con tomografía por emisión de positrones y en mantenimiento a base de midostaurina.

El abordaje del presente caso de sarcoma mieloide aislado tiene un alto valor para la investigación, ya que, además de ser una patología descrita en pocos reportes de caso, la ubicación del sarcoma en la paciente lo convierte en una condición aún más inusual haciendo de su descripción una pieza clave para la evolución en el conocimiento médico.

## ABSTRACT

Myeloid sarcoma consists of the extramedullary proliferation of blasts which include one or more myeloid lineages. It is an extremely rare neoplasm, with an incidence of 2 cases per million inhabitants in the adult population. This disease can precede, coexist, or occur after an initial diagnosis of acute myeloid leukemia, which the most frequent form.

We present the case of a 30-year-old woman who had been diagnosed with extramedullary myeloid sarcoma in the ileum without blasts infiltration into the bone marrow, which was proven by biopsy. The disease started with abdominal pain in May 2022, after the diagnosis she had an ileum resection performed and started with chemotherapy. At the moment she's in complete remission as shown by positron emission tomography and she's on midostaurin maintenance.

The approach of the current case of isolated myeloid sarcoma has great value for research, since in addition of being a pathology described in few case reports, the location of the sarcoma in the patient makes it an even more unusual condition, making its description a key piece for the evolution in medical knowledge.

### Introducción

El sarcoma mieloide es una proliferación extramedular de blastos de uno o más linajes mieloides. Esta proliferación altera la estructura del tejido donde se presenta. Suele manifestarse como un sarcoma mieloide primario con o sin compromiso de la médula ósea, recidiva extramedular después de la remisión de Leucemia Mieloide Aguda (LMA) o una forma progresiva del síndrome mielodisplásico, neoplasia mieloproliferativa y leucemia mieloide crónica.<sup>1</sup>

Tiene una leve predisposición en varones (masculino:femenino = 2:1), con un 60 % de pacientes menores de 15 años. Sin embargo, la edad de presentación de sarcoma mieloide varía, pues se reportan casos en pacientes de 1 a 81 años. Los sitios de afectación extramedular más frecuentes, que se comprueban por biopsia, son piel, huesos y ganglios linfáticos, aunque también puede aparecer en el tracto gastrointestinal, tracto genitourinario, mucosa oral y nasal, pared torácica, pleura, retroperitoneo, testículos, mama y, rara vez, en el sistema nervioso central. El tamaño del sarcoma al momento del diagnóstico puede variar entre 2 y 20 cm.<sup>2</sup>

El sarcoma mieloide se presenta entre el 2.5 % al 9.1 % de los pacientes con LMA, y se produce de forma concomitante, después o, en raras ocasiones, antes de la aparición de la leucemia. Los casos de sarcoma mieloide aislado con ausencia de antecedentes de LMA, síndrome mielodisplásico o neoplasias mieloproliferativas únicamente se

han descrito en reportes de caso. La supervivencia global es pobre, con una mediana de 12.8 meses.<sup>3</sup>

El mecanismo exacto de la aparición del sarcoma mieloide se desconoce, no obstante, existen diferentes estudios que plantean posibles causas, entre ellas, la capacidad de los blastos leucémicos para invadir los tejidos circundantes gracias a la interacción específica entre la metaloproteínasa de matriz (MMP)-9 y la integrina beta (2) de la superficie leucocitaria para la migración de células derivadas de LMA.<sup>4</sup> Otro estudio demostró una mayor expresión de MMP-2, metaloproteínasa de membrana tipo 1 e inhibidor de metaloproteínasa-2 en la línea celular invasiva de LMA junto con una mayor capacidad para invasión *in-vitro* en comparación con otras líneas celulares leucémicas no invasivas, lo que apoya el papel de la metaloproteínasa de matriz en la enfermedad extramedular.<sup>5</sup>

Comúnmente, los síntomas que presentan los pacientes se relacionan con el efecto masa que produce la lesión o lesiones. Cuando se detecta antes de los signos clínicos de leucemia y en conjunto con una biopsia de médula ósea normal, se describe como sarcoma mieloide aislado. El diagnóstico se basa en una combinación de características clínicas, radiográficas y estudios de patología de tejido.<sup>6</sup>

Las pruebas de inmunohistoquímica (IHQ) e inmunofenotipo son cruciales para el diagnóstico certero de sarcoma mieloide. En un estudio donde se evaluó a 118 pacientes con sarcoma mieloide

## CASO CLÍNICO

diagnosticada por biopsia de tejido, los resultados de la IHQ mostraron expresión positiva de CD43 (100 %), mieloperoxidasa (85.5 %), CD117 (62.3 %), CD68 (61.9 %) y CD56 (42.3 %). De estos, 41 se sometieron a análisis de mutación genética, la cual mostró mutaciones frecuentes en KIT (16.6 %), TET2 (14.6 %), NRAS (14.6 %), FLT3-ITD (12.5 %), NPM1 (8.3 %) y DNMT3A (6.2 %). En ese mismo estudio, 39 personas se sometieron a cariotipo, del cual 22 tenían cariotipo normal y 17 anormal, donde 9 mostraron traslocaciones t(8;21).<sup>7</sup>

Otras anomalías cromosómicas incluyen: monosomía 7, trisomía 8, trisomía 11, trisomía 4, inversión (16), monosomía 16, delección 16q, delección 5q y delección 20q.<sup>8</sup>

Debido a que el sarcoma medular puede tener extensión a diversos sitios, los estudios de imagen, como la tomografía por emisión de positrones (PET), son ideales para planificar la radioterapia y la respuesta al tratamiento; mientras que la resonancia magnética (RM) es ideal cuando hay localización a nivel del sistema nervioso central (SNC).<sup>9</sup>

El sarcoma mielóide extramedular es un padecimiento extremadamente raro. Como fue expuesto, únicamente se ha descrito en pocos reportes de caso, por lo que su diagnóstico es un reto para el médico que lo aborda. Por tal motivo, enriquecer los conocimientos sobre esta patología puede aportar información al personal de salud para la sospecha de diagnóstico y detección oportuna de esta enfermedad.

### Presentación del caso

Se presenta paciente femenino de 30 años quien inicia su cuadro clínico con dolor abdominal desde mayo de 2022. Se le realizó estudio histopatológico en biopsia de íleon el 22 de julio de 2022, la cual mostró sarcoma granulocítico con maduración promielocítica (10 %) y erosión de epitelio. El inmunofenotipo mostró CD45+, CD34+, MPO+, CD163+ focal, BCL2+, CD15+ e índice de pro-

liferación Ki67 de 80 %, compatible con una neoplasia de linaje mielóide.

**Tabla 1:** Estudio de inmunohistoquímica en biopsia de mucosa en íleon

Inmunorreactante	Resultado
CD117 c-Kit	Positivo en células neoplásicas, citoplasma-membrana (80 %). Control positivo adecuado
CD34	Positivo difuso en células neoplásicas, membrana (90 %). Control positivo adecuado
Mieloperoxidasa	Positivo en células neoplásicas, citoplasma (100 %). Control positivo adecuado
BCL-2	Positivo difuso en células neoplásicas, citoplasma. Control positivo adecuado
CD20	Negativo en células neoplásicas; control positivo adecuado
CD123	Negativo. Control positivo adecuado
CD15	Positivo en células mieloides inmaduras (20 %). Citoplasma. Control positivo adecuado

Al obtener resultados negativos para leucemia en biopsia y aspirado de médula ósea, se decidió el 27 de julio de 2022 realizar un PET, el cual mostró lesión anatómica e hipermetabólica, sugestiva de etiología oncológica en yeyuno, así como tumores sincrónicos de íleon terminal y yeyuno. Esto confirmó el diagnóstico de sarcoma mielóide extramedular a nivel de íleon.

Se realizó resección de íleon en septiembre de 2022, y se inició tratamiento con quimioterapia esquema 7+3 con citarabina más daunorrubicina como inducción a la remisión el 3 de octubre de 2022. Durante su hospitalización, se presentaron las siguientes complicaciones: sepsis por *Clostridium difficile*, colitis neutropénica y mielosupresión prolongada, que requirió el uso de transfusiones, así como factor estimulante de colonias de granulocitos (FEC-G).

Se llevó a cabo un estudio de mutación, el cual demostró FLT3-TKD positivo en tejido de íleon el 5 de octubre de 2022.

## CASO CLÍNICO

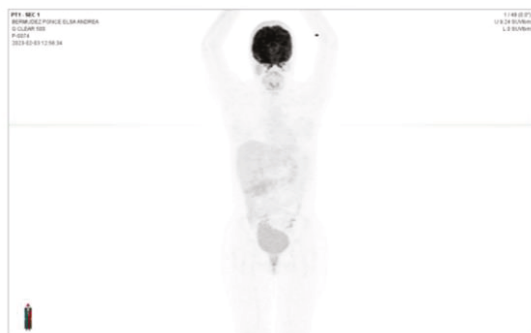
El 1 de noviembre de 2022 recibió la primera consolidación con citarabina y daunorrubicina más midostaurina. Como complicaciones, mostró abscesos esplénicos y hepáticos con sepsis, lo cual la llevó a una esplenectomía prioritaria el 6 de noviembre de 2022, con el fin de evitar un choque séptico secundario a ruptura de abscesos esplénicos.

La segunda consolidación la recibió el 2 de diciembre del 2022 con citarabina y daunorrubicina más midostaurina. Como complicaciones, a consecuencia de la mielosupresión prolongada, presentó absceso rectal, el cual requirió drenaje quirúrgico. Además, cursó con tromboembolia pulmonar, por lo que se requirió manejo con apixaban.

La tercera consolidación la recibió el 5 de enero de 2023 con citarabina y daunorrubicina más midostaurina, y las complicaciones fueron mielosupresión grave y fisura anal.

El 3 de febrero de 2023 se le realizó una PET, la cual no mostró evidencia de áreas con incremento de la actividad metabólica a nivel local, locorreional ni a distancia asociadas a sarcoma mieloide (figura 1).

**Figura 1.** PET sin evidencia de incremento en actividad metabólica a nivel local y a distancia



La última biopsia de médula ósea se realizó el 27 de febrero de 2023 y no mostró evidencias de blastos; observándose médula ósea hipoplásica.

En la actualidad se encuentra en remisión completa que se confirmó por PET y presenta una médula ósea sin infiltración de leucemia. Permanece en mantenimiento con midostaurina de 50mg cada 12 horas. Además, se valora trasplante de médula ósea.

### Discusión

La clínica del sarcoma mieloide extramedular está sujeta a la zona que se afecta. El diagnóstico se sustenta en los hallazgos del estudio histopatológico e inmunohistoquímico.

Como fue descrito, en la biopsia se encontró sarcoma granulocítico con maduración promielocítica. En el estudio inmunohistoquímico presentó marcadores CD45+, CD34+, MPO +, CD163+ focal, BCL2+, CD15+, así como la mutación en FLT3 y KIT; con lo que se integra el diagnóstico de sarcoma de linaje mieloide.

La PET es útil para evidenciar la localización del sitio afectado porque capta la actividad metabólica de las lesiones. La primera que se realizó mostró tumoraciones sincrónicas hipermetabólicas en íleon terminal y yeyuno, lo que confirmó el diagnóstico y la ubicación del proceso neoplásico.

La positividad de los marcadores, así como la ausencia de afectación medular y presencia de afectación en yeyuno e íleon, comprobados por la PET, permiten establecer la ubicación del diagnóstico en íleon sin afectación medular.

Aunque los estudios de inmunohistoquímica e inmunofenotipo son indispensables para el diagnóstico de sarcoma, al ser un padecimiento raro, no se conocen con exactitud los receptores específicos y las mutaciones que se relacionan con el sarcoma mieloide (SM), aun así, los estudios con resultados de esta enfermedad coinciden con las mutaciones que presenta la paciente.

El mecanismo de acción del tratamiento se sustenta en la inhibición de la replicación celular, por lo que su principal complicación se manifiesta con

## CASO CLÍNICO

la exposición de la paciente a largos periodos de inmunosupresión. Lo cual explica los episodios de abscesos esplénicos, rectales y hepáticos, así como la sepsis y la fisura anal.

El sarcoma mieloide no necesariamente se presenta con infiltración medular. Aunque las neoplasias mieloproliferativas regularmente afectan la médula, existen casos de sarcoma, como el descrito, donde la enfermedad puede cursar en otro sitio sin que exista afectación en médula ósea; esto lo convierte en un reto diagnóstico, ya que excluye a la patología de presentar la clínica característica de la mayoría de las neoplasias hematológicas.

Por sí mismo, el SM es una patología infrecuente; el presente caso tiene relevancia clínica porque, además de este hecho, su ubicación y la exclusión de infiltración medular hacen del mismo un suceso extremadamente inusual.

Actualmente, la paciente se encuentra en remisión completa confirmada por PET, sin evidencia de afectación medular.

### Conclusión

No todas las neoplasias hematológicas cursan con afectación de médula ósea, lo que obliga al médico tratante y a quienes forman al personal de salud a conocer las múltiples presentaciones clínicas de aquellas enfermedades que son excluidas del patrón clínico predominante.

El abordaje integral del sarcoma mieloide exige una buena sospecha clínica con estudios diagnósticos y tratamiento adecuados. Adicionalmente, es importante tomar en consideración que, durante el tratamiento, los pacientes tienden a presentar complicaciones a causa del mismo, por lo que su abordaje es parte del manejo de la enfermedad.

Esta enfermedad representa una gran área de oportunidad para futuras investigaciones, dado que únicamente se ha descrito en pocos reportes de casos con muestras poblacionales reducidas. Por lo tanto, es difícil encontrar material de investigación relevante y reciente,

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Zhao H, Dong Z, Wan D, Cao W, Xing H, Liu Z *et al.* Clinical characteristics, treatment, and prognosis of 118 cases of myeloid sarcoma. *Sci Rep.* 2022; 12(1):6752. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1038/s41598-022-10831-7>
2. Avni B, Koren-Michowitz M. Myeloid sarcoma: current approach and therapeutic options. *Ther Adv Hematol.* 2021; 2(5):309–16. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1177/2040620711410774>
3. Meyer H-J, Pönisch W, Schmidt SA, Wienbeck S, Bräulke F, Schramm D *et al.* Clinical and imaging features of myeloid sarcoma: a German multicenter study. *BMC Cancer.* 2019; 19(1). Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1186/s12885-019-6357-y>
4. Stefanidakis M, Karjalainen K, Jaalouk DE, Gahmberg CG, O'Brien S, Pasqualini R *et al.* Role of leukemia cell invadosome in extramedullary infiltration. *Blood.* 2019; 114(14):3008–17. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1182/blood-2008-04-148643>
5. Wang C, Chen Z, Li Z, Cen J. The essential roles of matrix metalloproteinase-2, membrane type 1 metalloproteinase and tissue inhibitor of metalloproteinase-2 in the invasive capacity of acute monocytic leukemia SHI-1 cells. *Leuk Res.* 2010; 34(8):1083–90. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.leukres.2010.01.016>
6. Bakst RL, Tallman MS, Douer D, Yahalom J. How I treat extramedullary acute myeloid leukemia. *Blood.* 2011; 118(14):3785–93. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1182/blood-2011-04-347229>
7. Zhao H, Dong Z, Wan D, Cao W, Xing H, Liu Z *et al.* Clinical characteristics, treatment, and prognosis of 118 cases of myeloid sarcoma. *Sci Rep.* 2022; 12(1):6752. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1038/s41598-022-10831-7>
8. Magdy M, Abdel Karim N, Eldessouki I, Gaber O, Rahouma M, Ghareeb M. Myeloid sarcoma. *Oncol Res Treat.* 2019; 42(4):224–9. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1159/000497210>
9. Bakst RL, Tallman MS, Douer D, Yahalom J. How I treat extramedullary acute myeloid leukemia. *Blood.* 2011; 118(14):3785–93. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1182/blood-2011-04-347229>