

Sarcoma melanocítico de órbita como manifestación de leucemia

Daniela Welschen

Hospital Pedro Elizalde "Ex Casa Cuna", Buenos Aires

Resumen

Objetivo: El propósito de este trabajo es presentar el caso de un paciente de 7 años de sexo masculino portador de un sarcoma granulocítico de la órbita que se manifestó con una proptosis de comienzo agudo sin otras alteraciones sistémicas asociadas como única forma de presentación de una leucemia.

Discusión: El sarcoma granulocítico (SG) es un tumor raro que aparece en pacientes portadores de leucemia mieloide aguda, pudiendo manifestarse en diferentes regiones del cuerpo incluyendo la órbita, constituyendo una de sus localizaciones extramedulares más frecuentes luego de la piel.

Resultados: El paciente fue diagnosticado de sarcoma granulocítico debido a las manifestaciones oftalmológicas que presentó.

Conclusión: Aunque el oftalmólogo tenga un rol secundario en el tratamiento de las leucemias, un pronto reconocimiento de las manifestaciones oculares y su importancia como signo de posible enfermedad extramedular es crucial para iniciar un tratamiento adecuado. Este caso muestra que las leucemias, aún sin manifestaciones sistémicas, pueden presentarse como una afectación ocular. Las alteraciones oculares son de valor pronóstico junto con la afectación del sistema nervioso central y medular, pues en su presencia la sobrevida es menor.

Palabras clave: sarcoma granulocítico de órbita, leucemia mieloide aguda.

Orbital melanocytic sarcoma as manifestation of leukemia

Abstract

Objective: The purpose of this paper is to report the case of a 7-year-old boy with orbital granulocytic sarcoma that became manifest by acute-onset proptosis and no other associated systemic conditions as the only form of presentation of leukemia.

Discussion: Granulocytic sarcoma (GS) is a rare tumor developing in patients with acute myeloid leukemia that can become manifest in different areas of the body, including the orbit; this latter one being one of the most common extramedullary locations after the skin.

Results: The patient was diagnosed with granulocytic sarcoma due to his ophthalmic manifestations.

Conclusion: Though the ophthalmologist has a secondary role in the treatment of leukemias, early identification of their ocular manifestations and knowledge of their significance as a sign of possible extramedullary disease is vital for the initiation of adequate therapy. This case evidences that leukemia, even with no systemic manifestations, may present as an ocular disorder. Ocular conditions have prognostic value, together with central nervous system and medullar involvement, because survival is lower in their presence.

Keywords: orbital granulocytic sarcoma, acute myeloid leukemia.

Sarcoma melanocítico da órbita como uma manifestação de leucemia

Resumo

Objetivo: O intuito deste trabalho é apresentar um caso de um paciente de 7 anos, de sexo masculino com sarcoma granulocítico da órbita, que se manifestou com proptose de início agudo, sem outras alterações sistémicas associadas como única forma de apresentação da leucemia.

Discussão: O sarcoma granulocítico (SG) é um tumor raro que aparece em pacientes com leucemia mieloide aguda, que pode se manifestar em diferentes áreas do corpo incluindo a órbita, constituindo uma das localizações extramedulares mais frequentes após da pele.

Resultados: O paciente foi diagnosticado com sarcoma granulocítico devido às manifestações oftalmológicas apresentadas.

Conclusão: Embora o oftalmologista tenha um papel secundário no tratamento das leucemias, um reconhecimento precoce das manifestações oculares e sua importância como um sinal de uma possível doença extramedular é fundamental para iniciar um tratamento adequado. Este caso mostra que as leucemias, mesmo sem manifestações sistêmicas, podem ocorrer como uma afecção ocular. As alterações oculares são de valor prognóstico, junto com a afecção do sistema nervoso central e medular, pois na sua presença a sobrevivência é menor.

Palavras chave: sarcoma granulocítico da órbita, leucemia mieloide aguda.

Recibido: 28 de abril de 2013.

Aceptado: 15 de mayo de 2013.

Correspondencia:

Dra. Daniela Welschen

Av. Gaona 1237, 2º 3

Buenos Aires

Tel (+54 11) 4588-3012.

dra.welschen@gmail.com

Oftalmol Clin Exp (ISSN 1851-2658) 2013; 6(2): 53-60.

Introducción

Las neoplasias malignas constituyen una de las principales causas de muerte por enfermedad entre los niños de 1 a 16 años¹. Las leucemias son el grupo de neoplasias más frecuente en la infancia y suponen el 25% del total. Se trata de enfermedades causadas por proliferaciones clonales de células hematopoyéticas que se clasifican —de acuerdo con la estirpe celular— en tipo mieloide o linfoide y, de acuerdo con el grado de diferenciación celular, en agudas y crónicas. La distribución general de los diferentes subgrupos de leucemias que afectan a los menores de 15 años es: 75% para la leucemia linfocítica aguda (LLA), 20% para la leucemia mieloide aguda (LMA) y menos de un 5% para la leucemia mieloide crónica².

Las manifestaciones clínicas de la leucemia son variadas, básicamente expresan la falla hematológica (anemia, trombocitopenia, leucopenia), la reexpansión medular por blastos o la infiltración por células leucémicas de órganos extramedulares

tales como el ojo. A nivel ocular, aunque la manifestación clínica más común de la leucemia es la retinopatía leucémica, todas las estructuras pueden verse comprometidas y la infiltración orbitaria puede producir proptosis, tumefacción palpebral y equimosis, signos que pueden confundir al momento del diagnóstico.

El propósito de este trabajo es presentar un caso de un paciente de 7 años de sexo masculino portador de un sarcoma granulocítico que se manifestó con una proptosis de comienzo agudo sin otras alteraciones sistémicas asociadas como única forma de presentación de una leucemia, remarcando la importancia del rol del oftalmólogo en el diagnóstico y seguimiento de esta patología, ya que muchas veces el compromiso ocular puede ser la primera forma de presentación de la enfermedad, siendo de tal relevancia que incluso puede sugerir el diagnóstico para la indicación de una biopsia. El conocimiento de las lesiones en el fondo de ojo como signos clínicos de enfermedad leucémica y

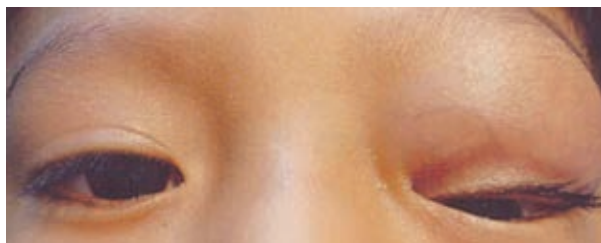


Figura 1

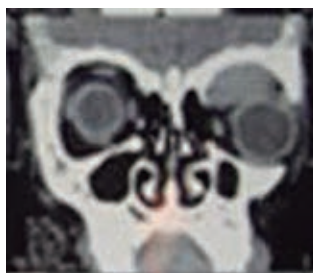


Figura 2

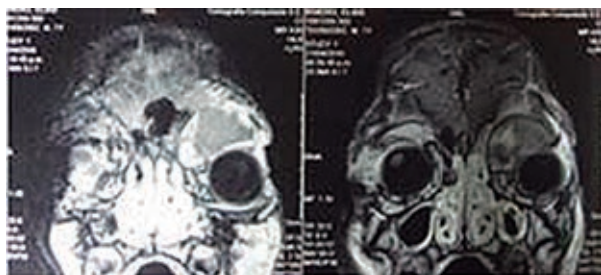


Figura 3

linfomatosa es muy importante porque refleja el estado de enfermedad sistémica y asocia con peor pronóstico y una menor supervivencia.

Relato de caso

El paciente de 7 años de edad, sexo masculino, raza blanca, consultó por una proptosis progresiva en su ojo izquierdo de dos meses de evolución acompañada de dolor. No hay antecedentes personales patológicos ni heredofamiliares de importancia.

Presentaba una agudeza visual de 10/10 sin corrección en su ojo derecho y 3/10 en el izquierdo. Al examen externo se observaba proptosis axial en ojo izquierdo, que no aumentaba con maniobra de Valsalva. En la motilidad extrínseca presentaba severa limitación en la elevación, aducción y abducción con desplazamiento inferior del globo ocular a expensas de una masa superointerna dolorosa a la palpación (fig. 1).

La exoftalmometría era de 12 mm para el ojo derecho y 25 mm en su ojo izquierdo.

La biomicroscopía era normal en el ojo derecho, observándose en el izquierdo un edema palpebral con quemosis. La presión intraocular era de 14 y 19 mmHg. El fondo de ojos era de características normales en ambos ojos.

Como posibilidades diagnósticas se plantearon el rhabdomyosarcoma, el linfoma no Hodgkin y el sarcoma granulocítico. Se solicitó: laboratorio completo con frotis de sangre, electrocardiograma, radiografía de tórax y tomografía computada y RNM de cerebro y órbitas con cortes axiales y coronales. El examen clínico sistémico no presentaba alteraciones.

La ecografía ocular del ojo izquierdo mostraba una lesión heterogénea que ocupaba el ángulo superointerno de aspecto nodular poco compresible y sin movimientos espontáneos.

El examen de la tomografía computada de cerebro y órbitas revelaba una masa con densidad

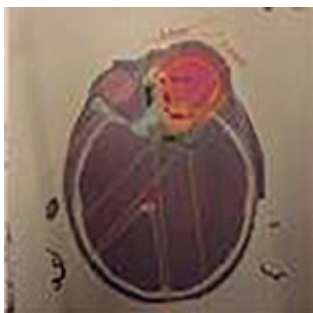


Figura 4

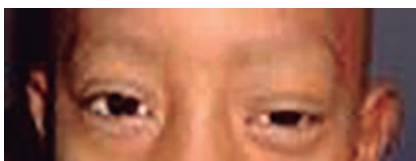


Figura 5

de tejidos blandos de 35 mm de diámetro antero-posterior, de márgenes definidos, localizada en el ángulo superointerno de la órbita izquierda, con gran efecto de masa sobre el globo ipsilateral que condicionaba la proptosis del mismo. Las paredes óseas de la órbita izquierda no evidenciaban lesiones (fig. 2). El calibre del nervio óptico estaba respetado. El examen de la órbita derecha no mostraba alteraciones.

En la resonancia magnética nuclear de cerebro y órbitas bajo anestesia general con contraste endovenoso de gadolinio, el cerebro y la órbita derecha no revelaban alteraciones ni realces patológicos pos-contraste endovenoso en la intensidad de la señal. En la órbita izquierda se observaba una imagen expansiva sólida con señal intermedia en T1 y T2 que ocupaba la región superointerna extraconal provocando una proptosis axial. La lesión mostraba refuerzo de la señal con el gadolinio. La

grasa intraconal y extraconal se encontraban respetadas y los músculos extraoculares no mostraban alteración (fig. 3).

El análisis de sangre periférica reveló: recuento de glóbulos blancos 10.960 mm^3 , plaquetas 100.000 mm^3 , blastos 45%, hemoglobina 12.6 g/dl . Por la presencia de blastos en el hemograma se decidió internación en la sala de hematología y estudio sistémico del niño.

Se le realizó punción-aspiración de médula ósea. El medulograma reveló un aumento global de la celularidad con un 56% de infiltración por blastos de aspecto mieloblástico granulares con bastones de Auer. Esto permitió arribar al diagnóstico de LMA que debutó con un sarcoma granulocítico sin la realización de una biopsia incisional/excisional.

En la radiografía de tórax no se evidenciaron alteraciones.

Se decidió iniciar con medidas antilisis tumoral, junto con quimioterapia con Ara C, citarabina, etopósido e irrorubicina y, debido a la baja en su agudeza visual, se sugirieron tres dosis de radioterapia (fig. 4).

El niño respondió favorablemente al tratamiento instaurado, mejorando notablemente su proptosis, su agudeza visual y su motilidad extrínseca. Requirió de varias internaciones por cuadros de neutropenia febril (fig. 5).

Discusión

Durante la infancia pueden aparecer varios tipos de tumoraciones de localización orbitaria. A diferencia de lo que ocurre en el adulto, en el niño las causas más frecuentes corresponden a procesos benignos tales como quistes dermoides, hemangiomas, linfangiomas, cuadros inflamatorios como el pseudotumor inflamatorio o celulitis; sin embargo, los tumores malignos en esta región anatómica suponen hasta el 18% de las lesiones, por lo que, aunque no sean frecuentes, es importante

pensar en las neoplasias a la hora de realizar un diagnóstico diferencial de una lesión ocupante de espacio en la órbita para un diagnóstico temprano y un correcto tratamiento.

El sarcoma granulocítico (SG) o leucemia extramedular es una manifestación inusual de la leucemia mieloide aguda (LMA), principalmente en los subtipos M4 y M5³. Representa el 3% de todos los casos de LMA⁴ y ésta, a su vez, del 15% al 20% del total de las leucemias en niños⁵ y el 30% de las muertes por leucemia en la infancia⁶.

El SG fue descrito por primera vez por Allen Burns en 1811 como un tumor verde que involucraba la órbita⁴. Debido a su característico color verde, en 1853 King los denominó cloromas (del griego: *chloros* = verde). La exposición de la enzima mieloperoxidasa—presente en este tumor— a la radiación ultravioleta es responsable de este color verdoso. Sin embargo, cerca de un tercio de estos tumores no exhiben este fenómeno. Rappaport sugirió el nombre de sarcoma granulocítico considerando la asociación de estos tumores con la leucemia⁷. El SG es conocido también por muchos otros nombres tales como mieloblastoma, mielocitoma, cloroleucemia y sarcoma mieloide⁸.

Aunque puede presentarse desde la infancia a la adultez, típicamente ocurre en niños con una media de edad de 7 años como fue comunicado por Zimmerman y Stockl.

La incidencia de esta patología es mayor en las poblaciones africanas, del este asiático, y latinoamericanas⁹. Se han reportado casos raros en adultos con características citogenéticas específicas¹⁰⁻¹⁴.

La afección orbitaria es más frecuente en niños y adultos jóvenes con discreto predominio en el sexo masculino¹⁵.

La afectación ocular se puede presentar como un cuadro de proptosis, pseudocelulitis orbitaria, dacrioadenitis, tumoración palpebral iridiana o conjuntival, con un cuadro de pseudouveítis o escleritis. De estos signos, la proptosis es la más común¹⁶⁻¹⁷.

En su estudio sobre autopsias en Japón Liu encontró que el lugar más afectado por el SG eran

los huesos y, dentro de éstos, los de la órbita, el esternón, las costillas y las porciones proximales de los huesos largos¹⁸. Menos frecuente es su presentación extraósea, habiéndose descrito en ovarios, mamas, ganglios, apéndice, oído medio, tiroides, timo, pulmón, estómago, intestino, vejiga, hígado, bazo y peritoneo, entre otros.

Se cree que el SG se origina en la médula ósea y que las células alcanzan el subperiostio a través de los canales de Havers, formando masas de tejido blando.

El comienzo del SG orbitario en relación con la LMA sistémica puede ser muy variable¹⁹.

La órbita puede estar afectada incluso antes que la médula ósea y que la sangre periférica muestren signos de malignidad. En la serie de Zimmerman, el 88% de los SG se desarrollaron antes que la leucemia sistémica; esto coincide con lo comunicado por otros estudios^{4, 9, 16}. Generalmente la afectación sistémica aparece entre los 2 a 5 meses posteriores a la afección orbitaria.

Panda reportó proptosis bilateral de presentación aguda con infiltración de los músculos extraoculares como manifestación inicial de SG²⁰. En su estudio de 86 niños indios con LMA, Ghose y colaboradores reportaron la presencia de masa orbitaria en el 9.3% de los casos¹⁵. Cavdar, en su estudio con niños turcos con LMA reportó SG en el 36% de ellos⁹. Templeton hizo lo propio sobre tumores orbitarios en África y notó que la segunda causa más común de malignidad orbitaria en niños era el SG luego del linfoma de Burkitt²¹.

Un hallazgo constante que encontró Murthy en sus pacientes con SG fue la localización superior o superotemporal del tumor en once de sus 12 pacientes²².

El diagnóstico del SG puede ser difícil cuando no hay signos de afectación sistémica, como en el caso del paciente presentado en este trabajo.

La evaluación del extendido de sangre periférica es una herramienta muy útil para establecer el diagnóstico²³⁻²⁴. En ella se evidencia la presencia de células blásticas inmaduras junto con un conteo de leucocitos aumentado y una relativa neutropenia.

Para la confirmación diagnóstica se requiere muchas veces de la punción o biopsia de médula ósea. El mismo se basa en las características morfológicas que se pueden evidenciar desde la presencia de un infiltrado difuso de células maduras de estirpe granulocítica hasta la aparición de blastos mieloides, monocitoides o megacariocíticos. La inmunohistoquímica y el inmunofenotipo permiten clasificar diferentes tipos de sarcomas mieloides. La citología de impresión y el squash pueden ser de mucha utilidad también²⁵. Al utilizar anticuerpos contra mieloperoxidasa la inmunohistoquímica puede confirmar el diagnóstico principalmente en los casos de tumores aislados sin compromiso de sangre periférica ni de médula ósea¹¹.

Los principales diagnósticos diferenciales del sarcoma granulocítico orbitario en el niño son: el rhabdomyosarcoma, el linfoma de Burkitt, la histiocitosis de células de Langerhans, la extensión orbitaria de un retinoblastoma y los tumores metastáticos tales como el neuroblastoma, los tumores neuroectodérmicos periféricos (PNET) y el sarcoma de Edwing. El neuroblastoma y el sarcoma de Edwing generalmente causan mayor destrucción ósea, pero este hecho no es específico para ayudar en el diagnóstico.

Con respecto de los hallazgos radiológicos de estas lesiones, tampoco son característicos. En la TAC son descritos como lesiones focales homogéneas, de márgenes definidos, usualmente isodensos con respecto del músculo⁵. Estos tumores pueden causar remodelación de las estructuras vecinas.

En la RNM en T2 el tumor se muestra iso-intenso mientras que en T1 es hiperintenso. El SG muestra un importante aumento del contraste con gadolinio.

Con respecto del tratamiento de la LMA, se inicia con una inducción a la remisión que incluye profilaxis del sistema nervioso central y se continúa con un régimen de consolidación y de mantenimiento. La quimioterapia de inducción con citarabina e idarrubicina, con o sin etopósido, ha

mejorado los porcentajes de remisión y representa la principal forma de tratamiento en la actualidad. Si se dispone de un donante familiar histocompatible, el trasplante hematopoyético está recomendado como tratamiento de consolidación. Con las mejoras en los tratamientos, aproximadamente el 40-50% de los niños con LMA se curan²⁶⁻²⁷.

El pronóstico de los pacientes con SG es similar al de los portadores de una leucemia mieloblástica sin formación de tumor y suele ser fatal⁸.

Conclusión

Las leucemias infantiles pueden ocasionar numerosas manifestaciones intra y extraoculares; aunque algunas de ellas son raras, su detección puede ser de gran importancia pronóstica.

Si bien el oftalmólogo tiene un rol secundario en el tratamiento de las leucemias, un pronto reconocimiento de las manifestaciones oculares y su importancia como signo de posible enfermedad extramedular es crucial para iniciar un tratamiento adecuado.

Este caso muestra que las leucemias, aún sin manifestaciones sistémicas, pueden presentarse como una afectación ocular.

Las alteraciones oculares son de valor pronóstico junto con la afectación del sistema nervioso central y medular, pues en su presencia la supervivencia es menor.

Todos los tipos de leucemia pueden afectar a la órbita; sin embargo su compromiso es más frecuente en las formas agudas. El SG es una rara causa de proptosis en los niños. Representa una variante de LMA y clásicamente involucra la órbita.

Un examen de sangre periférica debería realizarse en todos los casos de comienzo súbito con proptosis o masa orbitaria en niños o adultos jóvenes. Esto debería ser complementado con una biopsia de la lesión o de la médula, en especial en aquellos casos donde el resultado de sangre esté inconcluso.

Referencias

1. Nelson WE, Behrman RE, Kliegman RM. *Nelson: Compendio de pediatría*. 3ra. ed. Madrid: McGraw-Hill-Interamericana, 1999, p. 534-557.
2. Weinstein H, Tarbell N. Leucemias and lymphomas of childhood. En: DeVita VT, Hellman S, Rosenberg SA. *Cancer: principles and practice of oncology*. 5th ed. Philadelphia: Lippincott, 1997, p. 2145-54.
3. Pizzo PA, Poplack DG (eds.). *Principles and practice of paediatric oncology*. 2nd ed. Philadelphia: J. B. Lippincott, 1993, p. 483-500.
4. Stockl FA, Dolmetsch AM, Saornil MA, Font RL, Burnier MN Jr. Orbital granulocytic sarcoma. *Br J Ophthalmol*. 1997; 81: 1084-8.
5. Stein-Wexler R, Wootton-Gorges SL, West DC. Orbital granulocytic sarcoma: an unusual presentation of acute myelocytic leukemia. *Pediatr Radiol* 2003, 33: 136-9.
6. Bathia S, Neglia JP. Epidemiology of childhood acute myelogenous leukemia. *J Pediatr Hematol Oncol* 1995; 17: 94-100.
7. Rappaport H. Tumors of the hematopoietic system. En: *Atlas of tumor pathology* Washington, DC.: Armed Forces Institute of Pathology, 1966, p. 241-3.
8. Davis JL, Park DW II, Font RL. Granulocytic sarcoma of the orbit: a clinicopathologic study. *Ophthalmology* 1985; 92: 1758-62.
9. Cavdar AO, Arcasoy A, Babacan E, Gözdaşoğlu S, Topuz U, Fraumeni JF Jr. Ocular granulocytic sarcoma (chloroma) with acute myelomonocytic leukemia in Turkish children. *Cancer* 1978; 41: 1606-9.
10. Tallman MS, Hakimian D, Shaw JM, Lissner GS, Russell EJ, Variakojis D. Granulocytic sarcoma is associated with the 8;21 translocation in acute myeloid leukemia. *J Clin Oncol* 1993; 11: 690-7.
11. Ple-plakon PA, Demirci H, Cheng JX, Elner VM. Orbital myeloid sarcoma in an adult with acute myeloid leukemia, FAB M1, and 12p-deletion. *Ophthalm Plast Reconstr Surg* 2013; 29: e73-75.
12. Maka E, Lukáts O, Tóth J, Fekete S. Orbital tumour as initial manifestation of acute myeloid leukemia: granulocytic sarcoma: case report. *Pathol Oncol Res* 2008; 14: 209-11.
13. Lee SG *et al.* Preceding orbital granulocytic sarcoma in an adult patient with acute myelogenous leukemia with t(8;21): a case study and review of the literature. *Cancer Genet Cytogenet* 2008; 185: 51-4.
14. Fonseca Junior NL da, Paves L, Nakanami DM, Seixas MT, Manso PG. Sarcoma granulocítico em órbita: relato de caso. *Arq Bras Oftalmol* 2005; 68: 557-60.
15. Sethi A, Ghose S, Gurjral S, Jain P, Kumar R. Childhood proptosis: the invaluable but overlooked peripheral blood smear. *Indian J Ophthalmol* 2001; 49: 121-3.
16. Zimmerman LE, Font RL. Ophthalmologic manifestations of granulocytic sarcoma (myeloid sarcoma or chloroma): the third Pan American Association of Ophthalmology and American Journal of Ophthalmology lecture. *Am J Ophthalmol* 1975; 80: 975-90.
17. Grossniklaus HE, Wojno TH. Leukemic infiltrate appearing as periorbital cellulitis. *Arch Ophthalmol* 1990; 108: 484.
18. Liu PI, Ishimaru T, McGregor DH, Okada H, Steer A. Autopsy study of granulocytic sarcoma (chloroma) in patients with myelogenous leukemia: Hiroshima-Nagasaki 1949-1969. *Cancer* 1973; 31: 948-55.
19. Sisack MJ, Dunsmore K, Sidhu-Malik N. Granulocytic sarcoma in the absence of myeloid leukemia. *J Am Acad Dermatol* 1997; 37: 308-11.
20. Panda A, Dayal Y. Acute proptosis in myeloid leukaemia. *Indian J Ophthalmol* 1984; 32: 239-41.
21. Templeton AC. Orbital tumours in African children. *Br J Ophthalmol* 1971; 55: 254-261.
22. Murthy R, Vemuganti GK, Honavar SG, Naik MN, Reddy V. Extramedullary leucemia

- in children presenting with proptosis. *J Hematol Oncol* 2009; 2: 4.
23. Rénard C, Girard S, Pracros JP, Dijoud F, André JM, Mialou V, Bertrand Y. Granulocytic sarcoma, a diagnostic challenge: 3 pediatric cases. *Arch Pédiatr* 2010; 17: 149-153.
24. Murthy R, Vemuganti GK, Honavar SG, Naik MN, Reddy V. Extramedullary leucemia in children presenting with proptosis. *J Hematol Oncol* 2009; 2: 4.25. Vemuganti GK, Naik MN, Honavar SG, Secar GC. Rapid intraoperative diagnosis of tumors of the eye and orbit by squash and imprint cytology. *Ophthalmology* 2004; 111: 1009-1015.
26. Biondi A, Ciumino G, Pieters R, Pui CH. Biological and therapeutic aspects of infant leukemia. *Blood* 2000; 96: 24-33.
27. Ebb DH, Weinstein HJ. Diagnosis and treatment of childhood acute myelogenous leukemia. *Pediatr Clin North Am* 1997; 44: 847-62.