

Oligoartritis como forma de presentación temprana de sarcoma granulocítico

V. Caputo, G. Casado, G. Rabbazzano, C. Romeo, M. Alzari, H. Venarotti

Servicio de Reumatología, Hospital Militar Central, Buenos Aires, Argentina

RESUMEN

La literatura médica refiere bastamente la asociación de neoplasia y enfermedad reumática pero, en general, de una manera poco consistente. Neoplasmas sólidos, linfomas, mielomas y leucemias pueden causar enfermedad reumática por infiltración o por mecanismos inmunológicos, pero en la mayoría de los casos es difícil demostrar causalidad.¹

Numerosos autores debaten este tema, existen muchas publicaciones internacionales al respecto citándose diferentes tipos de cáncer en el contexto de varios síndromes de naturaleza autoinmune.^{2,3}

Síndromes autoinmunes paraneoplásicos se observan también en pacientes con enfermedad mielodisplásica. Una revisión de casos individuales y pequeñas series sugieren que alrededor del 10% de estos pacientes puede experimentar varios síndromes autoinmunes, incluyendo como manifestaciones clínicas más frecuentes vasculitis cutáneas y sistémicas, fiebre, artritis, infiltrados pulmonares, polineuropatía periférica, enfermedad intestinal inflamatoria y glomerulonefritis que habitualmente responden también al tratamiento inmunosupresor o esteroideo.⁴

SUMMARY

Medical literature vastly refers association between neoplasia and rheumatic disease but generally in a little consistent way.

Solid neoplasms, lymphomas, mielomas and leukemias can cause rheumatic disease by tissue infiltration or by immunological mechanisms but in most of them is very difficult to demonstrate causality. Many authors debate this subject, through international publications, describing different types of cancer in the context of several syndromes of autoimmune nature.

Autoimmune paraneoplastic syndromes are also seen in patients with myelodysplastic disease.

Revision of individual cases and small series suggest that around 10% of these patients can experience several autoimmune syndromes like cutaneous and systemic vasculitis, fever, arthritis, pulmonary infiltrates, peripheral neuropathies, inflammatory bowel disease and glomerulonephritis as frequent clinical manifestations responding to immunosupresor and/or corticosteroid therapy.

Caso clínico

Se presenta el caso de una paciente de 18 años de edad, derivada por el Servicio de Clínica Médica de nuestro Hospital, sin antecedentes patológicos relevantes, sólo amigdalectomía, alergia a la penicilina y enfermedades comunes de la infancia, presentando coxodinia bilateral y derrame articular alternante de rodillas, a predominio derecho.

Presentó episodios de gonalgia y derrame bilateral, sin compromiso del estado general, en tres o cuatro oportunidades en el último año previo a la consulta reumatológica que en todos los casos remitieron con tratamiento sintomático, requiriendo en dos oportunidades esteroides de liberación lenta y en los otros casos sólo AINES VO.

Correspondencia

Dr. V. Caputo
Servicio de Reumatología, Hospital Militar Central,
Buenos Aires, Argentina.
Tel.: 15-4060-5032
E-mail: vdcaputo@hotmail.com

No presentó alteraciones de la fuerza muscular ni de la movilidad articular en general, sin antecedentes de uretritis y trastornos genitourinarios, tampoco alteraciones compatibles con síndrome seco, fenómeno de Raynaud ni alteraciones vasomotoras. Se realizó estudio de capilaroscopia en los cuatro últimos dedos de ambas manos con resultado normal.

Laboratorio

Los resultados de laboratorio no mostraron alteraciones significativas, excepto una discreta pero persistente elevación de la velocidad de sedimentación globular. El factor reumatoideo, FAN, PCR, los anticuerpos anti DNA, Sm, RNP, Ro, La y Jo1 fueron negativos, la complementemia fue normal y el hisopado y cultivo de fauces mostró flora habitual en tres oportunidades, los anticuerpos antiestrep-tolisina no superaron las 190 UT.

Las **radiografías** de pies, manos, panorámica de pelvis y sacroilíacas en posición de Ferguson no mostraron alteraciones patológicas y la TC de articulaciones sacroilíacas fue normal.

En febrero de 2006 la paciente es traída a la consulta en mal estado general, con un síndrome de impregnación, astenia, adinamia, síndrome febril (38-39,5 °C) de 72 hs de evolución, hepatoesplenomegalia, abdomen levemente distendido, oliguria, derrame articular rodilla derecha 6/6 y lo que preocupó y motivó su internación fue la presencia de una paraparesia flácida, hipoestesia difusa en miembros inferiores, y parestesias en miembro inferior derecho con signo de Babinsky (+) bilateral.

El laboratorio de ingreso mostró un hemograma alterado: hematocrito 33%, leucopenia 1100 x mm³, plaquetas 38.000 x mm³, VSG 88 mm en la primer hora, función renal conservada (urea 0,43 g/l, creatinina 0,85 g/l), coagulograma normal, GOT 57 U/L, GPT 40 U/L, y LDH 1888 (aproximadamente cuatro veces por encima del límite superior). Se observó aumento de alfa 2 globulina 0,95 g/dl y discreta hipergammaglobulinemia (1,53 g/dl) de tipo policlonal en el proteinograma electroforético.

Se pancultivó a la paciente (hemocultivos x 3, urocultivo y cultivo de líquido sinovial de rodilla derecha negativos).

La serología para virus VIH, CMV, EB, hepatitis A, B y C, toxoplasmosis, Chagas y VDRL fueron negativos.

Nuevamente el FAN, Látex, Rose Ragan y antígenos extraíbles del núcleo fueron negativos.

El dosaje de factores de la coagulación y complementemia fueron normales.

Se realizó TC de cerebro y de cuello que no arrojaron alteraciones patológicas y la TC de tórax evidenció un moderado derrame pleural bilateral.

Se observó el bazo levemente aumentado de tamaño, litiasis vesicular, pequeños ganglios de rango no adenomegálico a nivel intercavo y latero-aórtico y una pequeña colección líquida en pelvis menor en la tomografía de abdomen y pelvis.

Se ordenó biopsia de médula ósea cuyo resultado fue **infiltración por leucemia mieloide aguda M3 (promielocítica)**; ésta constituye el 10-15% de las leucemias agudas mieloblásticas y su mecanismo patogénico está determinado por una translocación de material genético entre cromosomas 15 y 17 (t 15-17) y cuyas manifestaciones más importantes son fiebre, pancitopenia y trastornos hemorrágicos, que justificaban en parte la signo-sintomatología presente en la paciente.

Se realizó análisis citogenético en sangre periférica y médula ósea donde se constató la presencia de esta translocación (t 15-17)(q 11-12).

Se solicitó seguidamente RM de columna dorsolumbar en la cual se observó tejido de señal isointensa en T2 e hiperintensa en T1 respecto a la médula espinal, ocupando el espacio epidural posterior entre D5 y D10 que determinaba obliteración de los espacios subaracnoideos perimedulares, extendiéndose a través de los forámenes de conjugación y canales radiculares en sentido bilateral hacia los planos perivertebrales, a predominio derecho en D8, con menor compromiso en D 9-10 y con importante refuerzo en el contraste.

La médula espinal se encontraba desplazada desde su borde posterior, entre D6 y D8, observándose tejido similar obliterando el espacio epidural desde L5 en sentido caudal y lateral comprometiendo forámenes de conjugación y canales radiculares con sus raíces emergentes (Figura 1).

Basados en las manifestaciones clínicas, el diagnóstico hematológico (leucemia promielocítica) y las imágenes de resonancia magnética, se diagnosticó **sarcoma granulocítico**: tumor mieloide extramedular que puede desarrollarse en el marco de una leucemia mieloide aguda previa, en procesos mieloproliferativos crónicos o mielodisplásicos y en algunos pacientes sin historia previa hasta el momento de la enfermedad hematológica.

El tratamiento en estos casos debe orientarse hacia la profilaxis antibiótica, exéresis por neurocirugía, corticoste-



Figura 1.

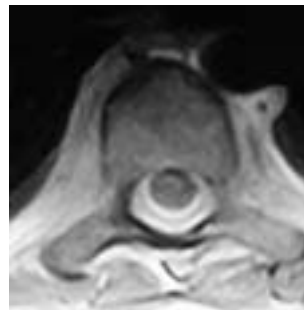


Figura 2.

rapia, soporte transfusional, quimio y radioterapia, y está consistentemente documentado, en las publicaciones referidas al caso, que el diagnóstico precoz y un enfoque multidisciplinario resultan en una alta probabilidad de curación, tal como lo muestra la RM de columna dorsolumbar post-tratamiento (Figura 2).

Discusión

Existen muy pocas publicaciones acerca de esta infrecuente presentación. Ya en 1984 Carneiro y col. citan un sarcoma granulocítico provocando compresión de la médula espinal en asociación con compromiso testicular⁵.

En 1986 Marra y col.⁶ hacen lo propio con dos casos de leucemia mieloide aguda, sarcoma granulocítico de ovario y compromiso del sistema nervioso central.

Spiegelman⁷ comunica un caso de presentación como

síndrome de la cola de caballo secundario a una masa extradural y retroperitoneal cuyo diagnóstico final fue leucemia monocítica aguda.

Sandhu y col. recomiendan biopsia a cielo abierto de este tipo de tumor, dado que esta forma de presentación aleucémica es comúnmente subdiagnosticada y representa un retraso para el inicio temprano del tratamiento, determinante de su posterior evolución¹¹. La infrecuencia de esta forma de presentación para este tipo de tumores es subrayada por Auckland⁸, más aún en ausencia de enfermedad hematológica, presentando el caso de una mujer joven de 35 años con triplejía rápidamente progresiva causada por una masa paraespinal, extradural sin compromiso de médula ósea ni manifestaciones en sangre periférica. Hacen mención sobre la conveniencia en la utilización de técnicas inmunohistoquímicas para arribar a un rápido y adecuado diagnóstico dado que de esto depende su pronóstico.

Kalayci y un grupo de neurocirujanos turcos⁹ citan el caso de un paciente joven con una masa extradural en columna dorsal, posteriormente confirmada por histopatología como sarcoma granulocítico, remarcando nuevamente la rareza de este tumor en un paciente sin enfermedad hematológica previa ni compromiso de médula ósea al momento del diagnóstico. Recientemente otro caso de sarcoma granulocítico, esta vez de localización testicular en un paciente sin leucemia sistémica, es publicado por Largeveld en junio de 2005¹⁰. Cabe destacar que este tipo de tumores son más comunes en el contexto de una leucemia mieloide aguda o crónica, de lo contrario son muy poco frecuentes y pueden aparecer en cualquier localización, habiéndose descrito casos en región ocular, mama, cerebro, páncreas (10 casos) y vías biliares (3 casos).

Una revisión de la literatura reveló sólo 14 casos no leucémicos con sarcoma granulocítico provocando compresión de la médula espinal^{11, 12, 13}.

Conclusiones

Nuestra paciente presentó como único signo de su enfermedad una monoartritis alternante de rodillas (paraneoplásica) durante un período prolongado de tiempo, sin ninguna otra manifestación que orientara a un probable diagnóstico, coincidiendo la primer alteración del hemograma con la paraplejía flácida que motivó su internación, un año después del inicio de sus síntomas.

Consideramos de vital importancia la revisión sistemática de absolutamente todas las causas posibles de mono u oligoartritis y el seguimiento periódico de dichos pacientes, dado que, en raras ocasiones, y éste es un ejemplo claro, pueden ser la manifestación inicial de enfermedades sistémicas severas cuyo pronóstico y evolución final dependen de la celeridad con la que se pueda arribar a un correcto diagnóstico etiológico.

Bibliografía

- Maldonado Cocco JA, Citera G, Paira S. Reumatología. Buenos Aires: AP Americana de Publicaciones, 2000.
- Leandro MJ, Iseberg DA. Rheumatic disease and malignancy, is the-Re an association?. *Scand J Rheumatol* 2001; 30 (4): 185-8.
- Ehrenfeld M, Abu-Shakra M, Buskila D, Shoenfeld Y. The dual association between lymphoma and autoimmunity. *Blood Cells Mol Dis*. 2001 Jul-Aug; 27(4): 750-6.
- Saif MW, Hopkins JL, Gore SD. Autoimmune phenomena in patients with myelodysplastic syndromes and chronic myelomonocytic leukemia. *Leuk Lymphoma*. 2002 Nov; 43 (11): 2083-92.
- Carneiro PC, Dämico E, Naves JB, Sabbaga J, Tsanaclis AM, Pozzi DH. Granulocitic sarcoma (chloroma): spinal cord compression and Testicular involvement. *Rev Hosp Clin Fac Med Sao Paulo*. 1984 Sep-Oct; 39 (5): 248-50.
- Marra R, Pagano L, Storti S, Rabiti C, Tartaglione R, Leone G. Ovarian granulocitic sarcoma with central nervous system involvement. *Tumori*. 1986 Jun 30; 72 (3): 335-8.
- Spiegelmann R, Ram Z, FindlerNachshon Knoller G, Shaked I, Sahar A. *Surgical Neurology*. 1988 Feb; 29 (2): 145-148.
- Buckland ME, Scolyer RA, Donellan MB, Brew S, Mc Gee-Collet M, Harper CG. Spinal chloroma presenting with triplegia in an aleukaemic patient. *Pathology*. 2001 Aug; 33 (3): 386-9.
- Kalayci M, Sumer M, Yenidunya S, Ozdolap S, Acikgoz B. Spinal granulocytic sarcoma (chloroma) presenting as acute cord compression in a nonleukemic patient. *Neurol India*. 2005 Apr-Jun; 53(2): 221-3.
- Lagerveld BW, Wauters CA, Karthaus HF. Testicular granulocytic sarcoma without systemic leukemia. *Urol Int*. 2005; 75(1): 94-6.
- Sandhu GS, Ghufloor K, González-García J, Elexpuru-Camiruaga JA. Granulocytic Sarcoma presenting as cauda equina syndrome. *Clin Neurol Neurosurg*. 1998 Sep; 100 (3):205-8.
- Tossi A, De Paoli A, Fava S, Luoni M, Sironi M, Tocci A, et al. Undifferentiated granulocytic sarcoma: a case with epidural onset preceding acute promyelocytic leukemia. *Haematologica*. 1995 Jan-Feb; 80(1):44-6.
- Savranian A, Ustundag Y, Ozer T, Bayraktaroglu T, Demircan N, Ozdemir H. A thoracic-epidural granulocytic sarcoma case that was diagnosed preceding the onset of and that recurred co-incidental to acute promyelocytic leukemia, which developed after surgical treatment. *Acta Med Okayama*. 2004 Oct; 58(5): 251-4.
- Ghalaut PS, Jindal S, Jeewan O. Granulocytic sarcoma as initial presentation of acute myeloid leukaemia. *J Assoc Physicians India*. 2005 Sep; 53:828.
- Jenkins CL, Sorour Y. A large extramedullary granulocytic sarcoma as the initial presenting feature of chronic myeloid leukemia. *Med Gen Med*. 2005 Oct 25; 7 (4):23.
- Seo HY, Kim SJ, Choi JW, Lee JB, Kang CH, Seo BK, et al. Unusual relapse of acute myeloid leukemia: granulocytic sarcoma presenting as an acute paraplegia. *Ann Hematol*, 2006 Mar; 85 (3): 196-7.
- Gokcan MK, Batikhan H, Calguner M, Tataragasi AI. Unilateral hearing loss as a presenting manifestation of granulocytic sarcoma (chloroma). *Otol Neurotol*. 2006 Jan; 27(1): 106-9.