

Tabla 1 Evolución del LCR en los sucesivos episodios

	Episodio 1	Episodio 2	Episodio 3
Células/mm ³	104	410	900
PMN %	70	95	85
Proteínas (mg/dl)	163	166	207
Glucosa (mg/dl)	59	65	48,9

cos. El intervalo entra la administración del fármaco y el desarrollo de la meningitis varía entre minutos y hasta 4 meses. Cuando un paciente es reexpuesto al fármaco, típicamente los síntomas reaparecen en las primeras 12 h y la pleocitosis tiende a ser más marcada con los sucesivos episodios (tabla 1). La patogenia del síndrome no es bien conocida⁵. Los antiinflamatorios no esteroideos, algunos antibióticos, las inmunoglobulinas intravenosas y algunos inmunosupresores son los fármacos más reconocidos como potencialmente causantes de meningitis aséptica; sin embargo, no debemos olvidar que existen otros menos habituales como el alopurinol.

Bibliografía

1. Ginsberg L, Kidd D. Chronic and recurrent meningitis. *Pract Neurol*. 2008;8:348–61.

2. Duchene DA, Smith CP, Goldfarb RA. Allopurinol induced meningitis. *J Urol*. 2000;2028:164.
3. Greenberg LE, Nguyen T, Miller SM. Suspected allopurinol-induced aseptic meningitis. *Pharmacotherapy*. 2001;21:1007–9.
4. Dumouchel-Champagne H, Ferry F, Bouhour D, Granier P. Ménigite aseptique induite par L'allopurinol. *Presse Med*. 2004;33:100.
5. German M, Garcia-Monco JC. The challenge of drug-induced aseptic meningitis. *Arch Intern Med*. 1999;159:1185–94.

S. Pérez-Pereda^{a,*}, C. Lage-Martínez^a, M.J. Paredes^b y J. Infante^{a,c}

^a Servicio de Neurología, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander, Cantabria, España

^b Servicio de Rehabilitación, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander, Cantabria, España

^c Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Neurodegenerativas (CIBERNED)

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: sarperez@humv.es (S. Pérez-Pereda).

<https://doi.org/10.1016/j.nrl.2017.03.010>
0213-4853/

© 2017 Sociedad Española de Neurología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Sarcoma promielocítico espinal como manifestación previa a una leucemia aguda promielocítica



Spinal promyelocytic sarcoma as the initial manifestation of acute promyelocytic leukaemia

Sr. Editor:

El sarcoma mielóide o granulocítico es un tumor raro compuesto por células inmaduras de precursores granulocíticos, que se desarrolla fuera de la médula ósea, afectando a cualquier órgano. Se puede presentar antes, durante o después del diagnóstico de una leucemia aguda mielóide (LAM) u otra enfermedad mieloproliferativa^{1–4}. Solo el 2-8% de los pacientes con LAM desarrollan un sarcoma mielóide, siendo extraña su aparición antes de diagnosticarse la leucemia^{4,5}.

La World Health Organization clasifica las LAM en base al predominio celular y grado de madurez. La enfermedad extramedular se asocia a alguna de las variantes citológicas clasificadas en la French-American-British, siendo extremadamente rara en la leucemia aguda promielocítica (LAP: M3)^{1,2}.

La LAP se caracteriza por una proliferación anormal de promielocitos y se clasifica como tipo M3 de la French-American-British. La característica citogenética de la LAP es una translocación entre los brazos largos de los cromoso-

mas 15 y 17, y la fusión entre RARa y PML, con significado terapéutico^{6,7}.

Solo el 10% de las LAM corresponden al tipo de LAP de buen pronóstico. Los sitios extramedulares más afectados en la LAP son la piel y el sistema nervioso central, denominándose sarcoma promielocítico^{1,8}. El sarcoma promielocítico es extremadamente raro, soliendo presentarse como recaída de la LAP⁴.

Varón de 42 años de edad con dolor óseo, derrame pleural y febrícula y de 2 meses de evolución. En menos de 24 h desarrolla hematuria, paraparesia severa incapacitando la marcha, disminución de la sensibilidad en miembros inferiores y retención aguda urinaria. En la exploración destaca como patológico fuerza generalizada en miembros inferiores 2/5, reflejos osteotendinosos abolidos y reflejo cutaneoplantar indiferente bilateralmente. Asocia pérdida de sensibilidad propioceptiva y tactoalgésica con nivel T4, pérdida de tono del esfínter anal y ausencia del reflejo cremastérico; todo ello compatible con una lesión medular incompleta. La RM dorsal (fig. 1) muestra una masa epidural T5 a T8, condicionando compresión medular y múltiples lesiones óseas. El hemograma, la coagulación y bioquímica sanguínea son normales. Se realiza una laminectomía descompresiva urgente, con resección completa de la tumoración epidural. A las 42 h de la cirugía el paciente desarrolla trombocitopenia, con células blásticas y promielocitos en sangre periférica. La biopsia de médula ósea es hiper celular, con infiltración de promielocitos atípicos. Mediante citometría de flujo/FISH se diagnostica de sarcoma promielocítico espinal, como presentación de una leucemia aguda promielocítica, con morfología M3 según

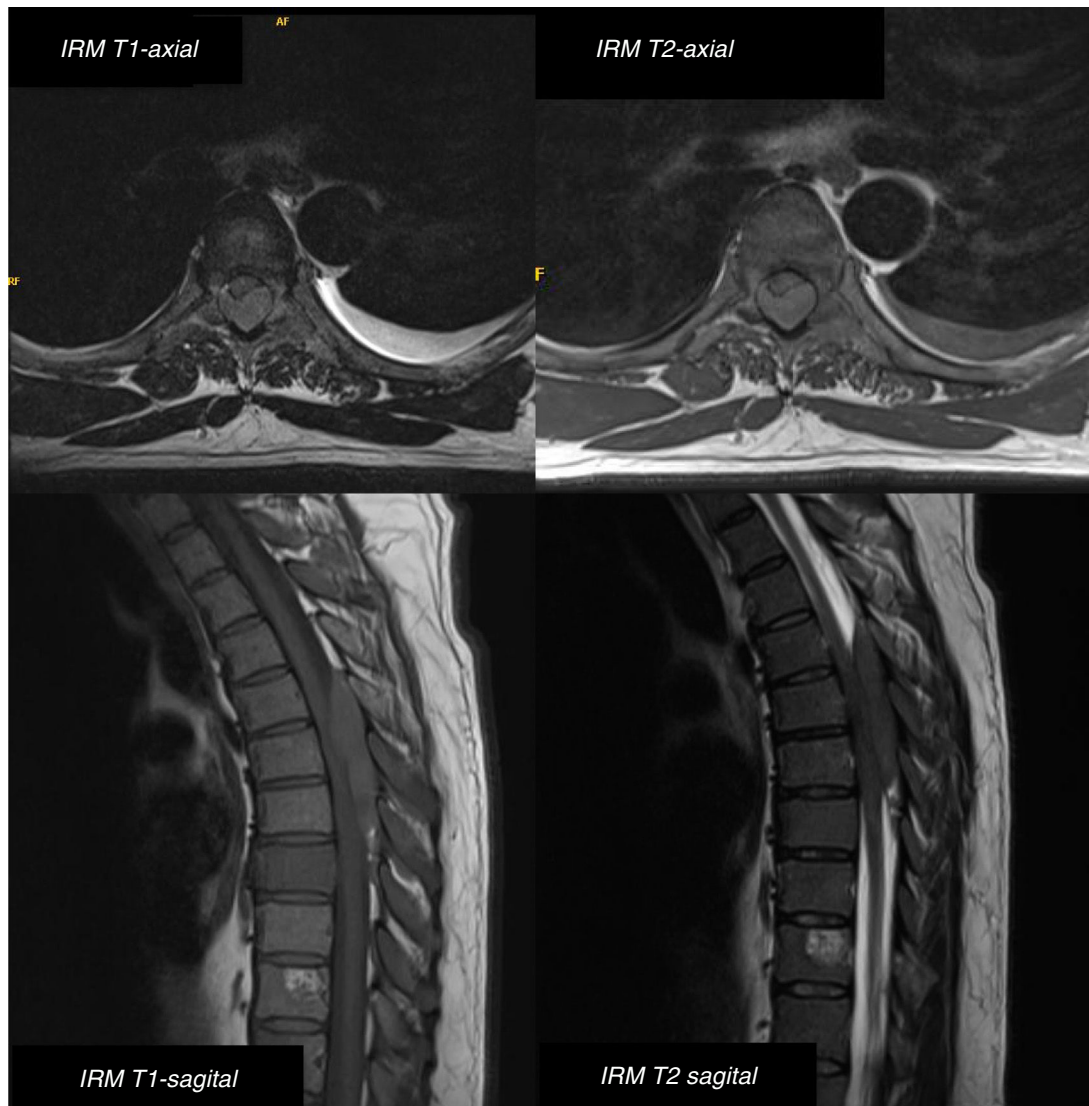


Figura 1 RM dorsal, cortes axiales y sagitales, T1 sin contraste y T2. Se aprecia masa epidural posterior isointensa desde D5 hasta D8, comprimiendo la médula en su porción posterior. Asocia múltiples lesiones óseas de la columna dorsolumbar, tanto de elementos posteriores como de cuerpos vertebrales en todos los niveles dorsales y L1.

la French-American-British con $t(15;17)(q22;q21)$ y gen de fusión PML/RARa. El paciente es tratado acorde al Programa Español de Tratamiento en Hematología–PETHEMA LPA-AR/2011; quimioterapia de inducción (idarubicina + ATRA [all-trans retinoic acid]), quimioterapia de consolidación (idarubicin + Ara-c, citosina arabinósido + ATRA). Se administra radioterapia complementaria a nivel dorsal y se dan 2 dosis de quimioterapia intratecal triple (metotrexato + hidrocortisona + citarabina) durante las terapias de inducción y consolidación. La evolución neurológica es satisfactoria, progresiva recuperación hasta caminar con órtesis, fuerza de miembros inferiores 4/5 en caderas, 5/5 en rodillas, 4/5 en tobillos y exaltación de los reflejos osteotendinosos bilateralmente. Hipoestesia tactoalgésica inferior al nivel T10, de predominio derecho y recuperación de la función esfinteriana. Desde el punto de vista hematológico sin datos de enfermedad en LCR, ni masas paraespinales. Con aspirados de médula ósea en los que se excluye recaída, con-

firmándose situación de remisión completa con PML/RARa indetectable.

La LAP es un subtipo de la LAM, que suele presentarse con pancitopenia y trastornos severos de la coagulación. Representa el 10-15% de todas las LAM, siendo más frecuente en Latinoamérica, España e Italia. Es la más curable de todas las LAM, fundamentalmente por la terapia con ATRA en asociación con quimioterápicos^{6,8,9}.

Los términos sarcoma granulocítico, sarcoma mieloides o cloroma, definen aquellas raras neoplasias malignas, resultado de la proliferación extramedular de mieloblastos maduros o inmaduros en asociación a: LAM, síndromes mielodisplásicos con transformación leucemoide, leucemias mieloides crónicas con crisis blásticas, pacientes no leucémicos³.

La infiltración extramedular es una complicación muy rara de las LAM, pero es extremadamente rara en la LAP. La mayoría de los casos reportados se relacionan con una

recaída de la enfermedad posterior al tratamiento, siendo el sistema nervioso central y la piel los órganos más frecuentemente afectados. Los factores asociados a la recurrencia extramedular son edad menor a 45 años, recuento elevado de células blancas, la isoforma bcr3 del gen de fusión PML/RAR α y el tratamiento con ATRA. Es extraordinaria la presentación con enfermedad extramedular, sin datos de leucemia^{5,6,9}.

La terapia con ATRA en pacientes con LAM facilita la aparición del sarcoma granulocítico, debido a un aumento en la expresión de moléculas de adhesión en los promielocitos leucemoides y sus ligandos en las células endoteliales. También se cree que podría facilitar el paso de promielocitos malignos a través de la barrera hematoencefálica, predisponiendo a recidivas en sitios poco frecuentes⁶.

El diagnóstico del sarcoma granulocítico es fácil cuando este es sincrónico a una LAM o como recaída de una LAM tratada. Sin embargo el diagnóstico es complicado cuando el sarcoma granulocítico precede a la instauración de la LAM. Más del 75% de estos sarcomas son erróneamente diagnosticados como otro tipo de neoplasias, principalmente linfomas malignos. Se recomienda el estudio con microscopía electrónica, tinciones para la diferenciación mielóide en conjunto con naftol-AS-D cloroacetato, mieloperoxidasa, tinción de inmunoperoxidasa para lisozima y CD34 junto con otros marcadores para células B y T, particularmente CD79a y CD3^{2,3,5,6,10}.

Los pacientes con sarcoma granulocítico aleucémico desarrollarán eventualmente una leucemia aguda. Se estima que entre el 66-88% de estos pacientes presentará una leucemia mielóide aguda 9-11 meses después del diagnóstico³.

El tratamiento del sarcoma granulocítico en ausencia de leucemia deberá incluir altas dosis de quimioterápicos específicos para LAM, con o sin radioterapia^{3,5}. Cuando se dejan sin tratar, la mayoría de los sarcomas granulocíticos primarios evolucionarán a una leucemia. Aquellos tratamientos consistentes en procedimientos locales, incluyendo la resección tumoral y radioterapia sin quimioterapia, tendrán un mayor riesgo de enfermedad sistémica⁵.

El tratamiento estándar consiste en la combinación de ATRA con quimioterapia del grupo de las antraciclina. Las tasas de remisión completa de la enfermedad son del 85-95% con una supervivencia a los 5 años del 65-70%, tanto en niños como en adultos⁵. El programa español PETHEMA ha demostrado tasas de remisión significativamente mayores en comparación con otros grupos, asociando menor número de muertes durante la terapia de inducción y consolidación. Asimismo la supervivencia libre de enfermedad, tras alcanzar la remisión completa, es comparable e incluso superior a otros protocolos establecidos¹¹.

Existen cientos de casos reportados de sarcomas granulocíticos asociados a diferentes subtipos de LAM, pero solo hay 8 casos de sarcoma granulocítico con LAP, 3 de los cuales se presentaron en pacientes no leucémicos².

En conclusión, el diagnóstico temprano y el tratamiento adecuado son fundamentales para obtener resultados satisfactorios.

Bibliografía

1. Thomas X, Chelghoum Y. Promyelocytic sarcoma of the sternum: A case report and review of the literature. *Korean J Hematol.* 2011;46:52–6, <http://dx.doi.org/10.5045/kjh.2011.46.1.52>.
2. Tosi 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;80:44–6.
3. Serefhanoglu S, Goker H, Aksu S, Buyukasik Y, Sayinalp N, Haznedaroglu IC, et al. Spinal myeloid sarcoma in two non-leukemic patients. *Intern Med.* 2010;49:2493–7.
4. Piñán MA, Ardanaz MT, Guinea JM, García-Ruiz JC. Myeloid sarcoma preceding an acute promyelocytic leukaemia with neuromeningeal infiltration. *Ann Hematol.* 2014;93:339–40.
5. Worch J, Ritter J, Frühwald MC. Presentation of acute promyelocytic leukemia as granulocytic sarcoma. *Pediatr Blood Cancer.* 2008;50:657–60.
6. Fukushima S, Terasaki M, Tajima Y, Shigemori M. Granulocytic sarcoma: An unusual complication of acute promyelocytic leukemia causing cerebellar hemorrhage. Case report. *J Neurosurg.* 2006;105:912–5.
7. Gopal S, Marcussen S, Dobin SM, Koss W, Donner LR. Primary myeloid sarcoma of the testicle with t(15;17). *Cancer Genet Cytogenet.* 2005;157:148–50.
8. Collins C, Knoderer H. Central nervous system involvement at the time of presentation in acute promyelocytic leukemia. *Pediatr Blood Cancer.* 2010;54:603–5.
9. Bittencourt H, Teixeira Junior AL, Glória AB, Ribeiro AF, Fagundes EM. Acute promyelocytic leukemia presenting as an extradural mass. *Rev Bras Hematol Hemoter.* 2011;33:478–80.
10. Savranlar A, Ustündag Y, Ozer T, Bayraktaroglu T, Demircan N, Ozdemir H, et al. 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;58:251–4.
11. Sanz MA, Montesinos P, Kim HT, Ruiz-Argüelles GJ, Undurraga MS, Uriarte MR, et al. All-trans retinoic acid with daunorubicin or idarubicin for risk-adapted treatment of acute promyelocytic leukaemia: a matched-pair analysis of the PETHEMA LPA-2005 and IC-APL studies. *Ann Hematol.* 2015;94:1347–56.

J. Villaseñor-Ledezma*, M. Aмосa-Delgado,
J.A. Ruíz-Ginés
y J.A. Álvarez-Salgado

Servicio de Neurocirugía, Complejo Hospitalario de Toledo, Toledo, España

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: jj.villasenor.l@gmail.com
(J. Villaseñor-Ledezma).

<https://doi.org/10.1016/j.nrl.2017.02.007>
0213-4853/

© 2017 Sociedad Española de Neurología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).