

Una niña de 15 años con leucemia mieloide post terapia de sarcoma sinovial

A 15-year-old girl with myeloid leukemia following synovial sarcoma therapy.

Marco Rodrigo Aguilar Ortiz,¹ Pavel Yael Arias Siu,¹ Rocío Cárdenas Cardós,¹ Isabel Beristain Gallegos,² María José Lizardo Thiebaud,³ Eduardo López Corella³

RESUMEN CLÍNICO

Paciente del Instituto quien acudió a los 15 años de edad, al Servicio de Urgencias con un cuadro de 2 semanas con epítaxis intermitente, gingivorragia, a lo que se agregó fiebre de hasta 39 °C, y cefalea pulsátil bitemporal. La biometría de unos días antes había reportado hemoglobina de 8.9 g/dL, hematocrito de 23.5%, recuento total de plaquetas de $45 \times 10^3/\mu\text{L}$ y un recuento absoluto de neutrófilos (RAN) de $100/\mu\text{L}$.

Con este cuadro de neutropenia severa y anemia, de inmediato se trasladó a Infectología donde ingresó con FC de 99 lpm, FR 19 rpm, TA 95/56, SatO₂ 99%, Temp. 36.6 g Celsius. La exploración física fue esencialmente negativa, con adecuada ventilación.

La niña tenía una larga y dolorosa historia en este Instituto. Tres años antes, a los 11 años de edad y sin antecedentes de importancia, presentó dolor en rodilla izquierda que en 3 meses era un tumor doloroso en hueso poplíteo. Una tomografía mostró un tumor lobulado en región poplíteo de 5 x 9 cm que envolvía los vasos poplíteos sin afección de hueso. (**Figura 1**) Con la sospecha de neoplasia de tejidos blandos fue derivada a este INP y en los días siguientes una biopsia de la lesión (B19-437) se informó como sarcoma sinovial monofásico. Se inició régimen de citoreducción para sarcoma de alto grado, de alto riesgo T2b N0 M0 de acuerdo con EpSSG grupo III (Ifosfamida y Doxorru-

¹ Departamento de Oncología.

² Departamento de Radiología e Imagen.

³ Departamento de Patología.
Instituto Nacional de Pediatría, Ciudad de México.

Correspondencia

Eduardo López Corella
tarto006@gmail.com

Este artículo debe citarse como: Aguilar-Ortiz MR, Arias-Siu PY, Cárdenas-Cardós R, Beristain-Gallegos I, Lizardo-Thiebaud MJ, López-Corella E. Una niña de 15 años con leucemia mieloide post terapia de sarcoma sinovial. Acta Pediatr Méx 2026; 47: e3565.

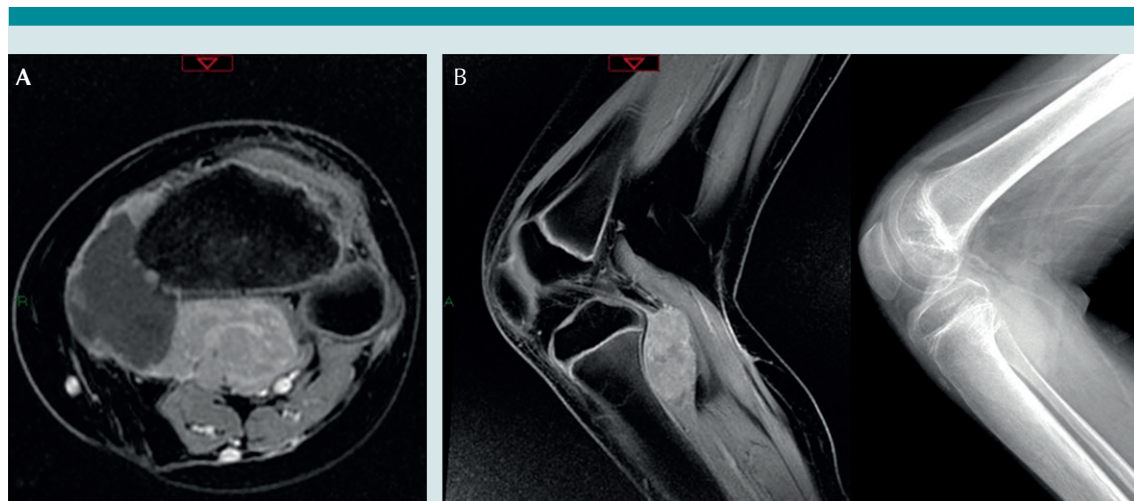


Figura 1. A) RM RODILLA IZQUIERDA (axial y sagital). Tumoración de tejidos blandos en hueco poplíteo, periarticular. Isointensa en T1, hiperintensa en T2, presenta restricción a la difusión. Con reforzamiento intenso y heterogéneo por necrosis central. **B)** RX LATERAL DE RODILLA IZQUIERDA. Presenta flexión menor a 90° secundario a lesión de tejidos blandos, radiopaca localizada en planos profundos de hueco poplíteo, posterior al tercio superior de la tibia. Estructuras óseas íntegras.

bicina [3 cursos]). Cuatro meses después y ante la evidencia clínica y radiológica de progresión tumoral, se practicó cirugía radical para control local, con amputación supra-rotuliana. El estudio de la pieza quirúrgica (B19-1751) informó Sarcoma sinovial monomorfo, con poca respuesta a quimioterapia. Límites quirúrgicos sin tumor. **(Figura 2,3)** Se continuó con régimen EPSS (completó en total 5 cursos con Ifosfamida Doxorubicina [DTA 375mg/m²] y uno solo Ifosfamida), con seguimiento estrecho de parte de Oncología Médica, Cirugía Oncológica y con igualmente estrecho apego por parte de la paciente y su familia. Exploración periódica por estudios de imagen no revelaron datos de metástasis pulmonar. Dos años después de la cirugía, aparecieron lesiones pulmonares sugestivas de metástasis. Fueron resecadas por toracotomía y el estudio anatomopatológico (B22-613) informó dos metástasis de sarcoma sinovial en lóbulo superior de pulmón izquierdo. El esquema de tratamiento se pasó a segunda línea de acuerdo con el protocolo CWS 91 REZ, con 2 cursos de

carboplatino-etopósido y 4 cursos de carboplatino-ifosfamida; seis meses después se resecaron dos metástasis, ahora del pulmón derecho. (B22-2062). **(Figura 4,5)** Había seguido sin sobresaltos ni datos de actividad tumoral durante dos años hasta este último ingreso.

En Infectología se instaló tratamiento con cefepime, se practicó aspirado y cultivo de médula ósea. Ante la neutropenia profunda persistente y la sospecha de una segunda neoplasia, probablemente leucemia se trasladó al tercer día a Oncología. Se precisó el diagnóstico de leucemia mieloide aguda secundaria, de alto riesgo con traslocación (9;11) (p22; q23) y el estudio de secuenciación detectó la presencia del gen reordenado *KMT2A* en sangre y en médula ósea. Se instaló protocolo basado en BFM 2012 AML HR, Inducción con HAM (citarabina 3/gr/m² 6 dosis, mitoxantrona 10 mg/m² 2 dosis [con Dexrazoxano]). Se agregó Meropenem y Linezolid (anafilaxia a Vancomicina) y continuaba con Filgrastim® como estimulante de colonias



Figura 2. Pieza quirúrgica de amputación suprarrotuliana. El tumor residual se aprecia como un nódulo gris amarillento retrotibial. (Foto cortesía del Dr. Luis Roberto Olivas Román, ahora en Hermosillo, Sonora).

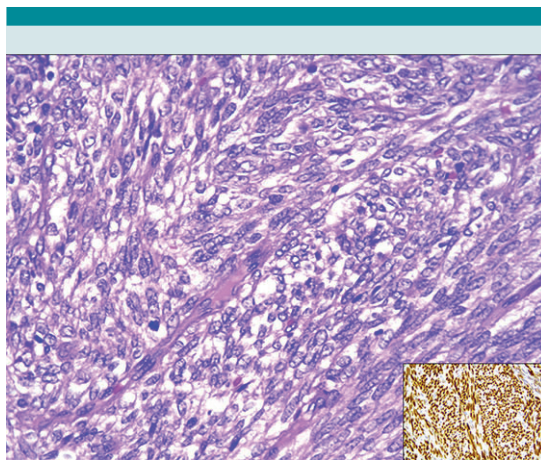


Figura 3. El tumor en la pieza de amputación tiene histología de sarcoma fusocelular sin efecto apreciable de la quimioterapia. Destacan algunas mitosis. Recuadro: Inmunomarcación positiva para TLE1 que apoya el diagnóstico de sarcoma sinovial.



Figura 4. TACARs pulmonares después de dos años de vigilancia donde se observaron como hallazgo de nueva aparición bullas subpleurales que aumentan o disminuyen en número y tamaño durante los estudios de seguimiento.

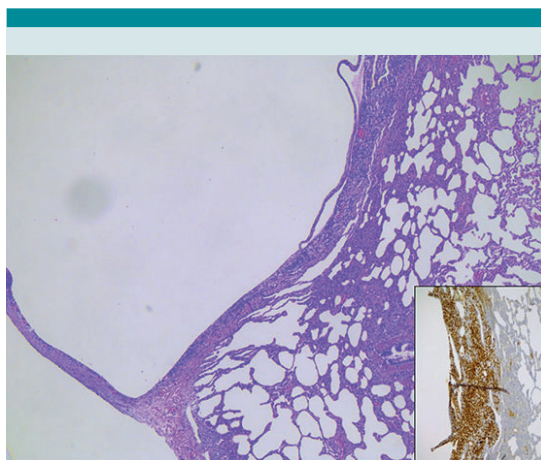


Figura 5. Metástasis pulmonar quística, con un engrosamiento hipercelular con inmunomarcación positiva para TLE1 (Recuadro).

de granulocitos, cursó con amaurosis por probable infección por CMV con Desprendimiento de Retina, se colocó ganciclovir intravítreo. La biopsia de médula ósea (B24-1507) se informó como Leucemia mieloide aguda (CD117+, CD13+, CD33+ con un p53 positivo 3+).

En los siguientes 5-6 meses nuestra paciente, ya con 16 años, permaneció estable, continuó manejo de acuerdo con el protocolo BFM para LAM de alto riesgo (Completó inducción 2 cursos HAM y posterior mantenimiento con citarabina 1 gr/m2 y 6-mercaptopurina). En el manejo de la niña participaron los Servicios de Salud Mental, Genética, Oftalmología, Ginecología, Endocrinología para manejo de glucemia y control de posible síndrome metabólico [Dosis acumulada de glucocorticoides: 4528.8 mg/m2 con base a HCT]. Presentó episodios de epistaxis, fiebre y seguía neutropénica, asimismo estuvo manejada por Infectología. Llevó seguimiento por consulta externa y el Servicio de Trasplante y Terapia Celular en Pediatría consideró ingresarla al protocolo de trasplante, sin embargo, la paciente y el familiar rechazaron la posibilidad debido al alto riesgo de mortalidad por toxicidad preexistente. Presentó un cuadro respiratorio que resultó positivo a Influenza A lo cual motivó su reingreso a Prehospitalización. Por mejoría fue egresada, para continuar con mantenimiento con terapia sistémica e intratecal como externa. Al acudir a una cita para toma de productos se detectó una anemia grave de 2.9 de hemoglobina y se ingresó de nuevo a pre hospitalización. Se integró diagnóstico de recaída temprana a médula ósea, por lo que se ofreció una 2ª línea de tratamiento planeando 2 cursos con FLAG (fludarabina [modificado por exposición previa a antraciclinas], citarabina y filgrastim®), de los cuales solo recibió el primer curso.

En su último ingreso se presentó con fiebre, expectoración hialina, dolor torácico y dificultad respiratoria. A la valoración se encontró con fiebre de 40 grados, saturación de 84%, taquicardia hasta 172 lpm, llenado capilar de 3 segundos y tensión de 62/41.

En Sala de Hospitalización de Urgencias presentó deterioro progresivo que evolucionó a bradicardia y paro cardiorespiratorio.

La apreciación diagnóstica final fue:

- Historia de Sarcoma sinovial monofásico primario de hueso poplíteo izquierdo con progresión y metástasis pulmonares, que requirió amputación para control local vigilancia desde enero 2020.
- Leucemia mieloide aguda secundaria, de alto riesgo con t (9,11) (p22; q23) con reordenación del gen KMT2A, como segunda neoplasia.
- Recaída temprana a médula ósea refractaria a tercera línea de tratamiento.
- Fuera de tratamiento oncológico.

COMENTARIO DE RADIOLOGÍA E IMAGEN (Dra Beristain)

No contamos con las imágenes de los primeros estudios que fueron hecho antes de su ingreso con nosotros. Ya en nuestro material, la resonancia magnética revela el tumor en hueso poplíteo con una claridad meridiana. Pero hay que tener presente que la primera impresión diagnóstica se basa en la clínica y en la placa simple cuya interpretación pide mucha más acuciosidad y suspicacia. (**Figura 1**)

El aspecto tan inocente de las lesiones quísticas en pulmón (**Figura 4**) originaron cierto titubeo de si se trataban de dilataciones incidentales o de

metástasis. Afortunadamente ganó la suspicacia, se resecaron y resultaron lo segundo con lo cual se replanteó el plan de manejo.

COMENTARIO ANATOMOPATOLÓGICO (Dres. Lizardo Thiebaud y López Corella)

El interés de este caso estriba en que nos presenta algo que podemos considerar una enfermedad emergente. Una enfermedad nueva, porque hasta hace relativamente poco, los pacientes con una enfermedad neoplásica maligna se morían en la primera neoplasia. Las segundas neoplasias eran situaciones relativamente raras, limitadas a situaciones de predisposición como el caso del retinoblastoma en donde los sobrevivientes a largo plazo están en riesgo de desarrollar osteosarcoma, o los síndromes de predisposición familiar como Li Fraumeni y muchos otros.

Ahora todo es diferente. La oncología médica ha logrado el control y la prolongada supervivencia de muchas condiciones que antes eran mortales a corto plazo. Estos sobrevivientes son susceptibles a desarrollar una segunda neoplasia, a menudo condicionada precisamente por la terapia que les permitió dominar la primera neoplasia. Estas segundas neoplasias, que serán cada vez más frecuentes, plantean nuevos problemas de manejo y la reconsideración de los esquemas terapéuticos establecidos.

La primera neoplasia de esta niña fue un sarcoma sinovial, uno de los sarcomas fusocelulares frecuentes en la edad pediátrica y del que se espera sea algo susceptible a la quimioterapia. Pero desde la primera evaluación el tamaño del tumor, mayor a 5 cm, apuntaba a un mal pronóstico. Una biopsia por punción estableció el diagnóstico de sarcoma sinovial monomorfo. La descripción clásica del sarcoma sinovial es la de un tumor dimorfo con componentes fusocelular y epitelial pero la verdad es que la mayoría son monomorfos fusocelulares, particularmente en la edad pediátrica. El otro

punto que vale la pena mencionar es que, a pesar del nombre, no parece tener ninguna relación con articulaciones ni con tejido sinovial. Su derivación no ha sido aclarada y mientras así siga, no vale la pena cambiar el nombre, ya consagrado por la costumbre. Lo que sí se conoce bien son sus aspectos moleculares (la traslocación t(x;18) en casi todos y las proteínas de fusión SYT-SSX1 y SYT-SSX2) y los recursos diagnósticos derivados de este conocimiento. La hibridación fluorescente *in situ* (FISH) y el marcador TLE1 en inmunohistoquímica, de bastante buena especificidad han afinado el diagnóstico anatomopatológico y demostrado que este tumor se puede encontrar en una diversidad de localizaciones y afectar una gran variedad de órganos.

En la pieza de amputación a los cuatro meses del diagnóstico y tras el régimen de citoreducción, la histología del tumor era la misma que en la biopsia inicial, sin necrosis ni otros cambios que indicaran efecto citotóxico de la quimioterapia, aunque sí con reducción del tamaño del tumor a 5 x 1.5 cm. **(Figura 3).** En dos ocasiones tres años después se resecaron metástasis pulmonares, algunas de ellas quísticas, con el mismo aspecto fusocelular sarcomatoso. **(Figura 5).**

El cuadro final de la niña, de una leucemia mieloide aguda de alto riesgo, se documentó extensamente en la clínica y en los estudios moleculares, así como en las biopsias de médula ósea y finalmente en la autopsia. Tanto en las biopsias de médula ósea como en el estudio postmortem la médula ósea está compactamente ocupada por una población leucémica de blastos mieloides prácticamente sin tejido hematopoyético maduro residual. **(Figuras 6,7).** Infiltrados leucémicos focales se encontraron en numerosos órganos incluyendo piel y destacaba un trombo mural leucémico en endocardio. La niña falleció en insuficiencia respiratoria, como es frecuente en estos pacientes; en la autopsia

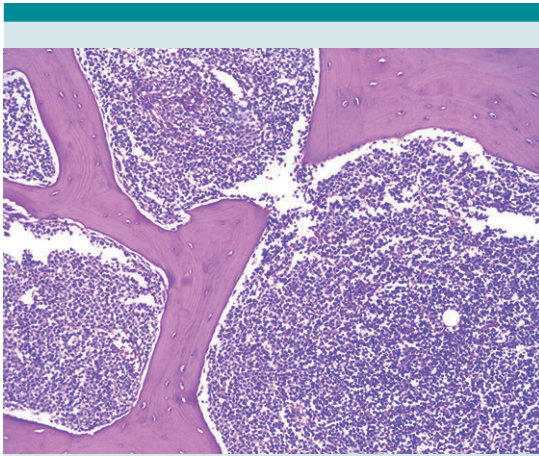


Figura 6. Médula ósea de la autopsia. Los espacios medulares están masivamente ocupados por blastos mieloides leucémicos.

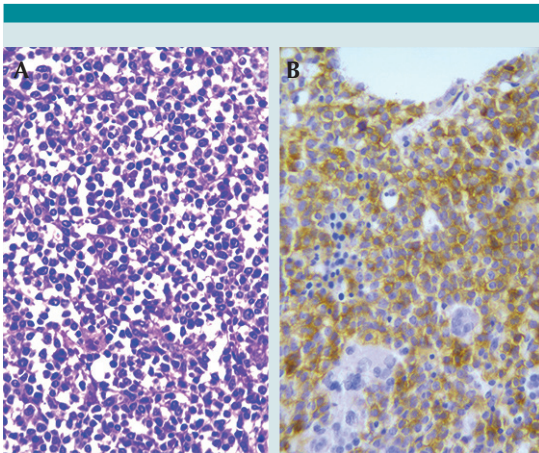


Figura 7. A. Detalle de médula ósea de la autopsia, ocupada por blastos leucémicos. No se identifican segmentados. **B.** La inmunomarcación con CD33 destaca el predominio de blastos leucémicos y permite identificar un nido eritroide, un megacariocito y aislados elementos no leucémicos, probablemente células estromales.

el pulmón exhibe los cambios humorales de la respuesta inflamatoria, con exudados fibrinosos y edema y con una escasa población macrofágica, sin componente de polimorfonucleares. La niña no disponía de un tejido hematopoyético para montar una respuesta inflamatoria celular.

Diagnósticos anatómicos principales

Historia de sarcoma sinovial en hueso poplíteo. (5 años)

- Amputación suprarotuliana izquierda.
- Metástasis pulmonares, resecaadas.
- Sin evidencia de sarcoma residual.

Leucemia mieloide aguda, secundaria. (1 año)

- De alto riesgo (t (9,11) (p22; q23), en recaída.
- Infiltración masiva a médula ósea.
- Infiltración leucémica en ganglios, amígdala, bazo, hígado y piel.
- Trombo mural leucémico en endocardio.

Agradecimiento. El Dr. Luis Roberto Olivas Román estudió la pieza de amputación y gracias a su acuciosidad conserva las fotografías del estudio lo que permitió su rescate para este manuscrito; las imágenes originales en nuestro archivo electrónico de Patología se dañaron y han sido irreuperables. Se lo agradecemos.

COMENTARIOS DE ONCOLOGÍA

Retos terapéuticos. Dra. Cárdenas Cardós

El caso de esta paciente reúne criterios de máxima complejidad debido a que se trata de un segundo evento de cáncer, considerando que no se trata de una LMA *de novo*. La OMS (WHO 2022) considera que para catalogarla como una segunda neoplasia mieloide relacionada al trata-

miento debe tratarse de una neoplasia primaria distinta al sarcoma sinovial, haber recibido tratamiento previo con quimioterapia y/o radioterapia y haber un periodo de latencia compatible. La paciente presentaba desde el punto de vista genético la t (9;11) (p21.3; q23.3) y en el estudio de secuenciación se encontró el gen *KMT2A* que participa en la fusión *KMT2A:MLLT3* que es el prototipo de leucemia secundaria por el uso de inhibidores de topoisomerasa II como el etopósido, doxorrubicina, ifosfamida, usados en sarcoma sinovial en el tratamiento que recibió la paciente. Dentro de las características típicas de este subtipo de LMA secundaria se encuentran, el tiempo de aparición entre cada evento de cáncer siendo el estándar de 1 a 3 años desde el tratamiento del tumor primario, en este caso fueron 4 años, que supera el rango descrito. Habitualmente la variedad de leucemia esperada es de componente mielomonocítico / monocítico, frecuentemente sin haber tenido una fase mielodisplásica previa. El cariotipo a menudo con la translocación *KMT2A* como única alteración adicional. Considerando todos los factores de riesgo de la paciente independientemente de los factores genéticos se debe considerar como una leucemia de muy alto riesgo; por definición, la OMS 2022 la clasifica como LMA de alto riesgo, independiente del gen acompañante además de que la enfermedad se encontraba en recaída, lo que lo hace de peor pronóstico. En recaída, la supervivencia global a 5 años en LMA pediátrica es <35%, y con reordenamiento *KMT2A* desciende a <20%, si no se logra realizar un trasplante alogénico en segunda remisión.

Esta paciente no llegó a esta posibilidad debido a la evolución desfavorable que presentó. En todos los pacientes que desarrollan segundas neoplasias es recomendable realizar estudio genético germinal: dos cánceres antes de los 15 años es criterio absoluto para estudio de predisposición a cáncer. Aunque el sarcoma sinovial no es típico de Li-Fraumeni, se debe descartar mutación germinal en TP53, DICER1, y síndro-

mes de fallo medular / reparación de DNA; con la finalidad de establecer un consejo familiar de riesgo de cáncer. El objetivo terapéutico es lograr una segunda remisión siguiendo los estándares de evaluación actuales para este tipo de leucemia con enfermedad mínima residual y buscar siempre la opción de trasplante alogénico que es la única opción con intención curativa descrita para estos pacientes con estas características. Las quimioterapias de rescate clásicas son poco efectivas y algunos grupos colaborativos como el COG, BFM AAML entre otros, están incluyendo terapias dirigidas con inhibidores de BCL 2 como el venetoclax y agentes hipometilantes como la azacitidina. Podemos concluir que el pronóstico de la paciente era muy malo a corto plazo y solo apuntaba al trasplante de CPH como salida.

Reflexiones en oncología pediátrica

Dres. Aguilar Ortiz y Arias Siu

Como oncólogos pediatras, muchas veces enfrentamos las consecuencias de decisiones (u omisiones) que ocurrieron meses atrás en un consultorio de primer contacto. El trágico caso de una paciente que falleció a los 16 años por una leucemia secundaria, ilustra de manera contundente cómo el tiempo de diagnóstico dicta no solo la supervivencia, sino el grado de mutilación y la toxicidad letal a largo plazo.

La historia de esta joven comenzó a sus 11 años con un síntoma aparentemente inofensivo: dolor en la rodilla. Como bien lo señaló el Dr. Eduardo López Corella: "Todos los adolescentes, un día sí y otro también, se dan golpes en las rodillas... ni modo de hacerles tomografías a todos". Sin embargo, transcurrieron tres meses de evolución hasta que un estudio de imagen reveló un sarcoma sinovial de 5 x 9 cm en hueso poplíteo. Ese periodo de latencia es el punto ciego de nuestro sistema de salud, no siempre falla la primera impresión diagnóstica; con frecuencia falla la ausencia de seguimiento cuando el paciente no evoluciona como debería.

Cuando un tumor llega con un volumen masivo y progresión inminente, el oncólogo pierde el lujo de la sutileza. Para salvar su vida, la paciente requirió una amputación suprarrotuliana y, posteriormente, un intenso bombardeo citotóxico (incluyendo ifosfamida, doxorubicina y platinos) para combatir metástasis pulmonares.

Logramos erradicar el sarcoma, pero la terapéutica pasó factura. Años después, el severo daño al ADN provocado por la quimioterapia desencadenó una Leucemia Mieloide Aguda secundaria que, a pesar de múltiples esfuerzos y cuidados intensivos, resultó fatal.

El reto clínico no es sospechar cáncer en cada golpe, sino desarrollar las herramientas para detectar cuándo un síntoma rompe el patrón evolutivo esperado. Un diagnóstico temprano permite tratamientos conservadores, menores dosis de quimioterapia y, drásticamente, menos riesgo de inducir neoplasias secundarias. Con frecuencia recibimos pacientes cuya enfermedad comenzó meses atrás con un síntoma aparentemente cotidiano: dolor, inflamación, cansancio o una masa atribuida inicialmente a traumatismos, infecciones o dolores asociados al crecimiento. La mayoría de estas manifestaciones tendrá una causa benigna; sin embargo, cuando su evolución deja de corresponder con lo esperado, cada semana sin reevaluación puede reducir las posibilidades de ofrecer un tratamiento menos agresivo.

Este desenlace obliga a una reflexión: diagnosticar oportunamente no solo significa aumentar las posibilidades de curación; también puede permitir un mejor control local, disminuir la mutilación y, en algunos casos, evitar la necesidad de tratamientos más intensivos y sus secuelas. No todos los desenlaces adversos pueden atribuirse a un retraso diagnóstico, pero ningún niño debería perder una oportunidad terapéutica porque un síntoma persistente fue normalizado durante demasiado tiempo.

Parafraseando a la Dra. Cecilia Ridaura: en el trabajo diagnóstico no solo hay que pensar en lo más frecuente, sino en *aquello que no te da oportunidad de recuperarte si te equivocas*. En términos de sospecha temprana, *todo debería ser cáncer mientras no se demuestre lo contrario*.

Banderas rojas que no debemos ignorar:

- Dolor óseo o articular que *no cede* con analgésicos tras 1-2 semanas.
- Dolor que *despierta al paciente* por la noche.
- Aumento de volumen *asimétrico* o masas palpables, por pequeñas que parezcan.

La sospecha clínica oportuna es el principal factor protector contra las mutilaciones y la toxicidad letal. El tiempo, en oncología, no es solo vida; es calidad de vida.