



PACIENTE
3 AÑOS

DIFICULTAD
RESPIRATORIA

SÍNDROME
DE VENA
CAVA
SUPERIOR

Servicio de Pediatría. Unidad de Oncología Pediátrica

A. Mestre Terol , C. Esquembre Menor

Colaboran: E. Rivera (Anatomía Patológica) y F. Tarin (Hematología)



PRESENTACIÓN DEL
CASO

HISTORIA NATURAL

Revisión
bibliográfica

DISCUSIÓN

- DIAGNÓSTICO
- TRATAMIENTO

Resultados
Nacionales y
Unidad de
Oncología
Pediátrica

Exposición del caso

Disnea progresiva de dos semanas de duración



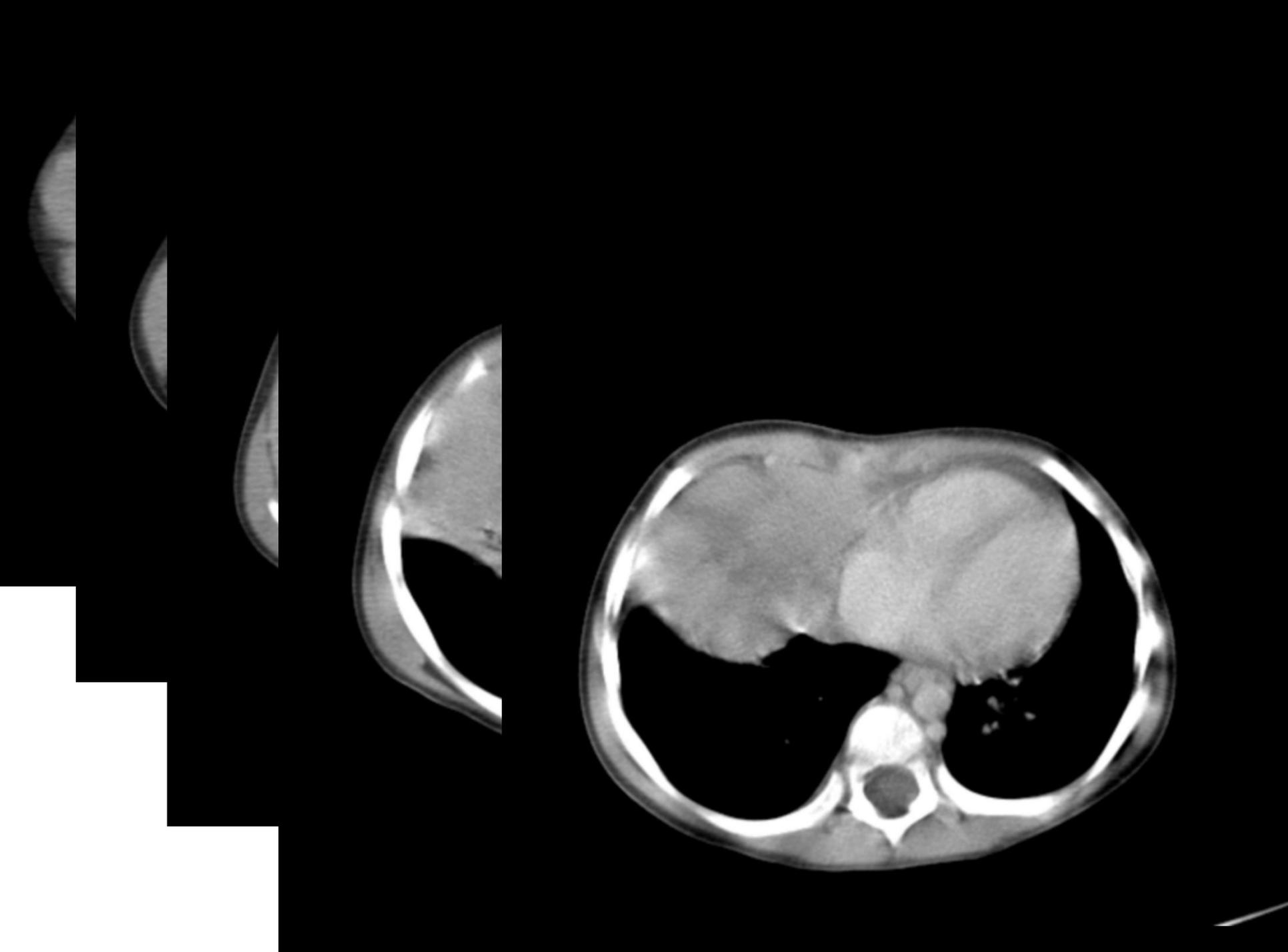
- síndrome constitucional
- dolor abdominal y en los hombros
- febrícula los últimos días





DCHA .





H. Gral Univ de Alicante



FR: 48 rpm

FC: 140 ppm

SatO₂ 96% sin oxígeno suplementario

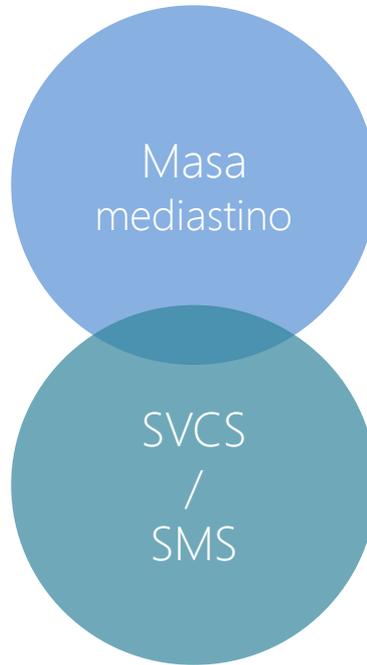
T^a: 37°C

TA: 100/60 mmHg

Dificultad respiratoria

Hipoventilación marcada segmentos paraesternales LM y LID

Edema palpebral bilateral e ingurgitación de venas yugulares externas (> derecha)
más evidente con el llanto (SVCS)

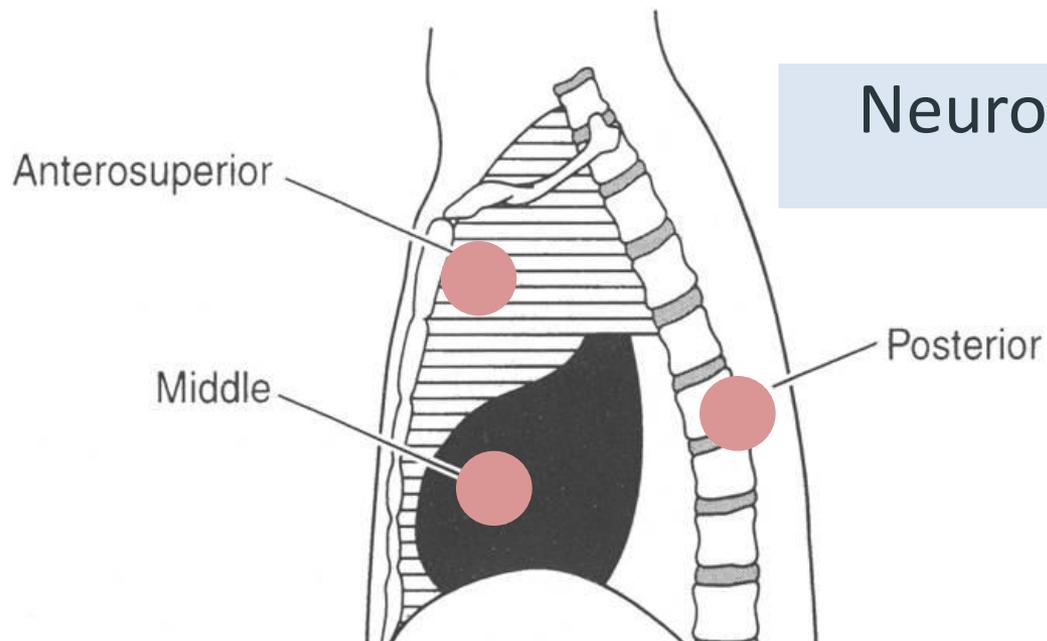


60-90% casos
están producidos
por tumores
malignos

Masa
mediastino

Masas mediastínicas más frecuentes en niños

LNH
LH
Teratoma



Neuroblastoma

Linfoma

Sintomatología

Síntoma	Número casos (%)
Tos/ disnea	11 (68)
Disfagia/ORTOPNEA	10 (63)
Derrame Pleural	8 (50)
Sibilantes	5 (31)
Afonía	3 (19)
Edema Facial	2 (12)
Derrame Pericárdico	3 (19)
Dolor Torácico	1 (6)



Tumores asociados con más frecuencia

Linfoma No Hodgkin	2'4 %
T. de células germinales	1'6
Neuroblastoma	1
Linfoma de Hodgkin	0'6
LLA	0'4
Sarcoma	0'4

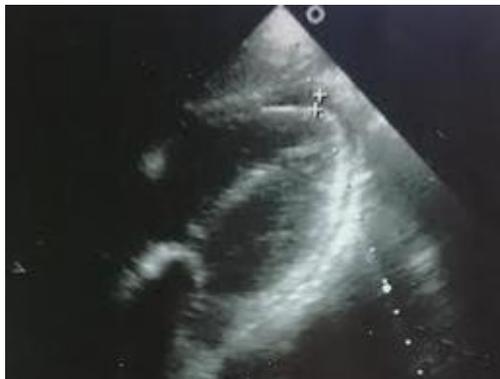
Pruebas complementarias

Sangre periférica



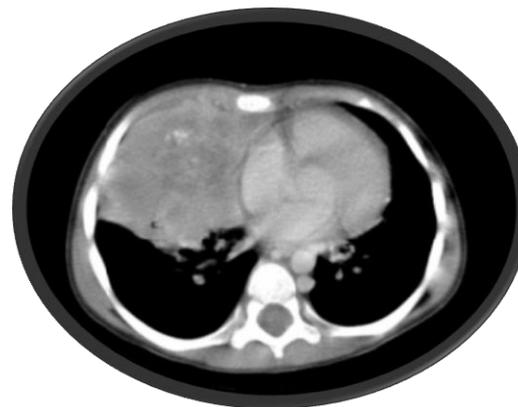
Sin blastos. 10-15% linfocitos activados

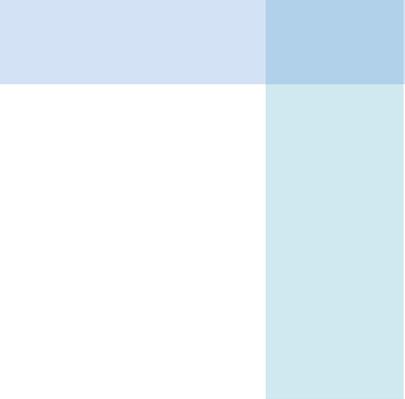
Estudio cardiológico



Derrame pericárdico ligero
Compresión extrínseca VCS y APD (▼ 50%)

Biopsia percutánea





Anatomía Patológica



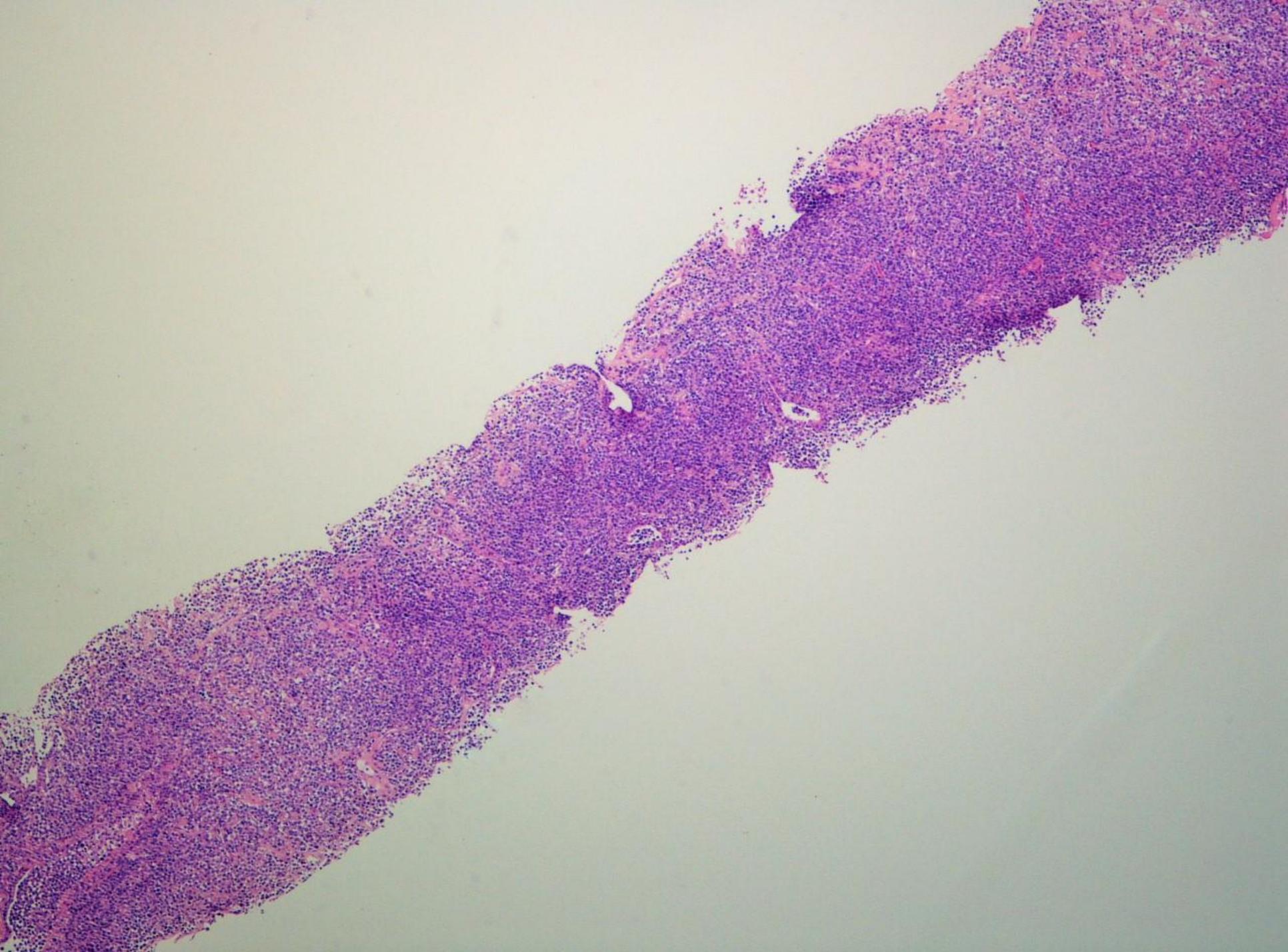
TUMOR EN MEDIASTINO EN NIÑOS

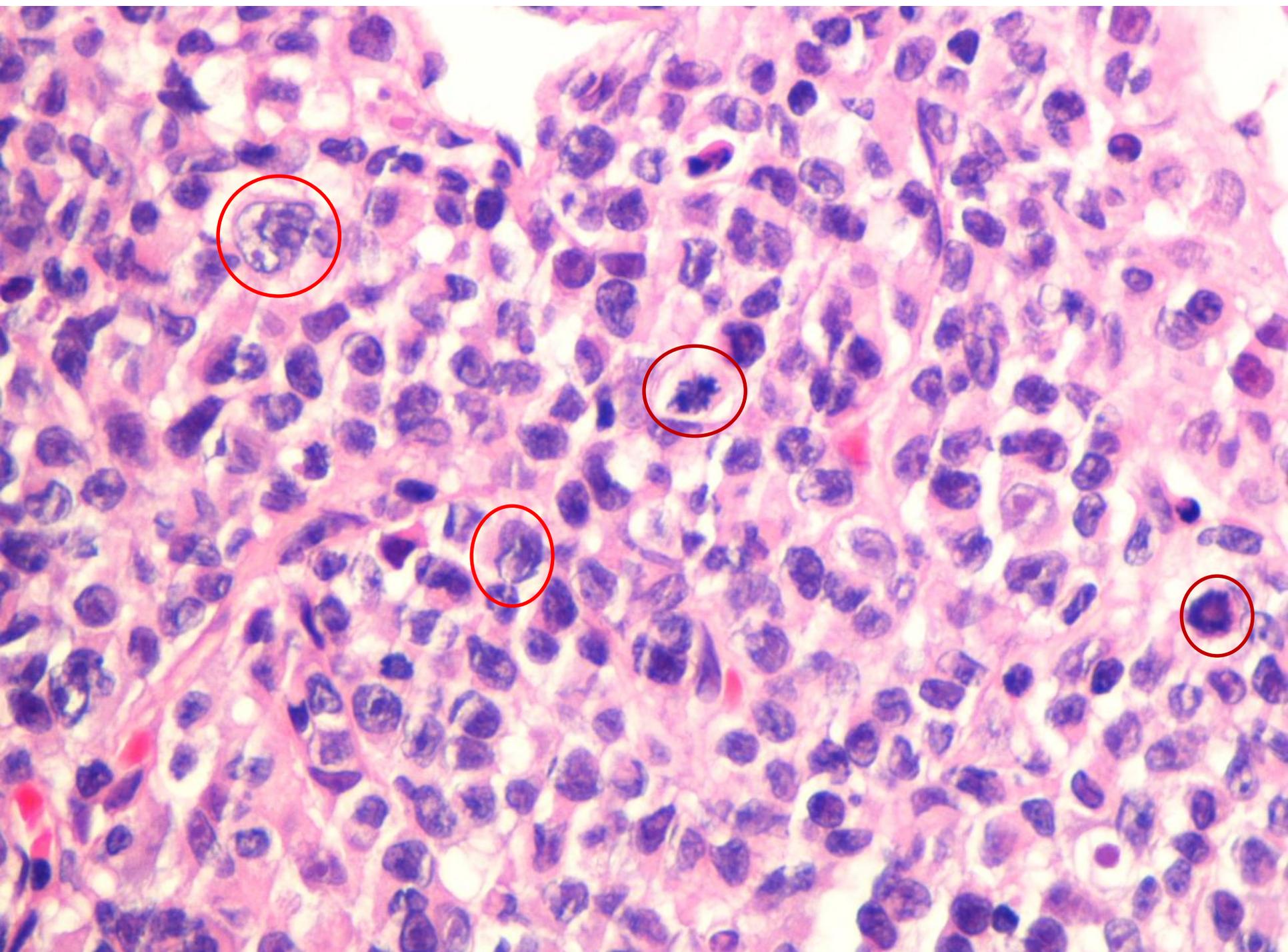
Table 2. Mediastinal masses in children in the Royal Children's Hospital 1970-1988

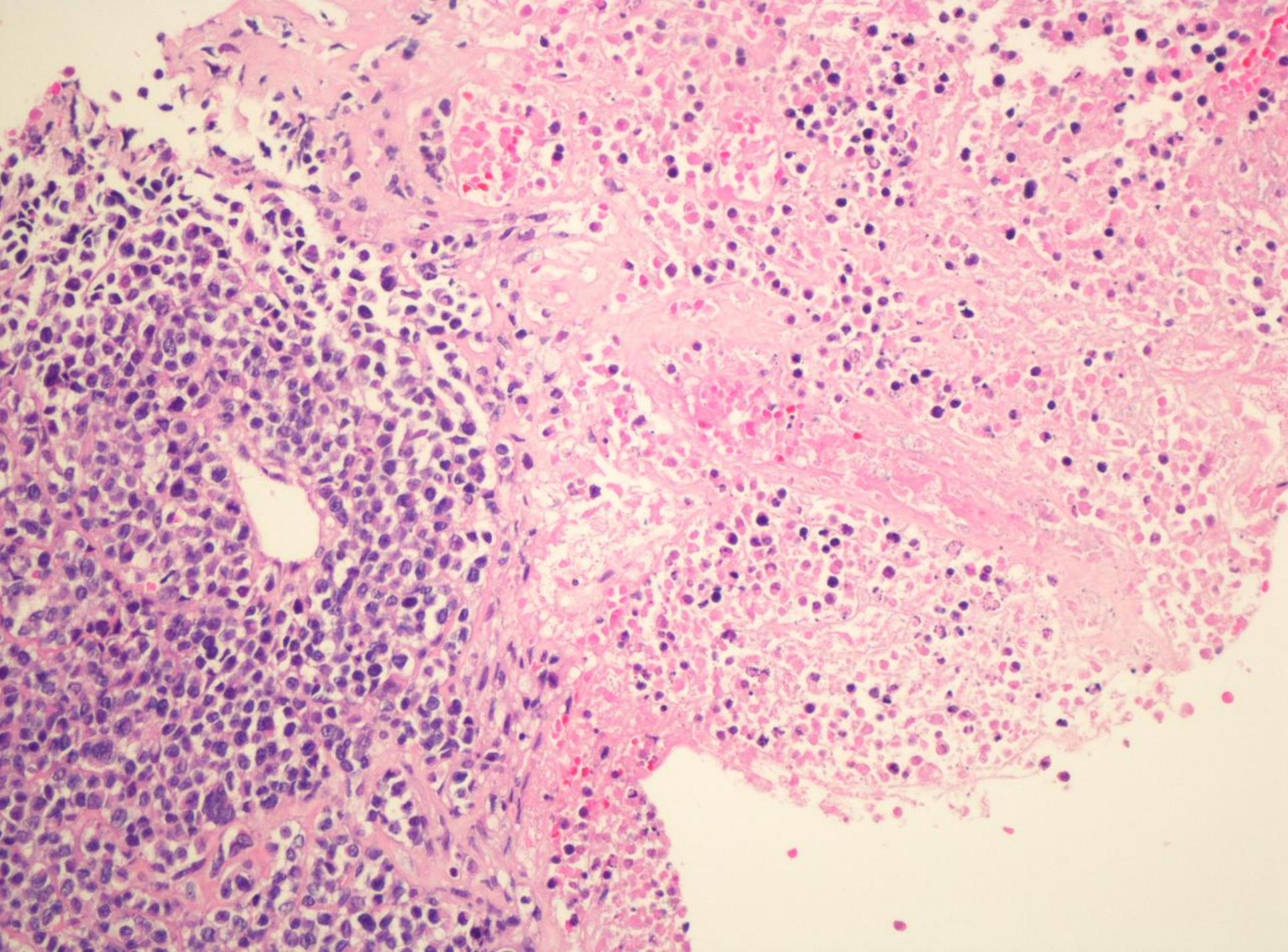
	Number	Percentage
Non-Hodgkin's lymphoma	34	28
Hodgkin's disease	29	24
Neuroblastoma	16	13.2
Ganglioneuroma	9	7.5
Duplication cysts	10	8.2
Teratoma	7	5.8
Neurofibroma	4	3.3
Lymphangioma	3	2.5
Mediastinal abscess	1	0.83
Thymic cyst	1	0.83
Pericardial cyst	1	0.83
Accessory lobe of lung	1	0.83
Inflammatory pseudotumour (plasma cell granuloma)	1	0.83
Fibromatosis	1	0.83
Neurofibrosarcoma	1	0.83
Carcinoid tumour (thymus)	1	0.83
Paravertebral Ewing's tumour	1	0.83
Total	121	

	Benign	Malignant
Anterior and superior	Teratoma	Non-Hodgkin's lymphoma
	Cystic hygroma	Hodgkin's disease
	Haemangioma	Teratoma with yolk sac tumour
	Thymic cyst	Seminoma
Middle		Desmoid
		Sarcoma
		Thymoma
	Bronchogenic cyst (tracheal duplication cyst)	Hodgkin's disease
	Teratoma	Non-Hodgkin's lymphoma
	Plasma cell granuloma	Teratoma
Posterior	Cardiac rhabdomyoma	Rhabdomyosarcoma
		Other sarcomas
	Ganglioneuroma	Neuroblastoma
		Ganglioneuroblastoma
	Neurofibroma	Neurofibrosarcoma
	Enterogenous cyst	
	Teratoma (rare)	Sarcoma
Lipoma	Liposarcoma	
Leiomyoma	Leiomyosarcoma	

METASTASIS DE TUMORES DE CEL PEQUEÑA AZUL (EWING, RABDOMIOSARCOMA)

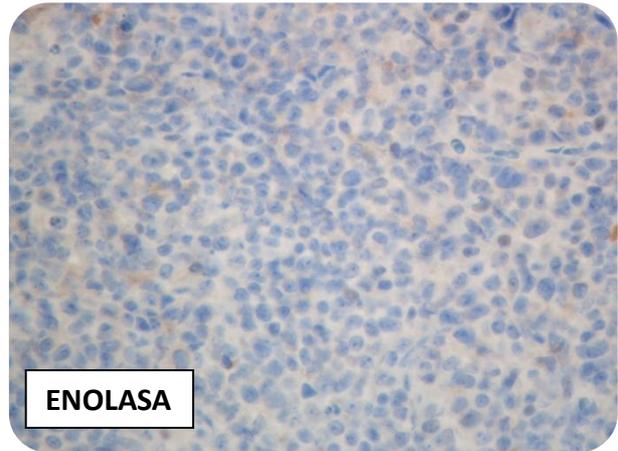
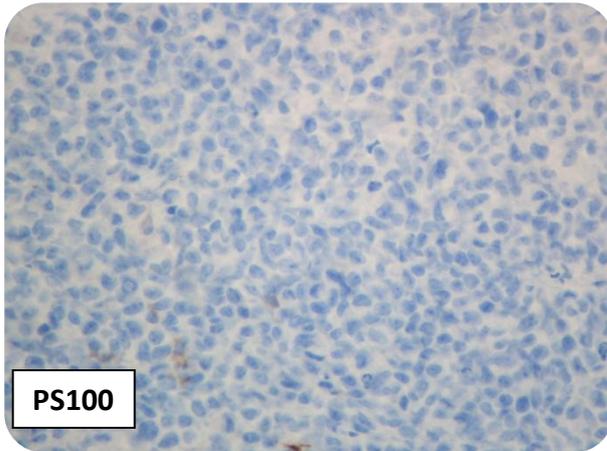
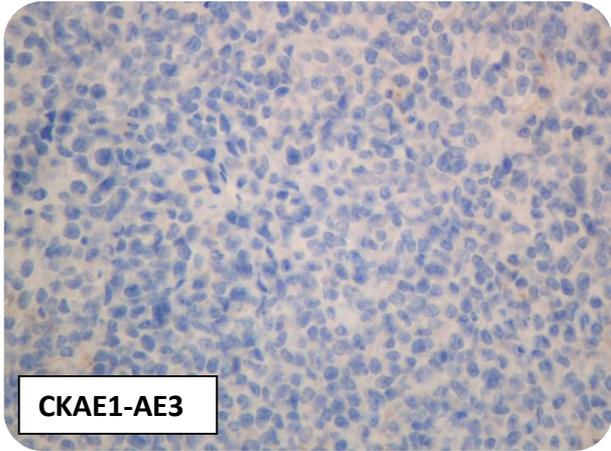






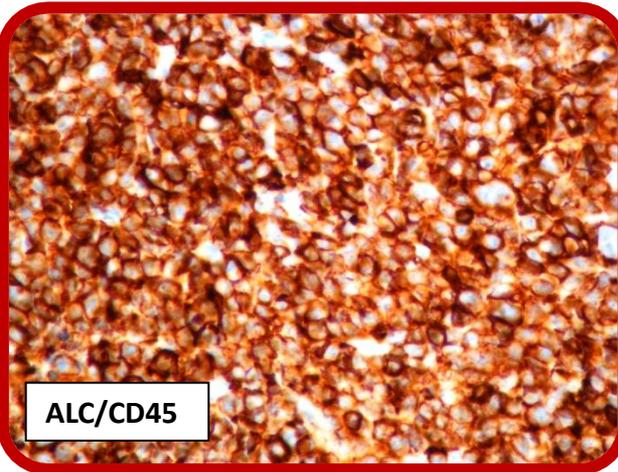
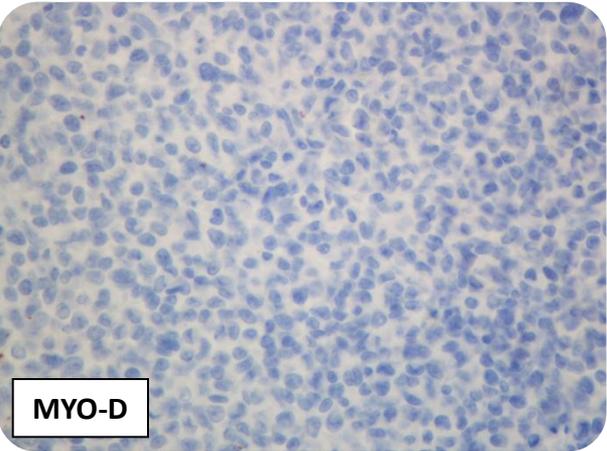
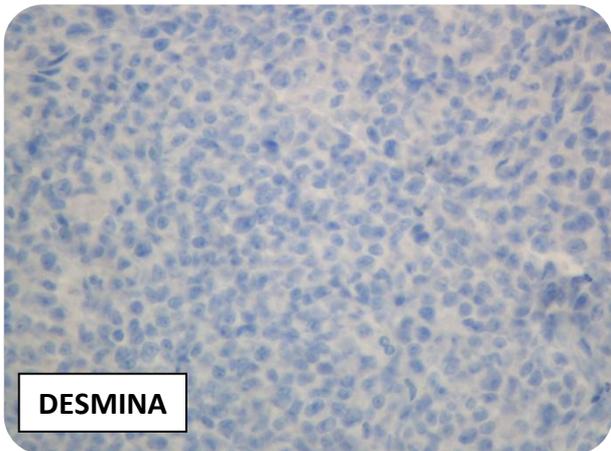
	Benign	Malignant
Anterior and superior	Teratoma Cystic hygroma Haemangioma Thymic cyst	Non-Hodgkin's lymphoma Hodgkin's disease Teratoma with yolk sac tumour Seminoma Desmoid Sarcoma Thymoma
Middle	Bronchogenic cyst (tracheal duplication cyst) Teratoma Plasma cell granuloma Cardiac rhabdomyoma	Hodgkin's disease Non-Hodgkin's lymphoma Teratoma Rhabdomyosarcoma Other sarcomas
Posterior	Ganglioneuroma Neurofibroma Enterogenous cyst Teratoma (rare) Lipoma Leiomyoma	Neuroblastoma Ganglioneuroblastoma Neurofibrosarcoma Sarcoma Liposarcoma Leiomyosarcoma

	Malignant
Anterior and superior	Non-Hodgkin's lymphoma Hodgkin's disease Teratoma with yolk sac tumour Seminoma Desmoid Sarcoma Thymoma
Middle	Hodgkin's disease Non-Hodgkin's lymphoma Teratoma Rhabdomyosarcoma Other sarcomas
Posterior	Neuroblastoma Ganglioneuroblastoma Neurofibrosarcoma Sarcoma Liposarcoma Leiomyosarcoma

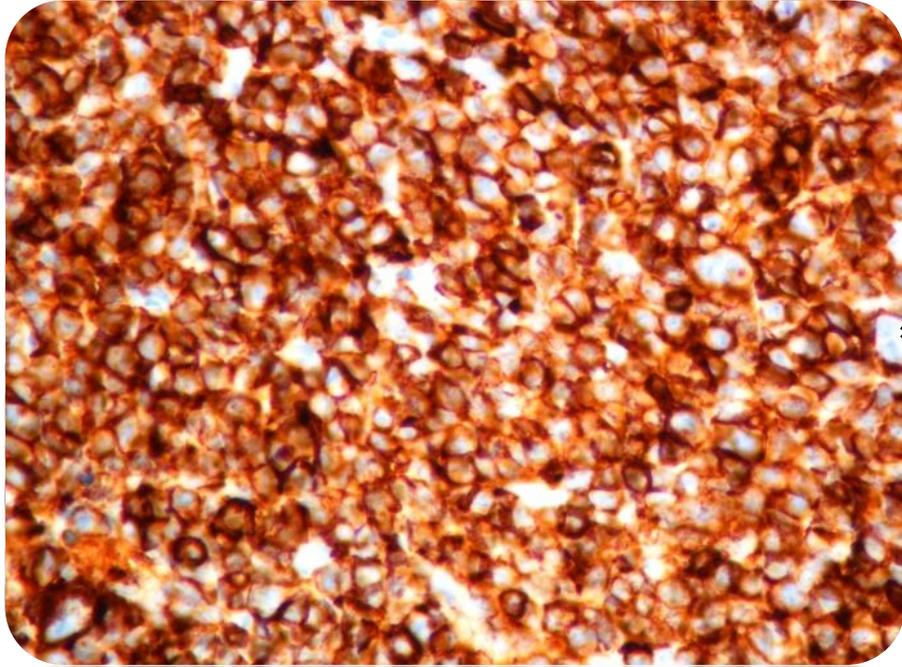


~~CARCINOMA~~

~~TUMORES ESTIRPE NEURAL~~



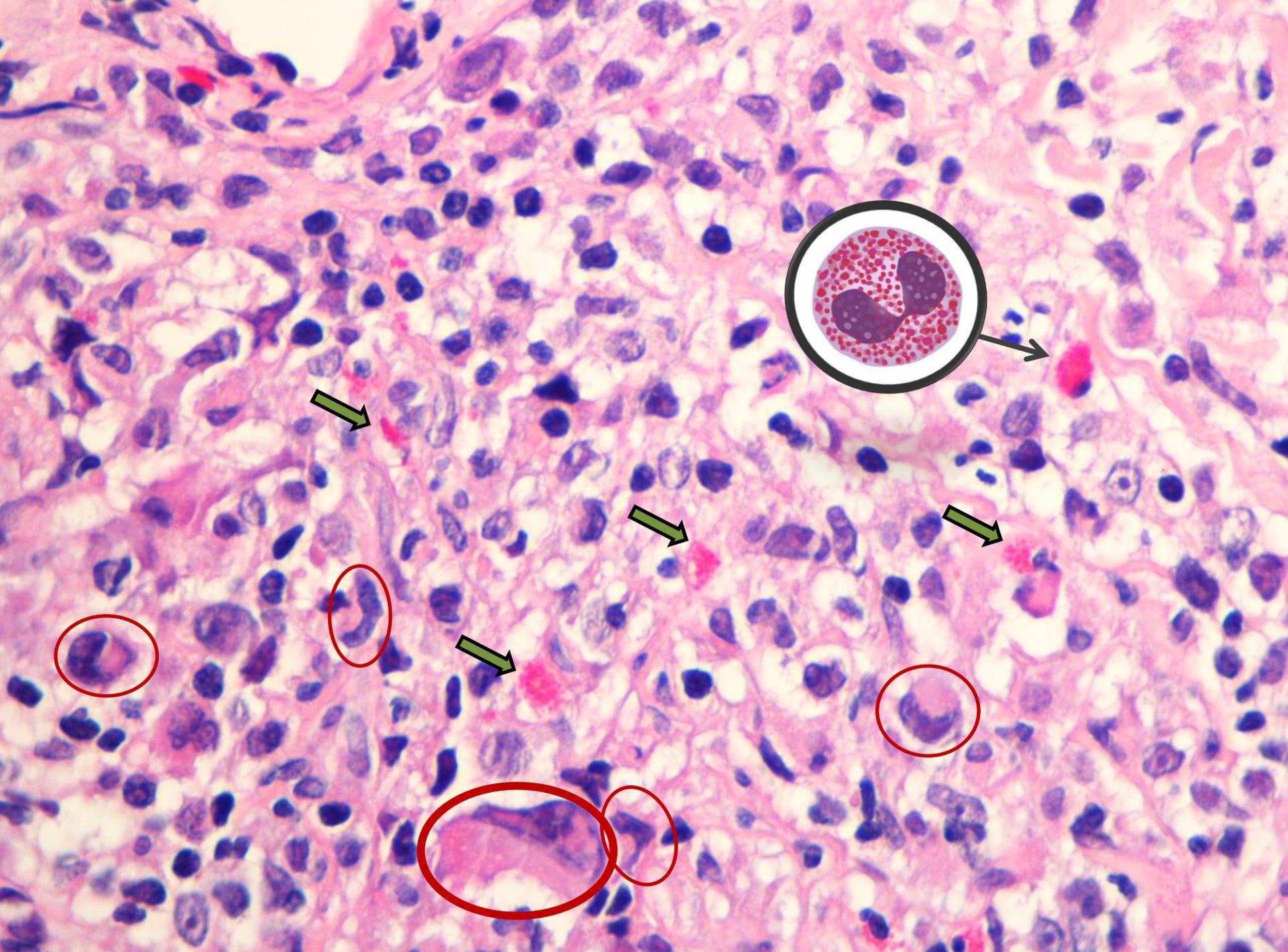
~~RABDOSARCOMAS~~

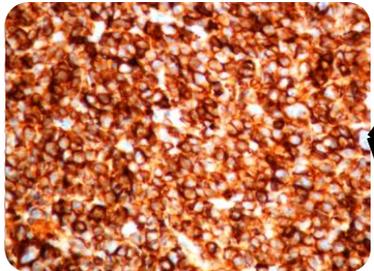
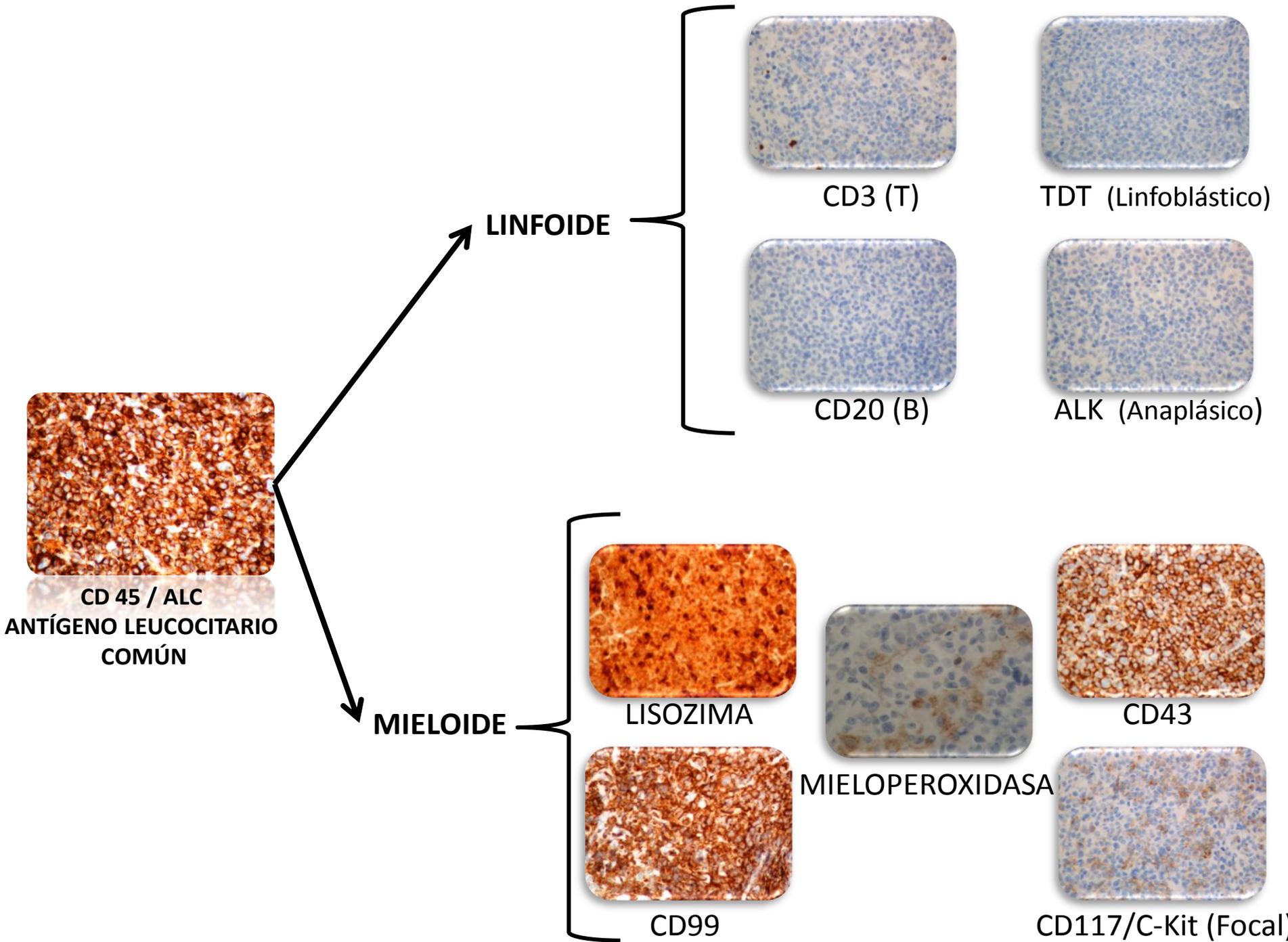


CD 45 / ALC
ANTÍGENO LEUCOCITARIO COMÚN

LINFOIDE

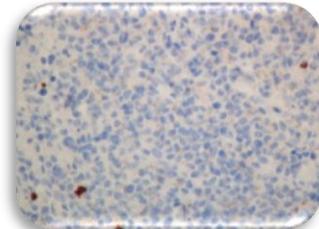
MIELOIDE



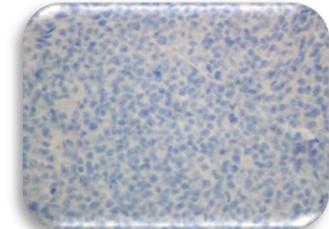


CD 45 / ALC
ANTÍGENO LEUCOCITARIO
COMÚN

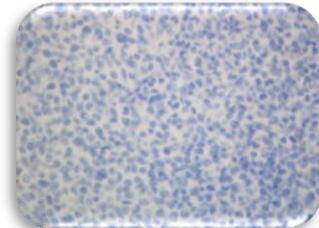
LINFOIDE



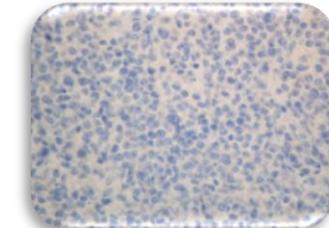
CD3 (T)



TDT (Linfoblástico)

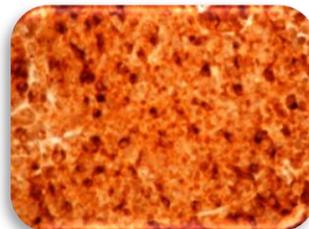


CD20 (B)

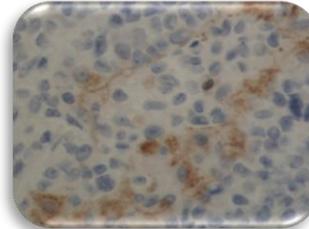


ALK (Anaplásico)

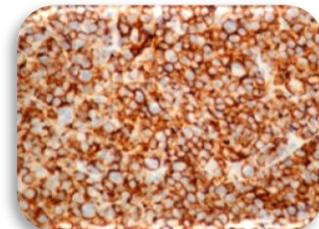
MIELOIDE



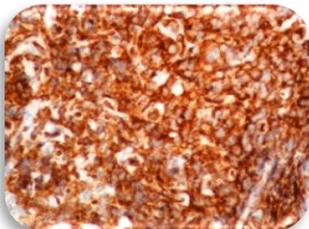
LISOZIMA



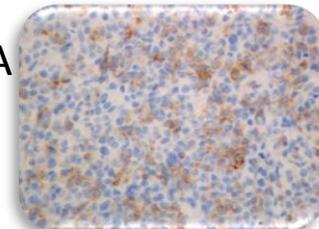
MIELOPEROXIDASA



CD43



CD99



CD117/C-Kit (Focal)

LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA

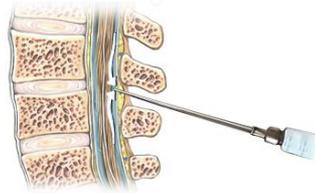
(En forma de tumor sólido)

SARCOMA GRANULOCÍTICO

Estudio de extensión

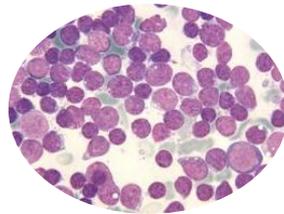


● **Estudio LCR**



Normal

● **Estudio MO
(aspirado)**

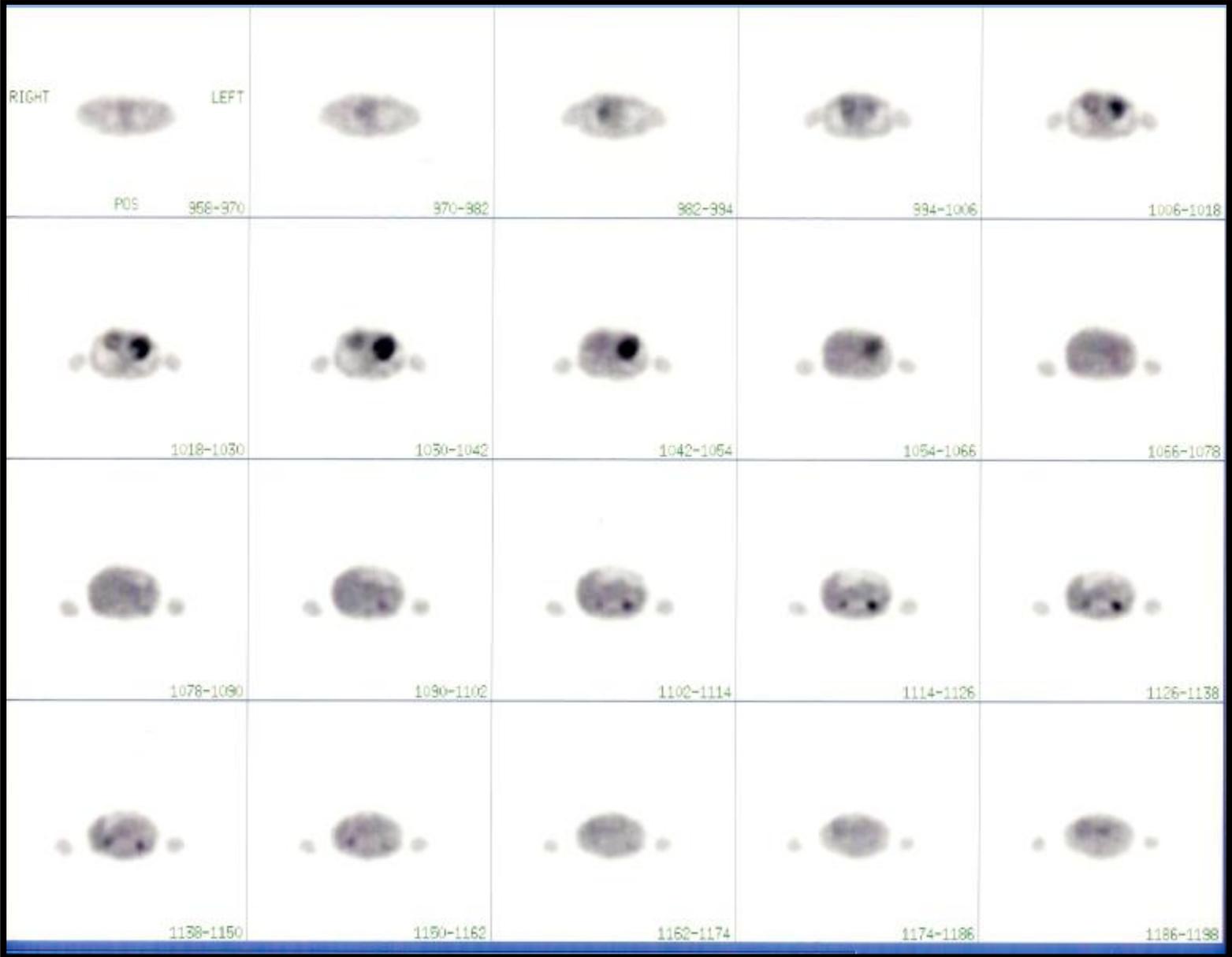


Morfología normal. Cariotipo 46, XY

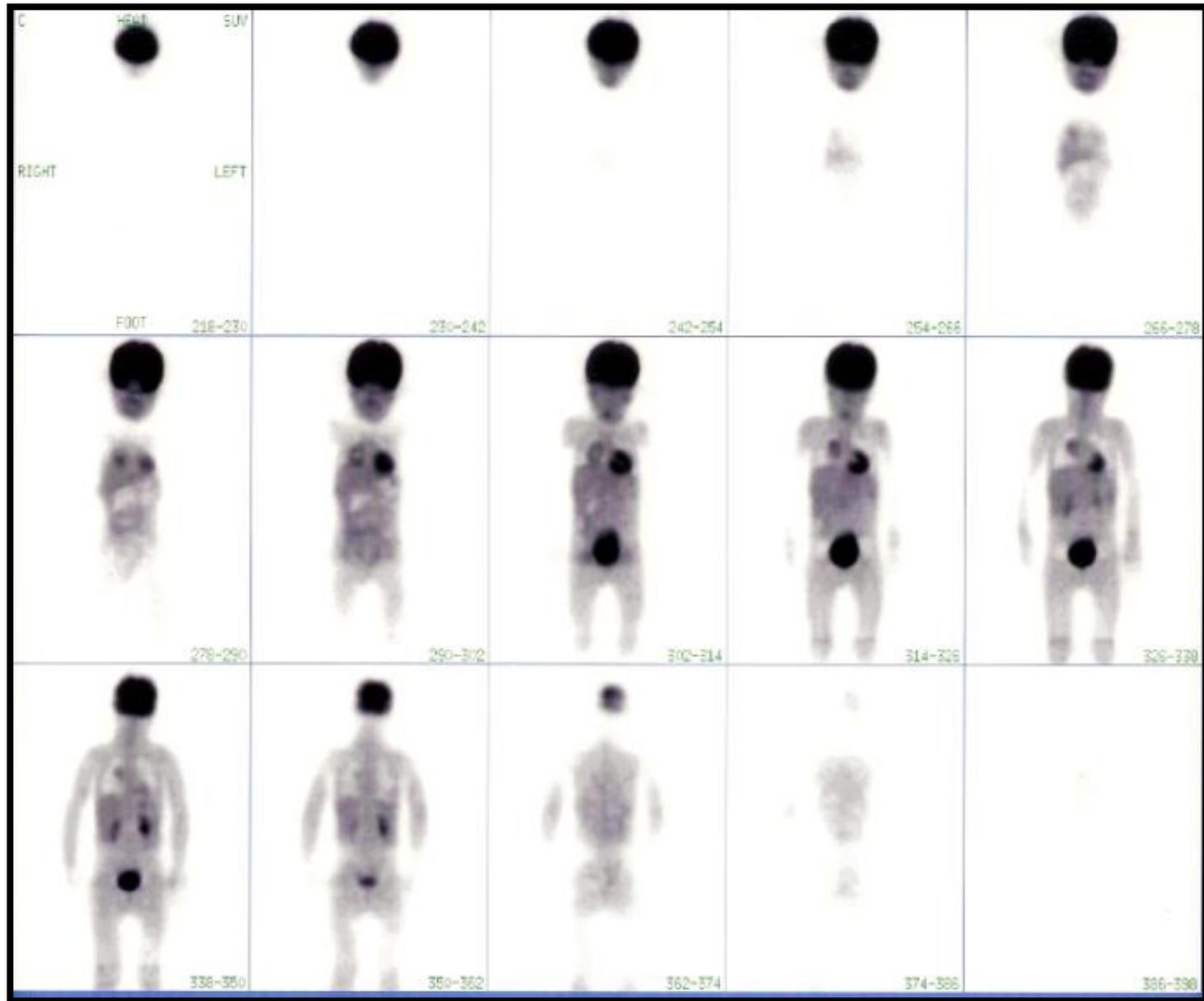
IF: ausencia de células blásticas

**Biología molecular: hiperexpresión
del gen WT1 baja/moderada**

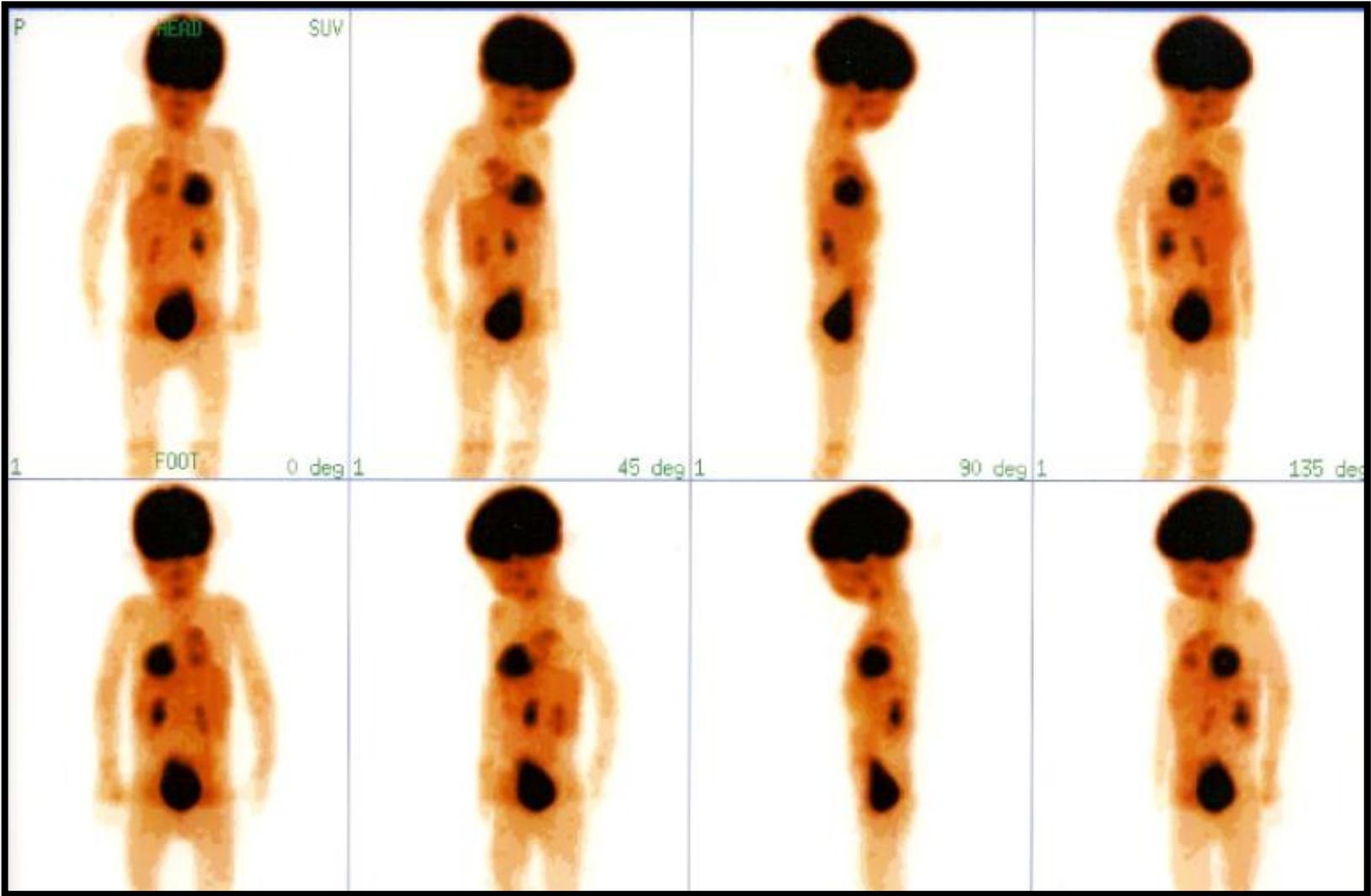
PET al diagnóstico



PET al diagnóstico



PET al diagnóstico



Diagnóstico

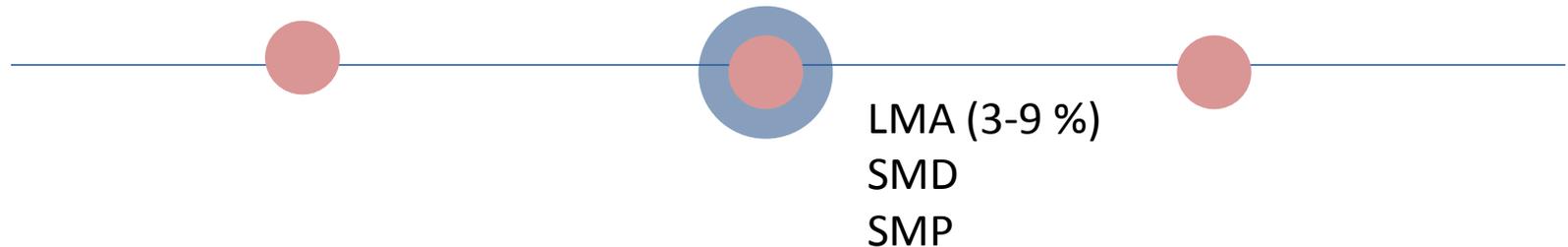
SARCOMA GRANULOCÍTICO PRIMARIO DE MEDIASTINO

“sarcoma mieloide”, “cloroma”, “mielosarcoma”, “sarcoma eosinófilo”



EMT

Tumor extramedular localizado formado por células mieloides inmaduras



pEMT

Sarcoma granulocítico **primario**

Sin evidencia de LMA

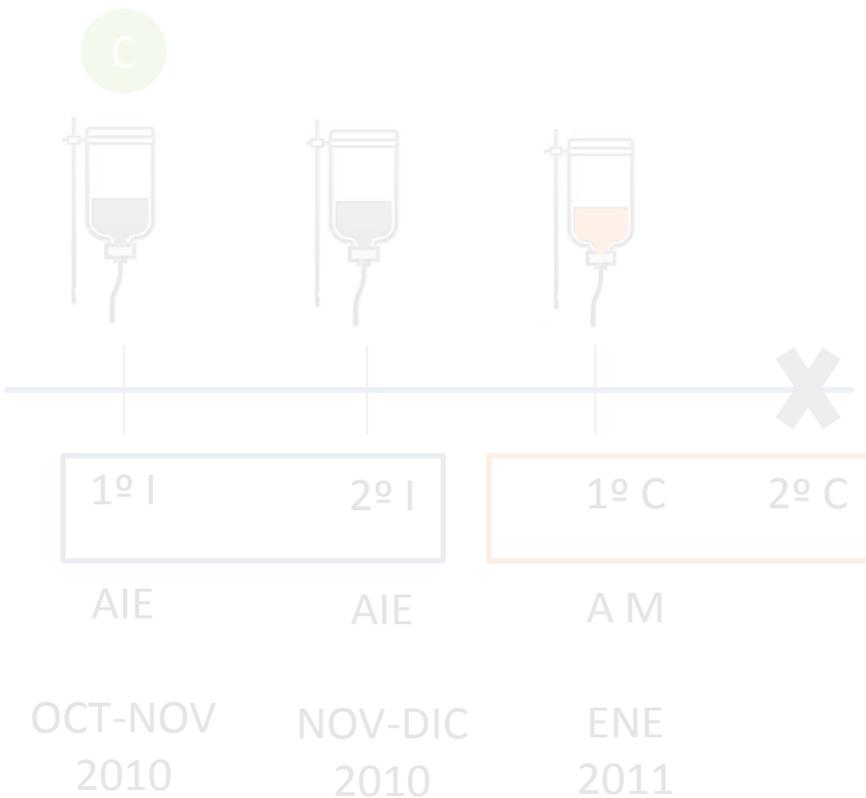
Szinnai et al (PBC 2007) Revisión de casos pediátricos literatura 1970 -2004
47 casos, sólo 2 mediastínicos

Reinhardt (L&L 2002) AML-BFM-studies 87/93/98 Incidencia 2.5 %

Tratamiento

QUIMIOTERAPIA

Protocolo LMA SEHOP-2007



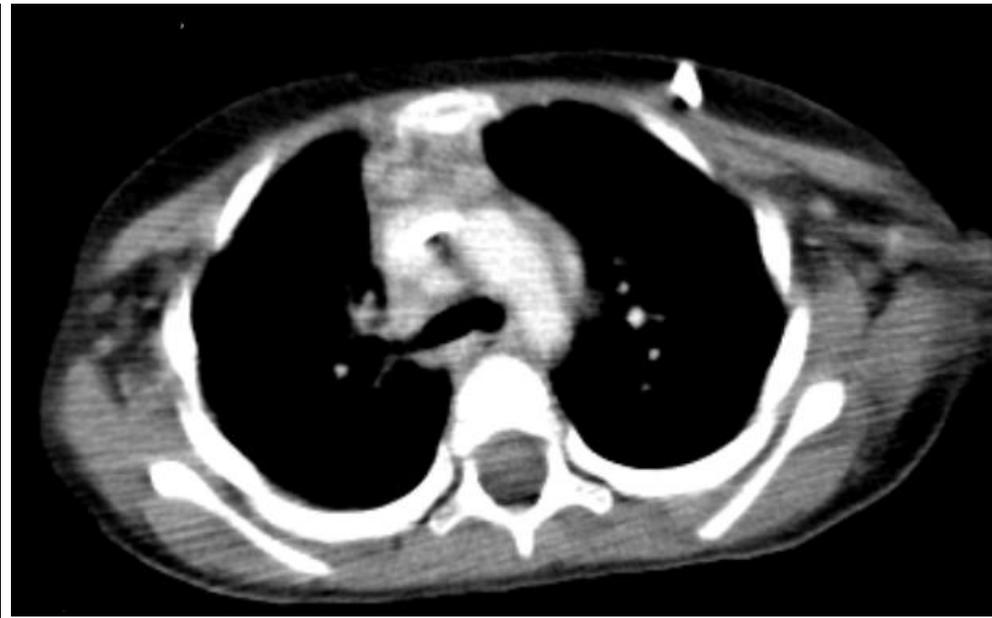
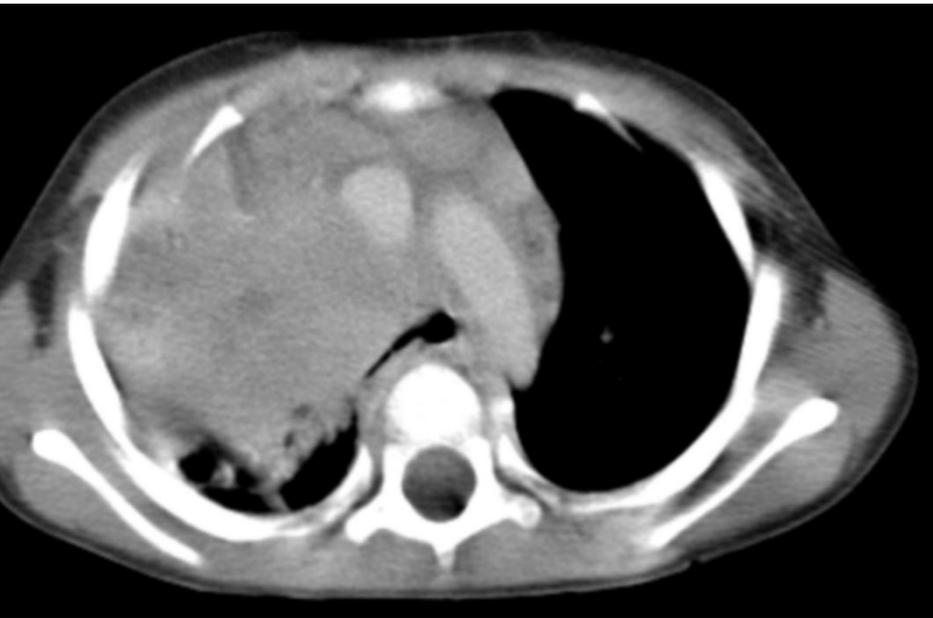
TRASPLANTE AUTÓLOGO PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS

- Acondicionamiento
busulfán + ciclofosfamida+ etoposido
- Infusión en mayo 2011
- G-CSF 10 días (+5 a +15)
- Prendimiento de serie blanca día +13



Tratamiento

EVALUACIÓN DE LA RESPUESTA (PET Y TAC)

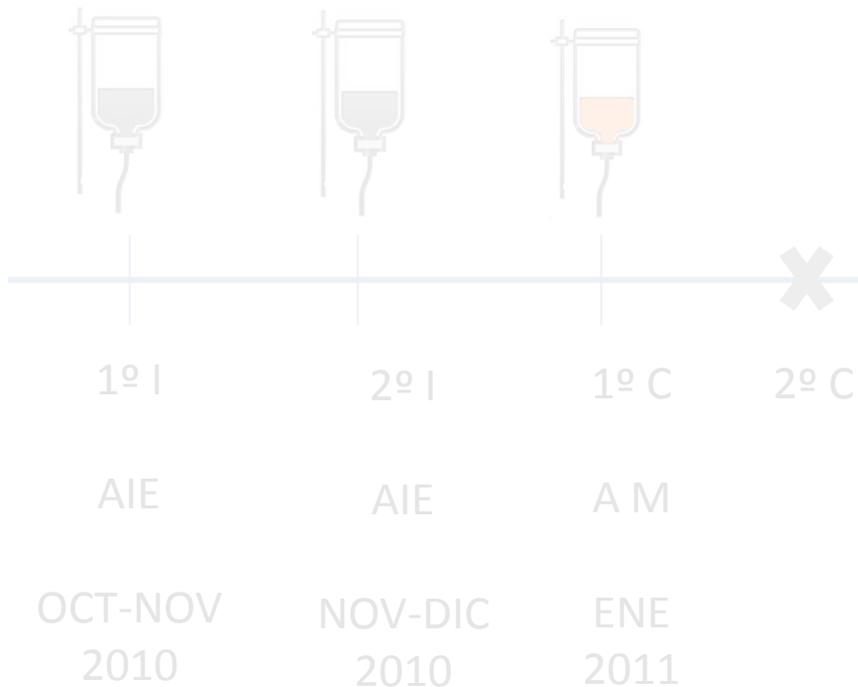


REMISIÓN COMPLETA

Tratamiento

QUIMIOTERAPIA

Spanish SEHOP-2007 protocol

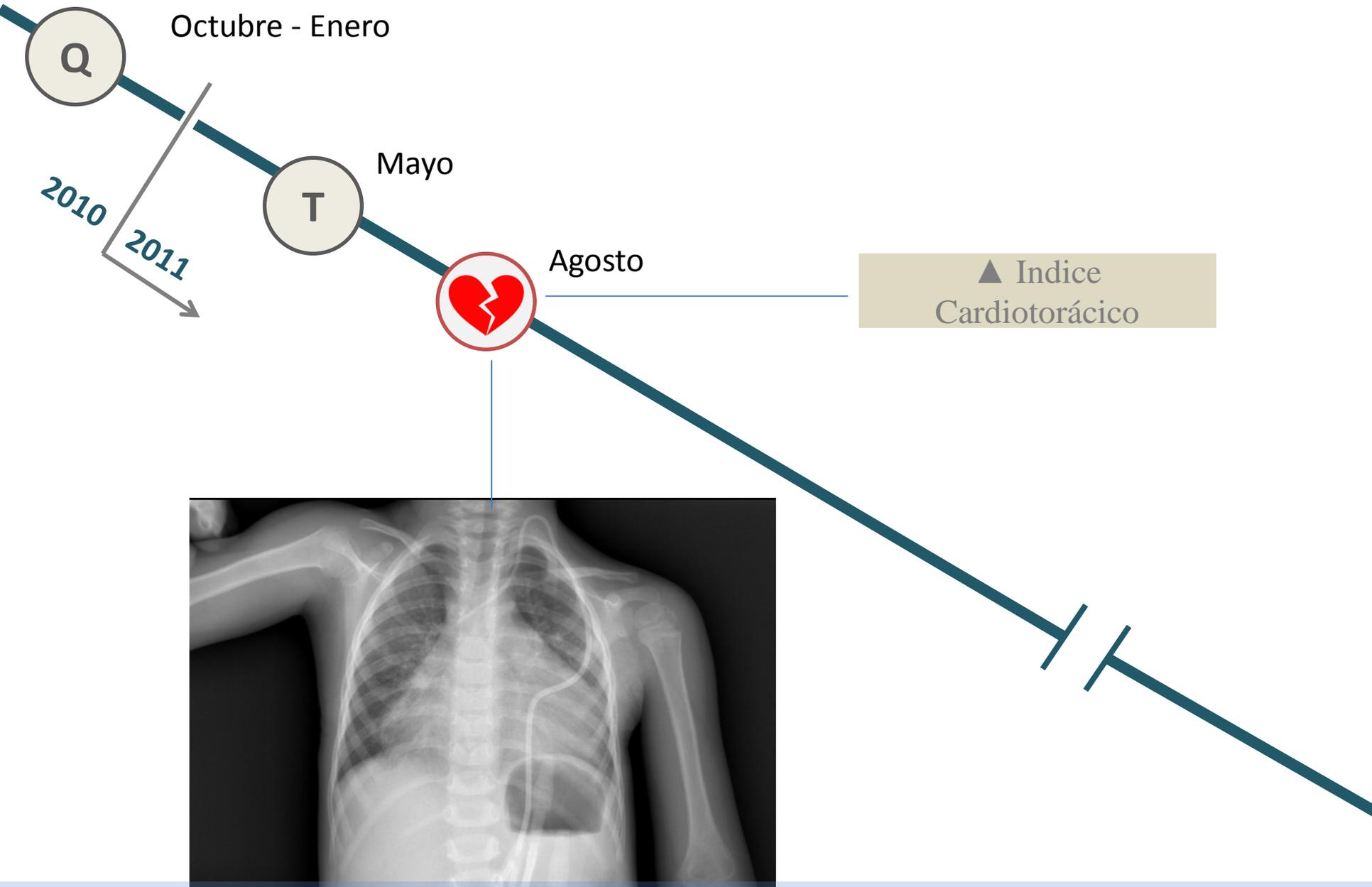


TRASPLANTE AUTÓLOGO PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS

- Acondicionamiento
busulfán + ciclofosfamida+ etoposido
- Infusión en mayo 2011
- G-CSF 10 días (+5 a +15)
- Prendimiento de serie blanca día +13



Evolución



Evolución

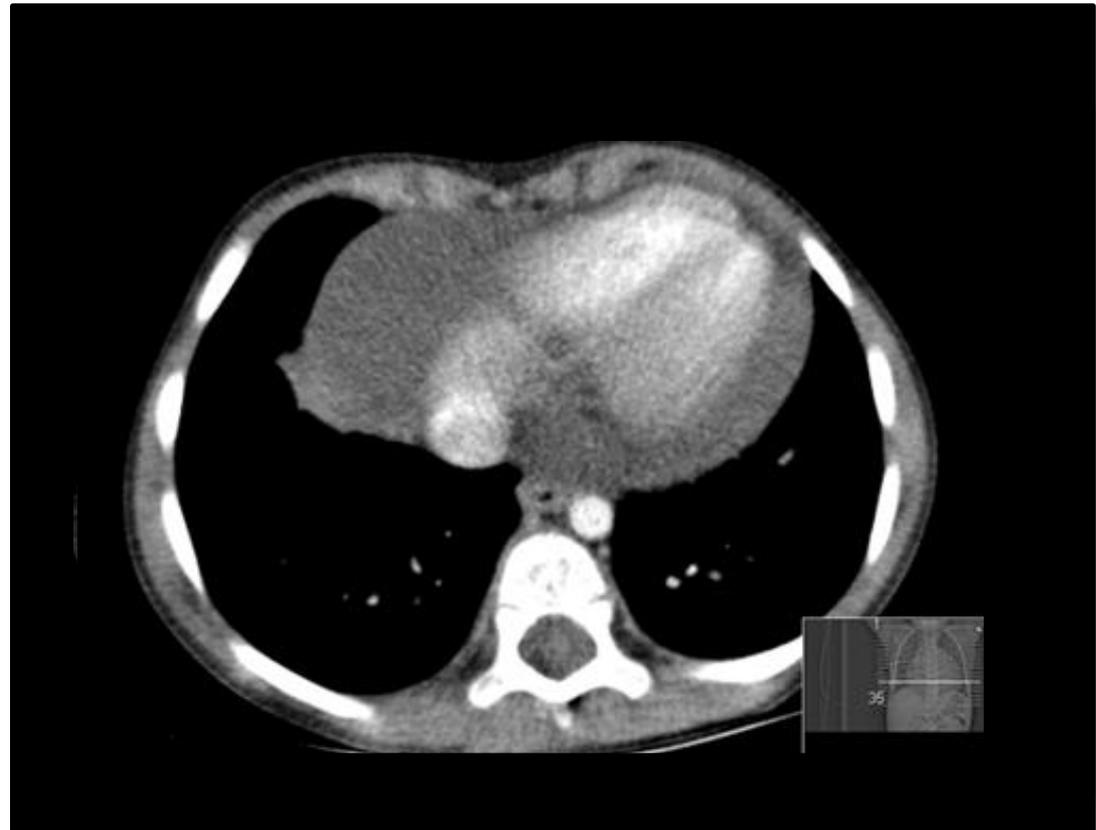


Evolución



Derrame pericárdico

TAC torácico

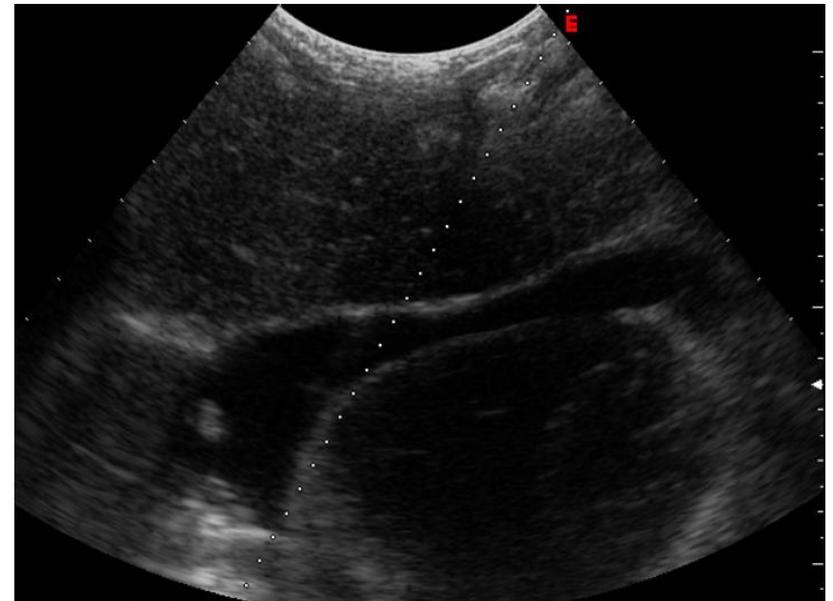
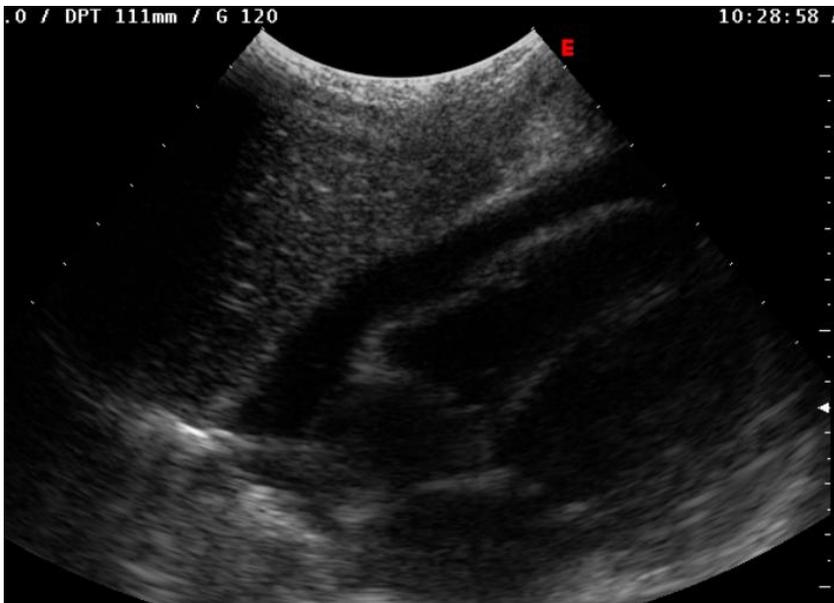


Evolución

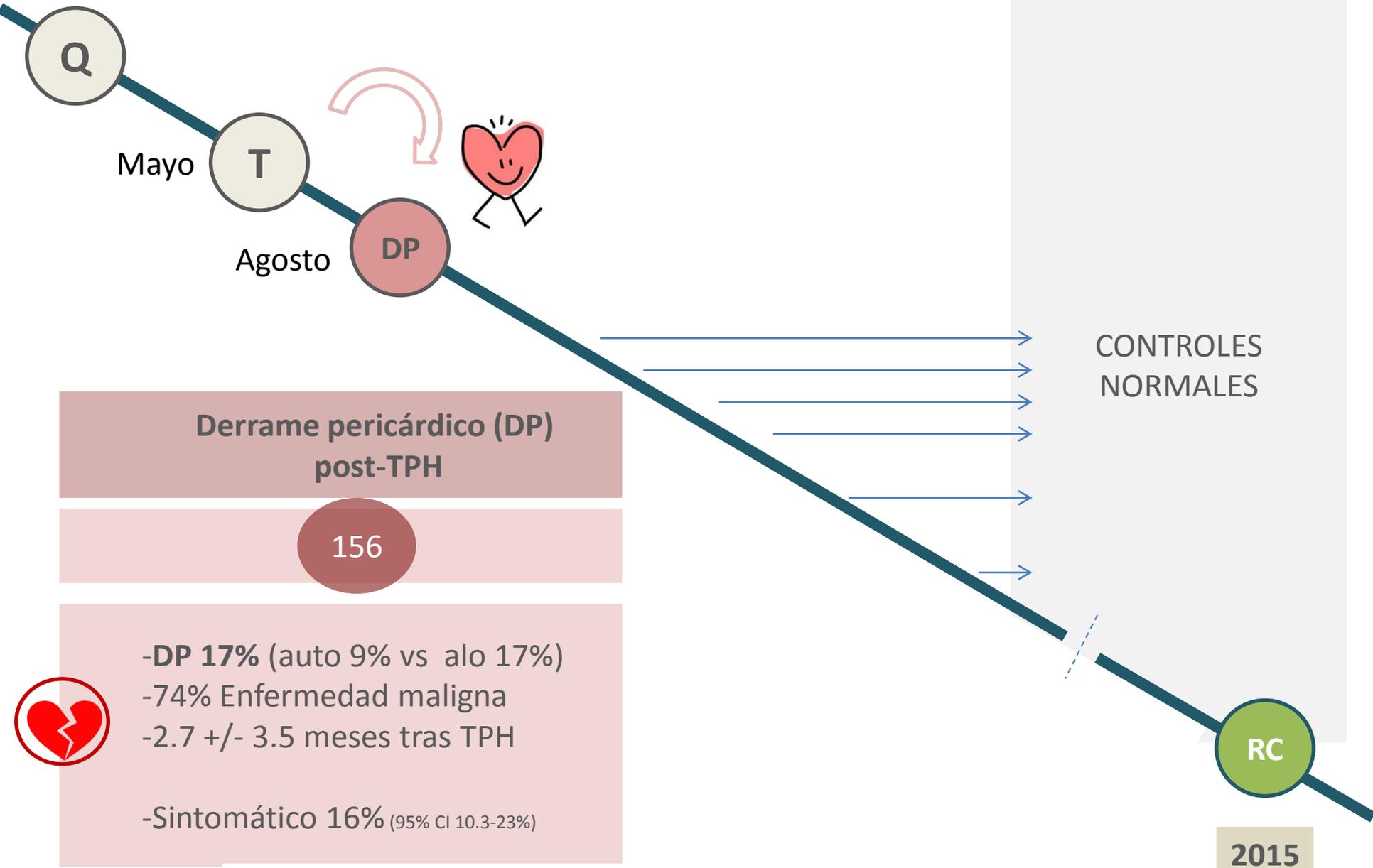


Derrame pericárdico

Radiología intervencionista
Punción guiada por ecografía



Evolución



Bone Marrow Transplantation (2011)



REVISIÓN DE LA LITERATURA

Precursor B Lymphoblastic Leukemia 32 Months After Local Therapy for a Primary Extramedullary Myeloid Cell Tumor

Gabor Szinnai, MD,¹ Sergio B. Cogliatti, MD,² Pierino Avoledo, MD,¹ Stephan Dirnhofer, MD,³ Ulrico Schmid, MD,² and Thomas Kühne, MD^{1*}

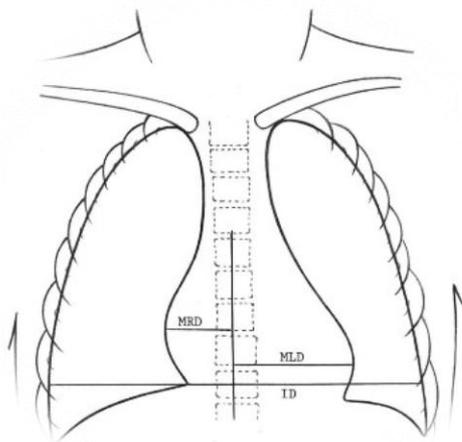
Revisión sistemática 1970-2004

Edad 1-20 años / Definición pEMT *Byrd et al*

- EMT documentado (morfología / IHQ)
- En ausencia de LMA/SMD/SMP
- Estudio SP y MO normal
- Sin progresión a LMA antes de **30 días**

46

2



20 años, varón
1988

QT+RT+Cx+aloTPH

LMA

+ 26 meses

8 años, varón
1989

QT+ RT

LMA

+ 7 meses

Revisión sistemática diciembre 2004 – diciembre 2014

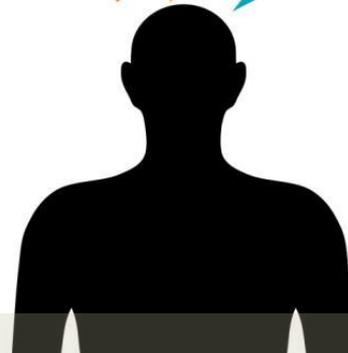
Pubmed : “chloroma,” “granulocytic sarcoma,” “myelosarcoma,” o “extramedullary myeloid cell tumor” y “child” o “pediatric”

Edad 1-20 años / Definición pEMT *Byrd et al*

15 pEMT

1	27	10	Mediastino	QT+RT	R N/A
2	37	13 meses	Seno maxilar	QT	R 1 año
3	34	6	Orbital	QT	R
4	34	5	Orbital	QT	R
5	52	5	Nódulo linfáticos abdomen	QT	R 6 años
5	47	3 meses	Testicular	QT	R 1 año
7	36	10	Orbital	QT	R 3 meses
8	12	2	Columna vertebral	QT	R 1 año
9	48	13	Columna vertebral	QT	R 24 meses
10	-	11	Columna vertebral	QT+SD	R
11	-	10	Columna vertebral	QT+SD	R 18 meses
12	-	2	Columna vertebral	QT+RT	R 12 meses
13	58	5	Meninges	QT	R 60 meses
14	57	9	Orbital	QT+RT	R
15	2	17	Orbital	QT+PBST	R 6 años
16	caso	3	Mediastino	QT+TPH auto	R 5 años

¿EXISTE REALMENTE EL
SARCOMA GRANULOCÍTICO
PRIMARIO?



DISCUSIÓN

Diagnóstico

Tratamiento

RETO

pEMT

LMA



DISCUSIÓN

DIAGNÓSTICO DE LA ENTIDAD

Reto a todos los niveles



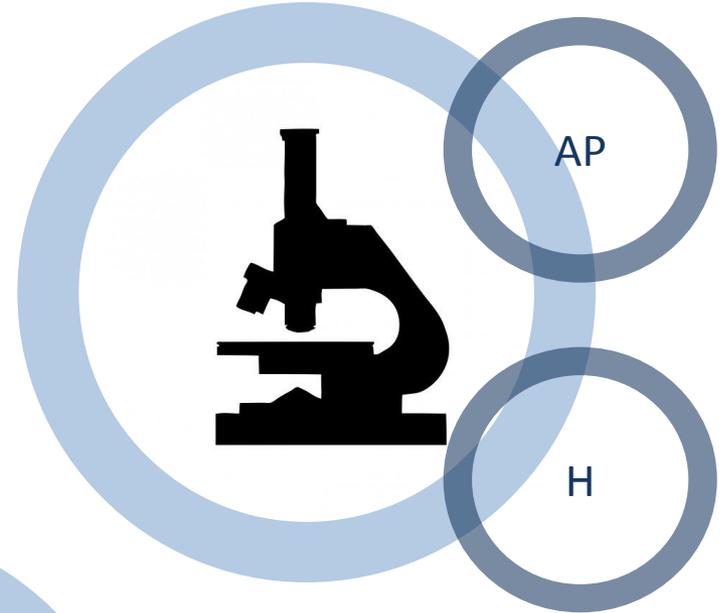
AP

H



DIAGNÓSTICO DE LA ENTIDAD

Reto a todos los niveles



46

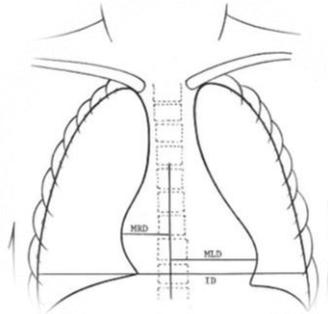
2

Fiebre y
adenopatía
supraclavicular
izquierda

1 mes evolución

Dolor hombro
derecho,
febrícula y tos

1 mes evolución



16

1

Dolor
interescapular y
debilidad de
mmii +clonus

3 semanas
evolución

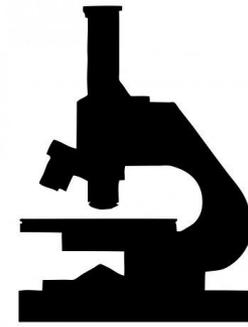
Disnea ,
síndrome
constitucional,
SVCS, febrícula

2 semanas
evolución



DIAGNÓSTICO DE LA ENTIDAD

Reto a todos los niveles



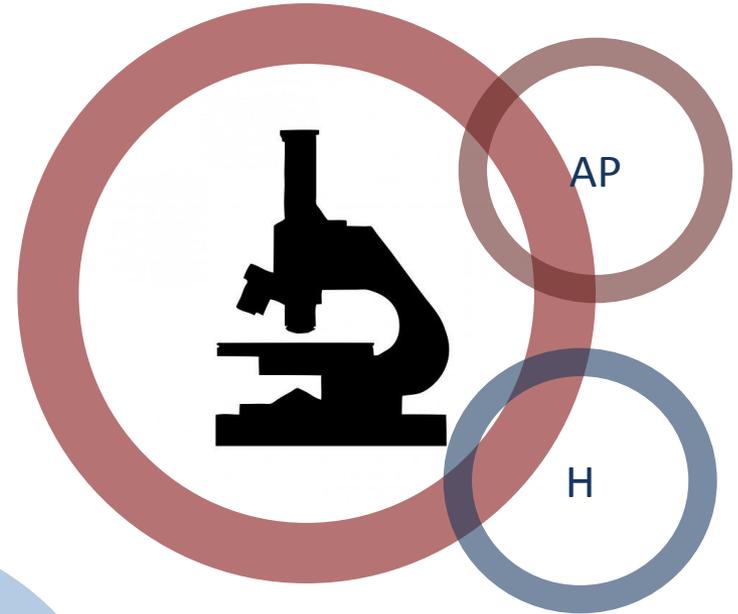
AP

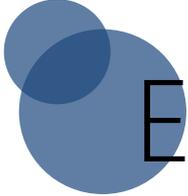
H



DIAGNÓSTICO DE LA ENTIDAD

Reto a todos los niveles





ESTUDIO DE LAS MUESTRAS

IHQ: esencial para confirmar el diagnóstico



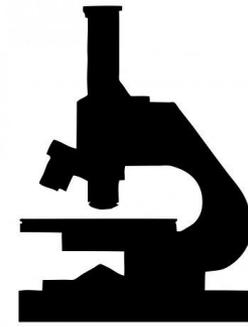
Error diagnóstico inicial: NHL

Cancer 2002, 72 casos: **47%**

PBC 2007, 46 casos pediátricos: **40%**

DIAGNÓSTICO DE LA ENTIDAD

Reto a todos los niveles



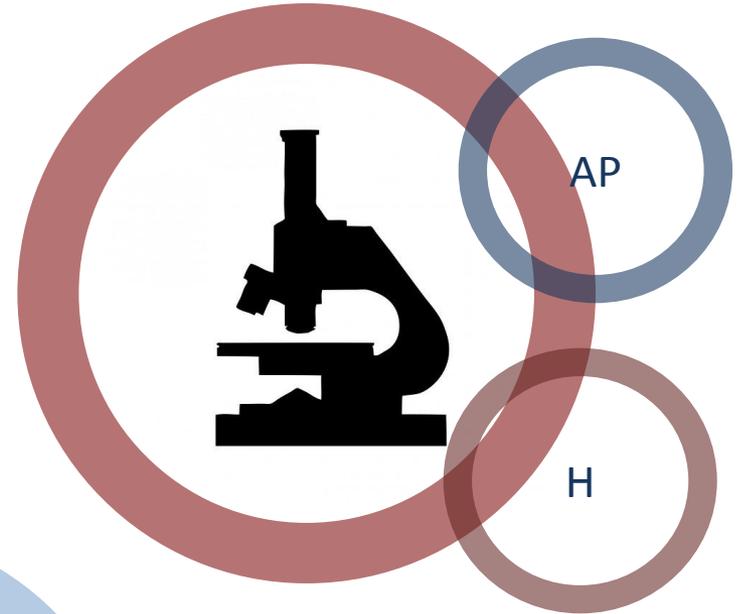
AP

H



DIAGNÓSTICO DE LA ENTIDAD

Reto a todos los niveles



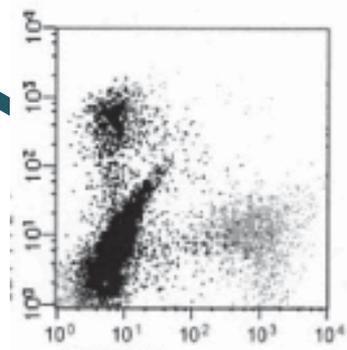
ESTUDIO DE MÉDULA ÓSEA



MICROSCOPIA ÓPTICA
1: 10.000



CITOMETRÍA FLUJO
1: 50.000

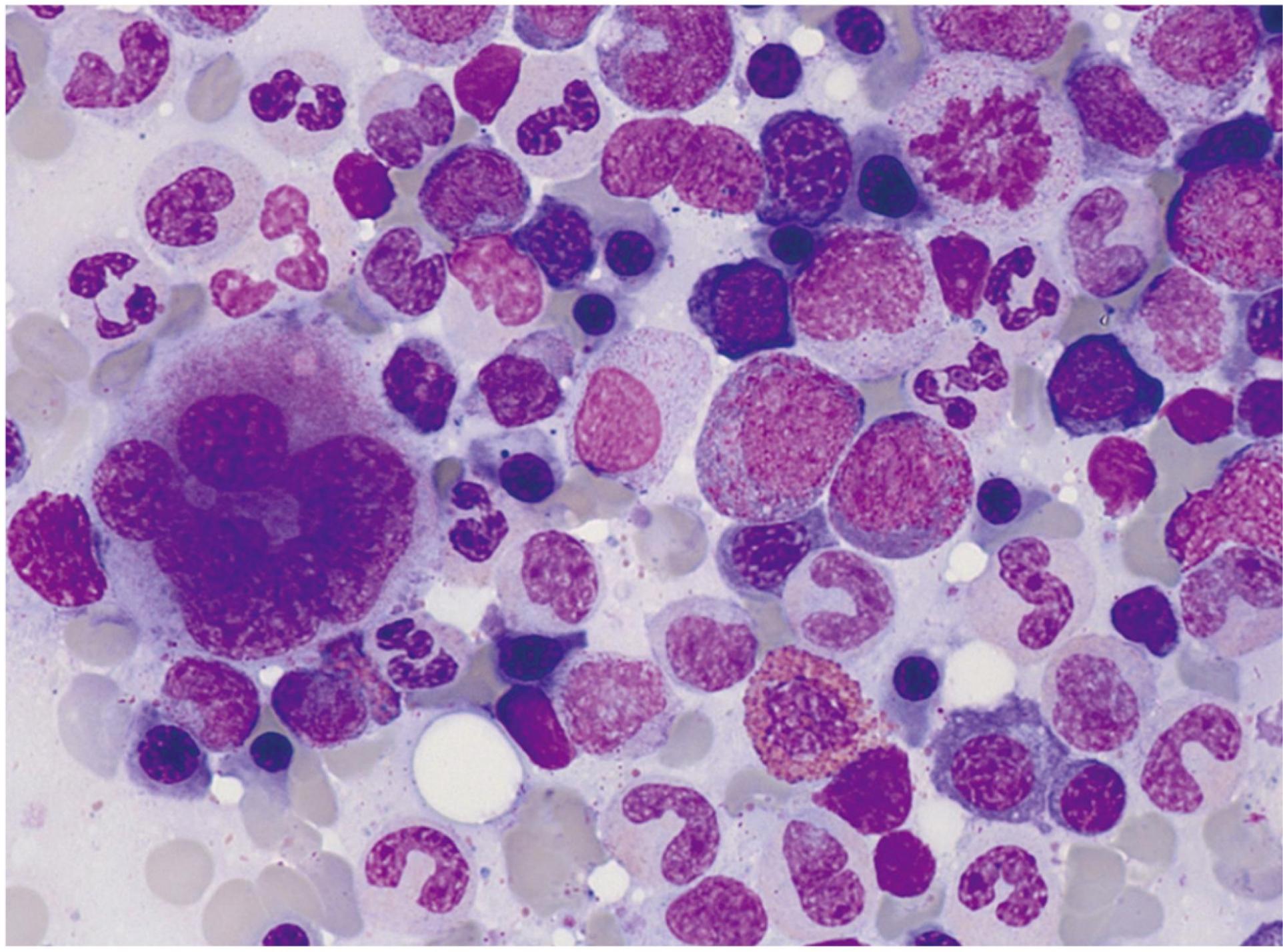


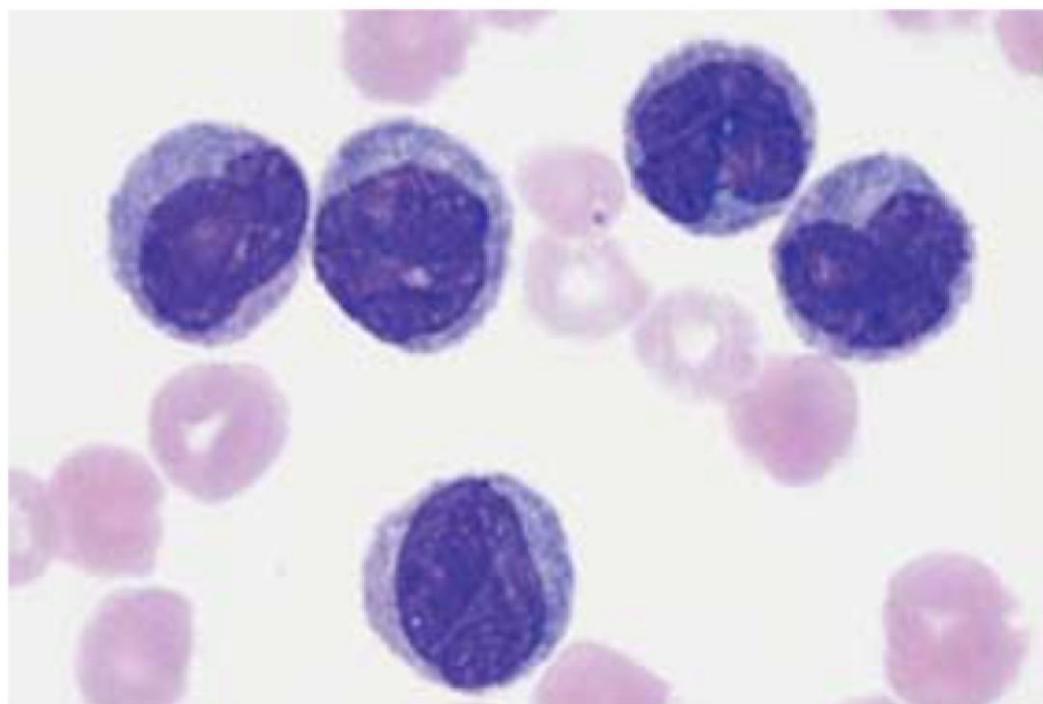
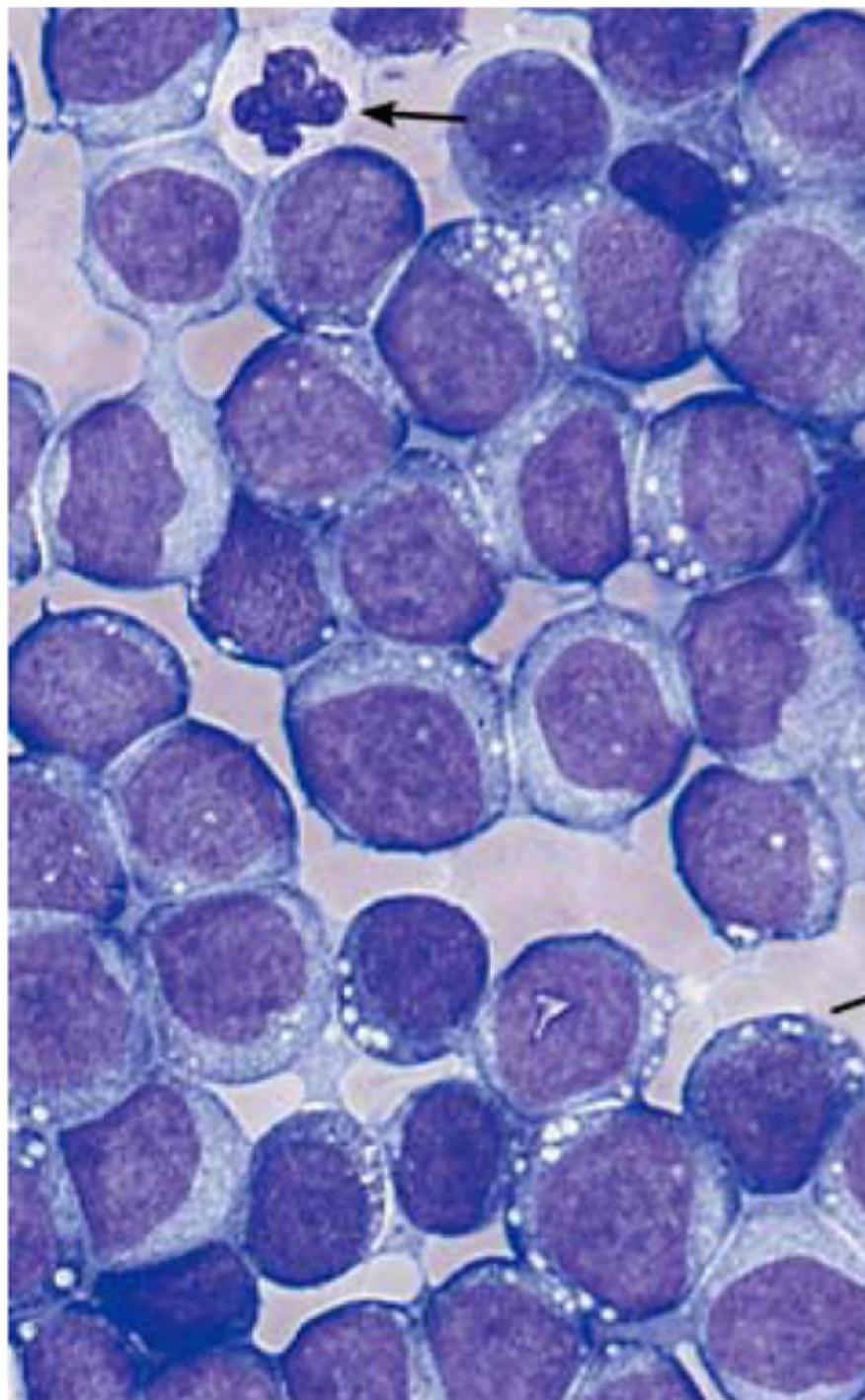
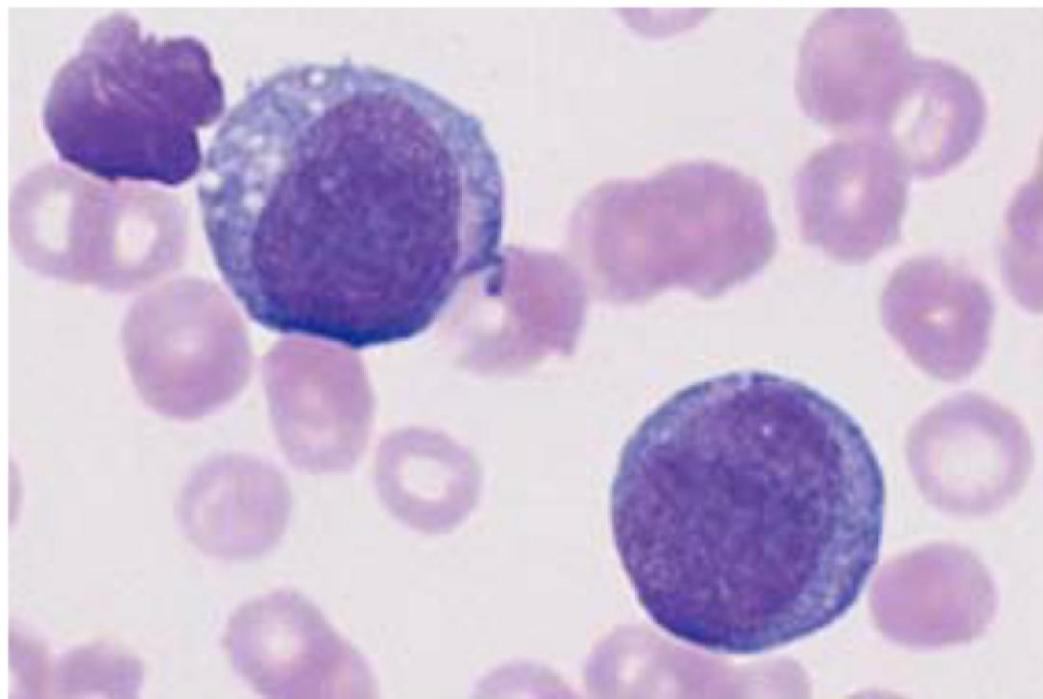
BIOLOGÍA MOLECULAR
1: 100.000



SIN EVIDENCIA DE
ENFERMEDAD...

...CON LAS TÉCNICAS
DISPONIBLES EN LA
ACTUALIDAD





¿ TIENE UTILIDAD EL ESTUDIO MEDULAR
CON TECNICAS DE ALTA SENSIBILIDAD EN
SARCOMA GRANULOCITICO ?

**EuroFlow antibody panels for standardized
n-dimensional flow cytometric immunophenotyping of
normal, reactive and malignant leukocytes**

Técnicas de alta sensibilidad en leucemia aguda

Sensibilidad y aplicabilidad de las técnicas de estudio de EMR		
	CITOMETRIA DE FLUJO	PCR
Sensibilidad	$10^{-4} - 10^{-5}$	$10^{-5} - 10^{-6}$
Aplicabilidad	>90%	10-50%
Disponibilidad	Horas	Dias
Grado de implantación	Mayor	Menor

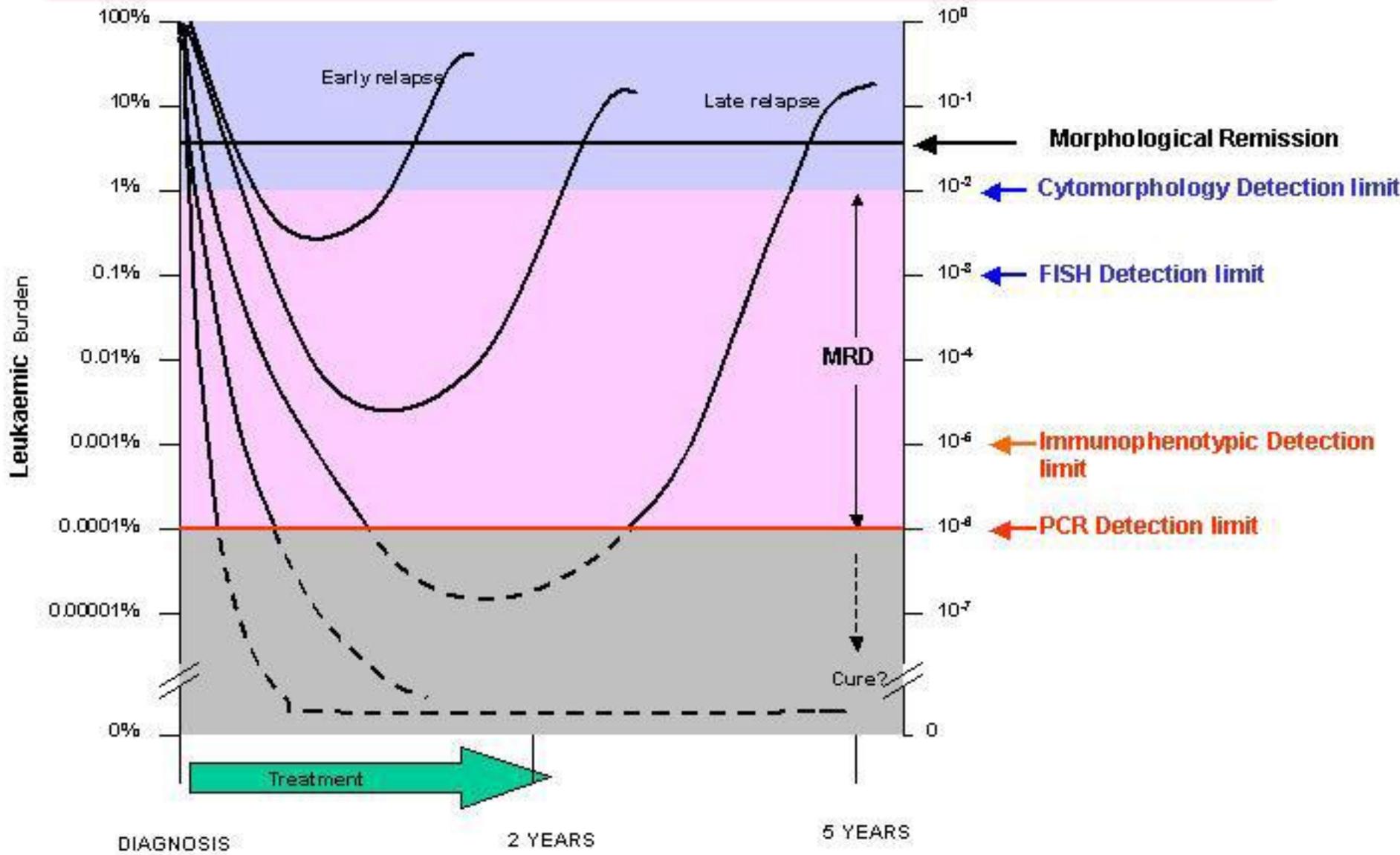
Actualmente ambas técnicas **pueden ayudar a caracterizar pequeñas infiltraciones en MO de pacientes afectos de sarcoma granulocítico con un elevado nivel de sensibilidad**

VALOR DIAGNOSTICO

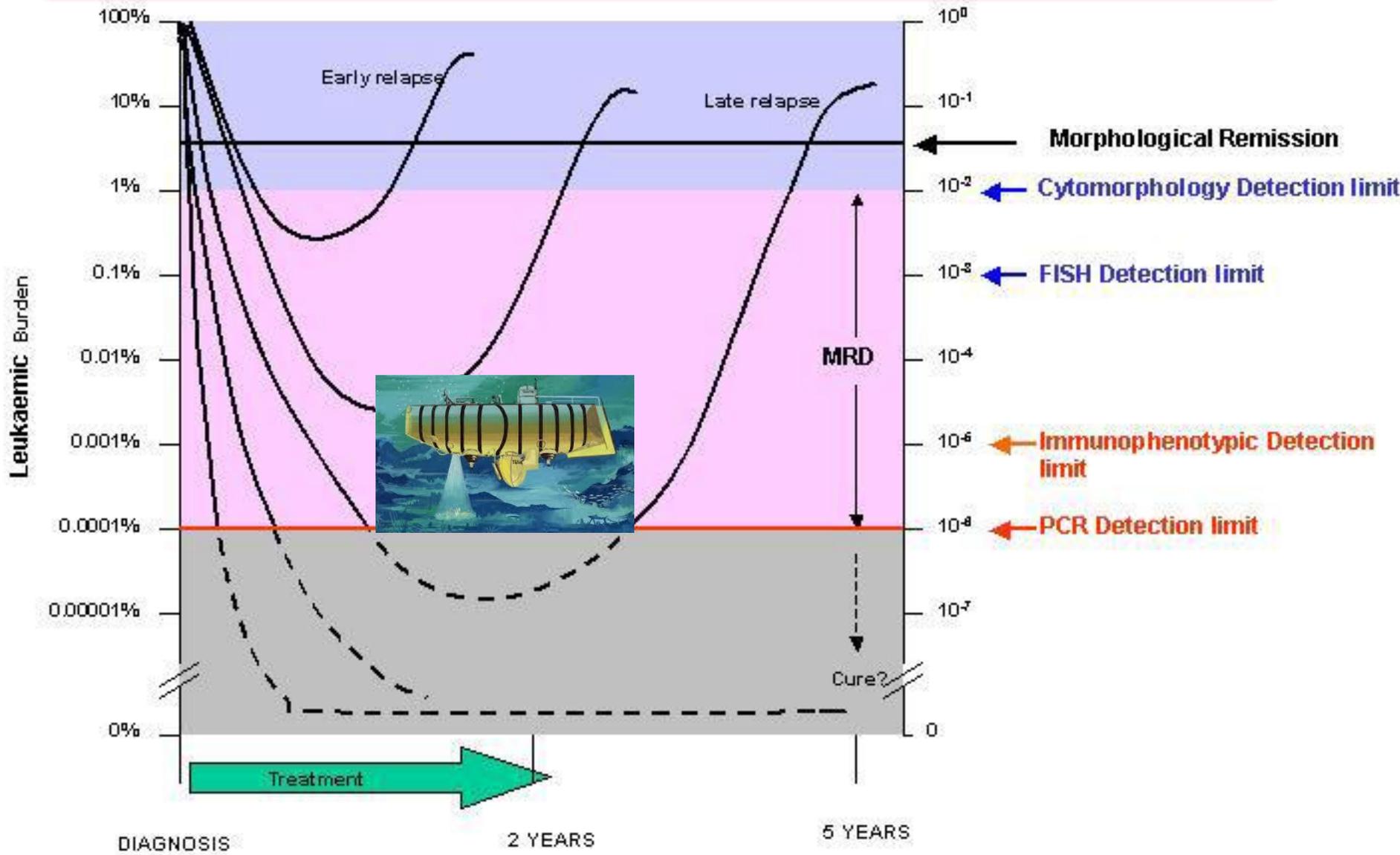
SEGUIMIENTO DE LA
ENFERMEDAD
MINIMA RESIDUAL

EuroFlow antibody panels for standardized
n-dimensional flow cytometric immunophenotyping of
normal, reactive and malignant leukocytes

TECNICAS DE ALTA SENSIBILIDAD EN LEUCEMIA AGUDA

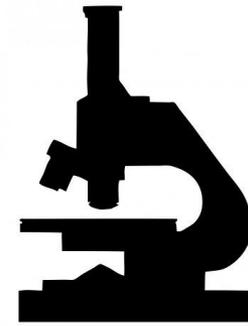


TECNICAS DE ALTA SENSIBILIDAD EN LEUCEMIA AGUDA



DIAGNÓSTICO DE LA ENTIDAD

Reto a todos los niveles



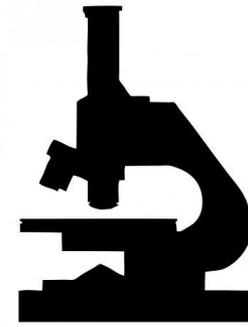
AP

H



DIAGNÓSTICO DE LA ENTIDAD

Reto a todos los niveles



AP

H



WT1

(Wilms tumor 1) 11p13

Chr 11



RESULTADO ANORMAL

Expresión WT1 M.O al diagnóstico baja-moderada



Codifica un factor de transcripción que se expresa en células inmaduras del tejido genitourinario y hematopoyético

- 1980': Gen supresor → inactivación → desarrollo del tumor de Wilms
- GEN COMPLEJO. Propiedades oncogénicas y de supresión tumoral

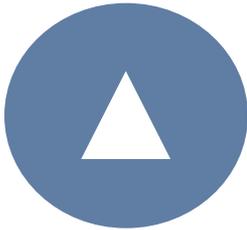


Sobreexpresión aberrante de WT1: 85 % LMA *de novo* en pediatría

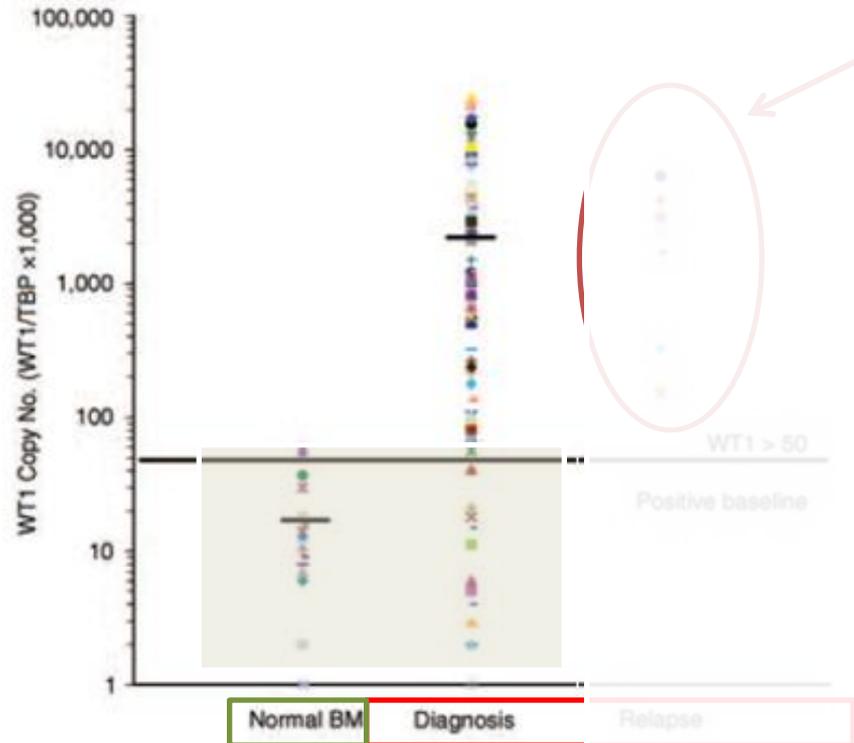
Significado clínico incierto

WT1

Hiper



expresión



VALOR PRONÓSTICO

- Tasa menor de RC , SLE y SG
- No existen diferencias entre los pacientes WT1 + y -

MARCADOR DE EMR

- Recaída hematológica (métodos cuantitativos)

WT1

(Wilms tumor 1) 11p13

Chr 11



Zona gris

(copias WT1/copias CONTROL) x 10⁴

Tipo Muestra	Momento	Fecha	WT1
MO	Diagnóstico	OCT 2010	1.97
MO	Post TPH	DIC 2011	97**

Expresión baja
moderada

Niveles basales detectados en una MO sana (1.4)

TRATAMIENTO

SARCOMA GRANULOCÍTICO PRIMARIO EN PEDIATRÍA

blood

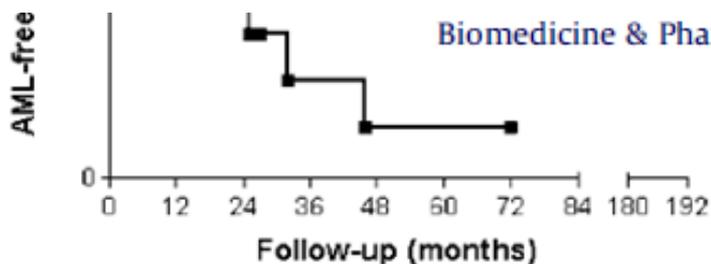
2011 118: 3785-3793
Prepublished online July 27, 2011;
doi:10.1182/blood-2011-04-347229

How I treat extramedullary acute myeloid leukemia

Original article

Original article

Is there a “gold” standard treatment for patients with isolated myeloid sarcoma?



n=47

Pediatric Blood and Cancer, 2007

No hay RCT

Estudios retrospectivos y RS

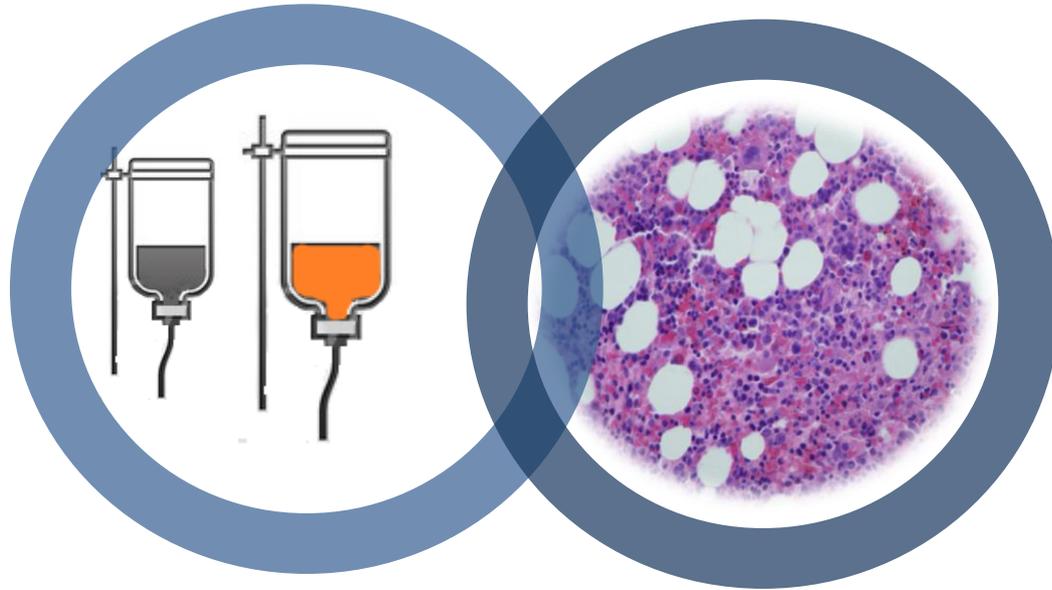
Tratamiento de elección: QMT
intensiva (régimen LMA)

PRONÓSTICO

- Diagnóstico inicial correcto
- QMT intensiva precoz

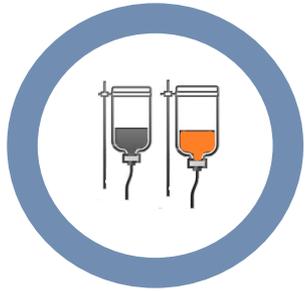
TRATAMIENTO

LMA PEDIATRÍA



TRATAMIENTO

LMA PEDIATRÍA



85 % Remisión

TASAS DE
RECAÍDA
ELEVADAS



INTENSIFICACIÓN
DEL
TRATAMIENTO

Tto intensivo
precoz

Tto de
consolidación

TRATAMIENTO

LMA PEDIATRÍA

(...)

TTO
TRAS
1ºRC

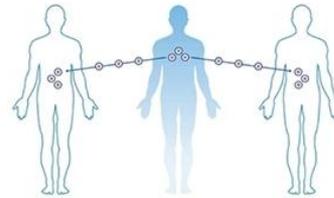
Factores
Pronósticos de
riesgo en
pediatría no se
conocen bien

- Respuesta TTO
- Citogenética

QT
INTENSIVA

TPH

ALO



AUTO



Efecto ICL

ICH- Inmunosupresión

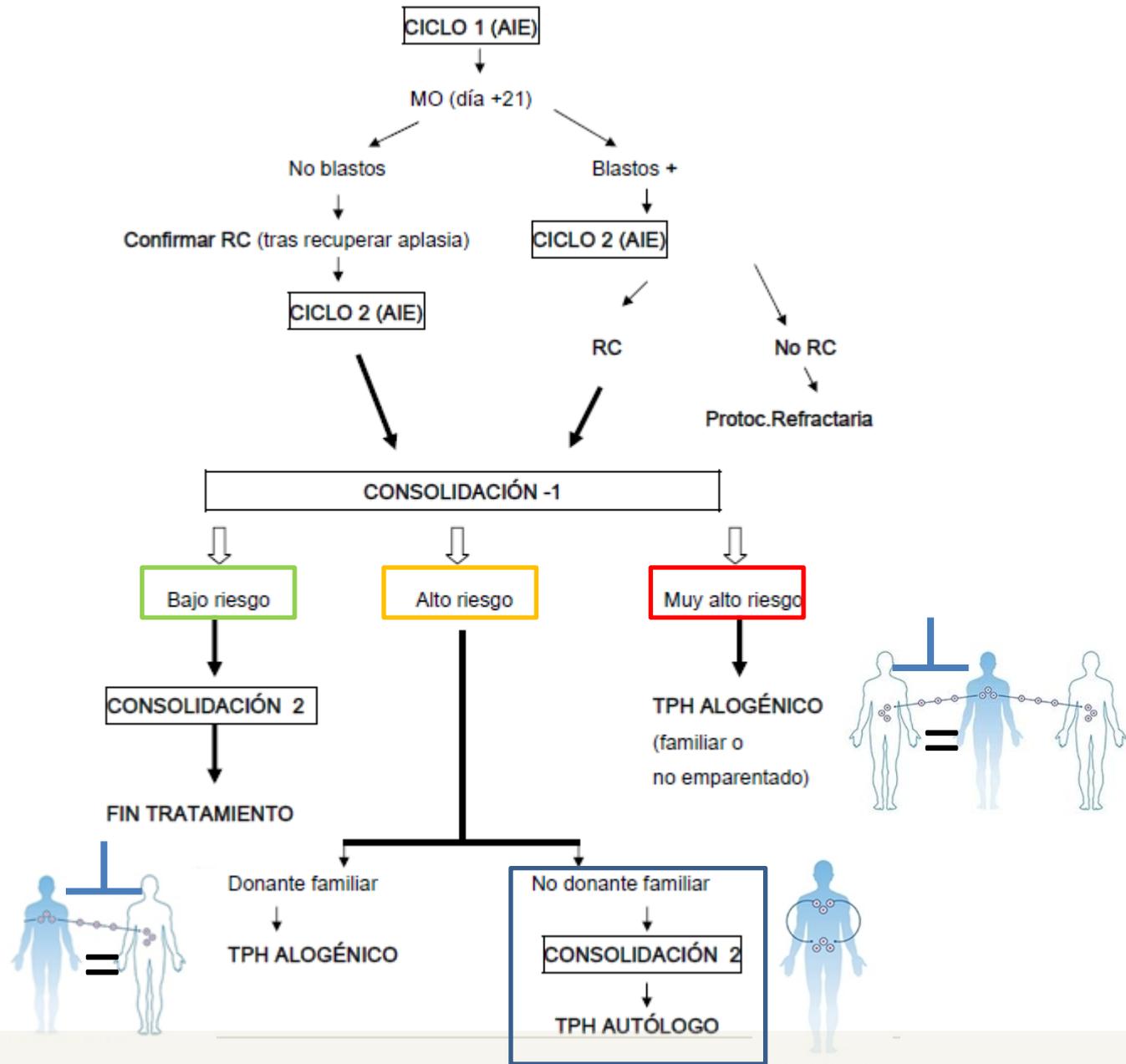
▲ morbimortalidad

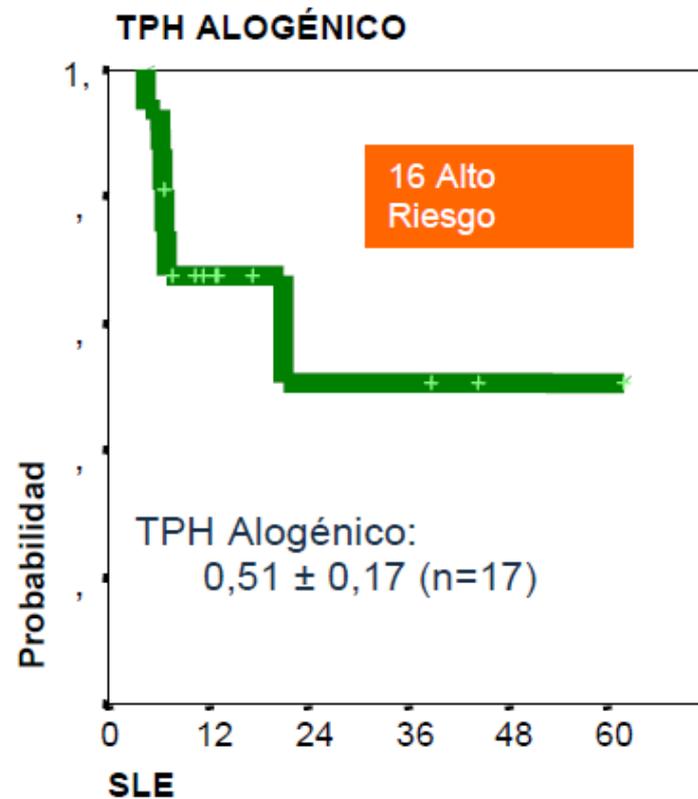
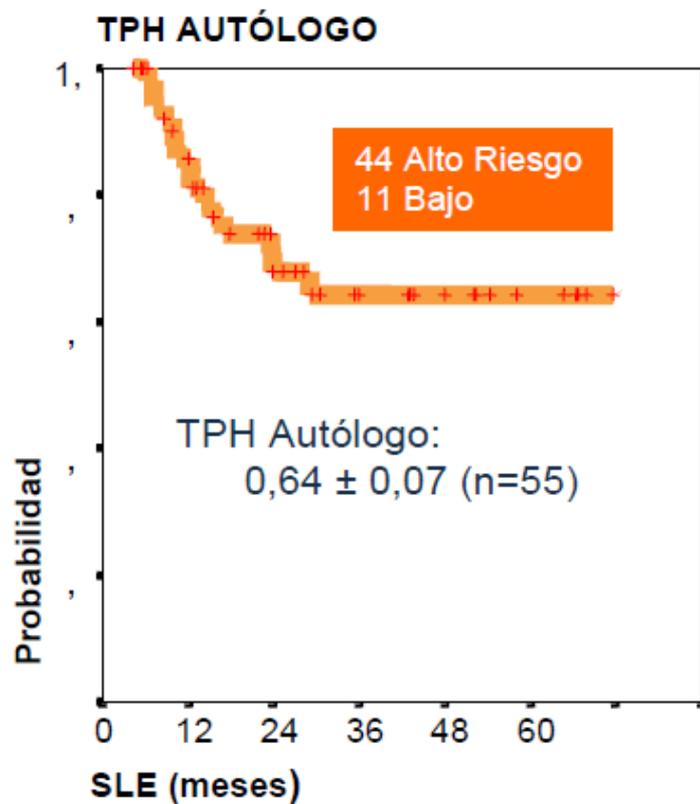
▼ Mortalidad

Células leucémicas

Recidiva

PROTOCOLO SHOP-LMA-2007





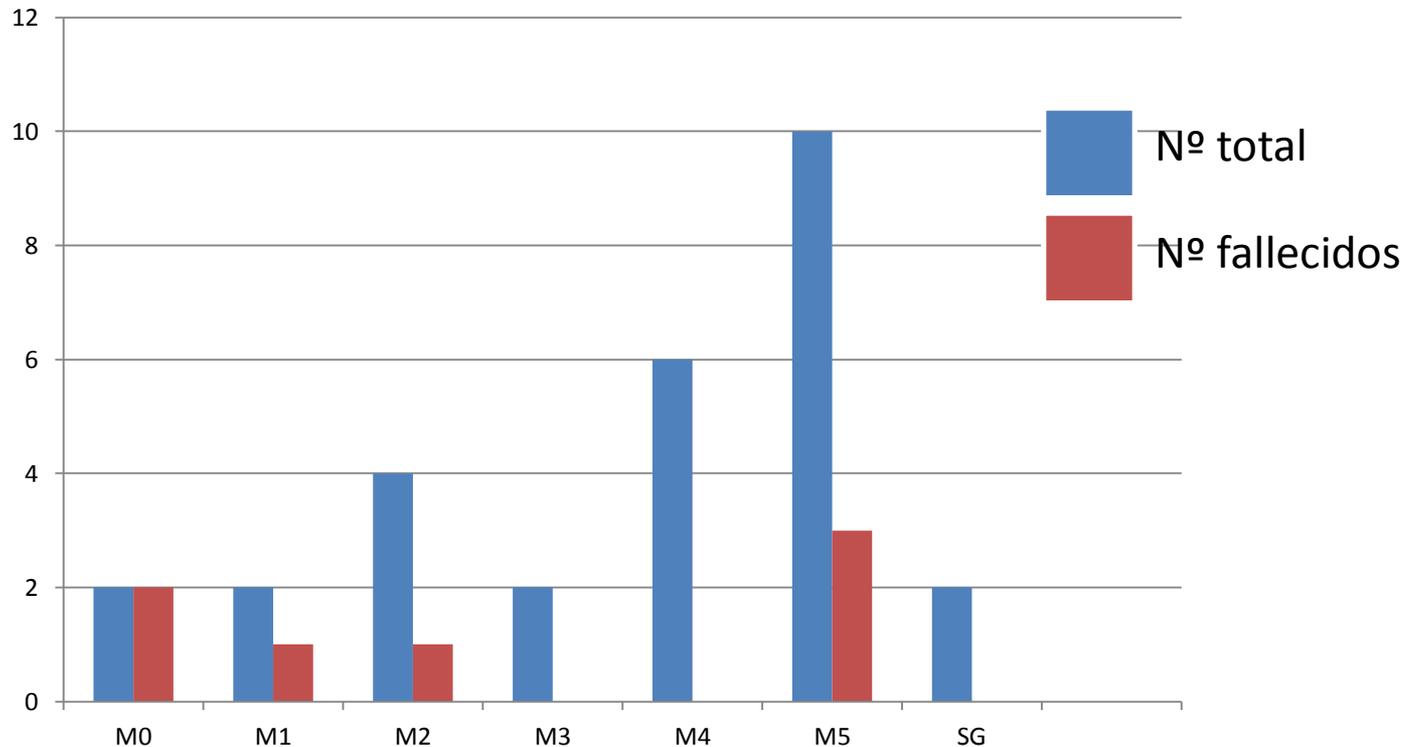
LMA SHOP 2001.
Resultados del TPH
(Mayo 2007)

TRATAMIENTO

Resultados

HGUA - ONI
Casuística

1996-2014 (n=28)
(11 ♂, 17 ♀)

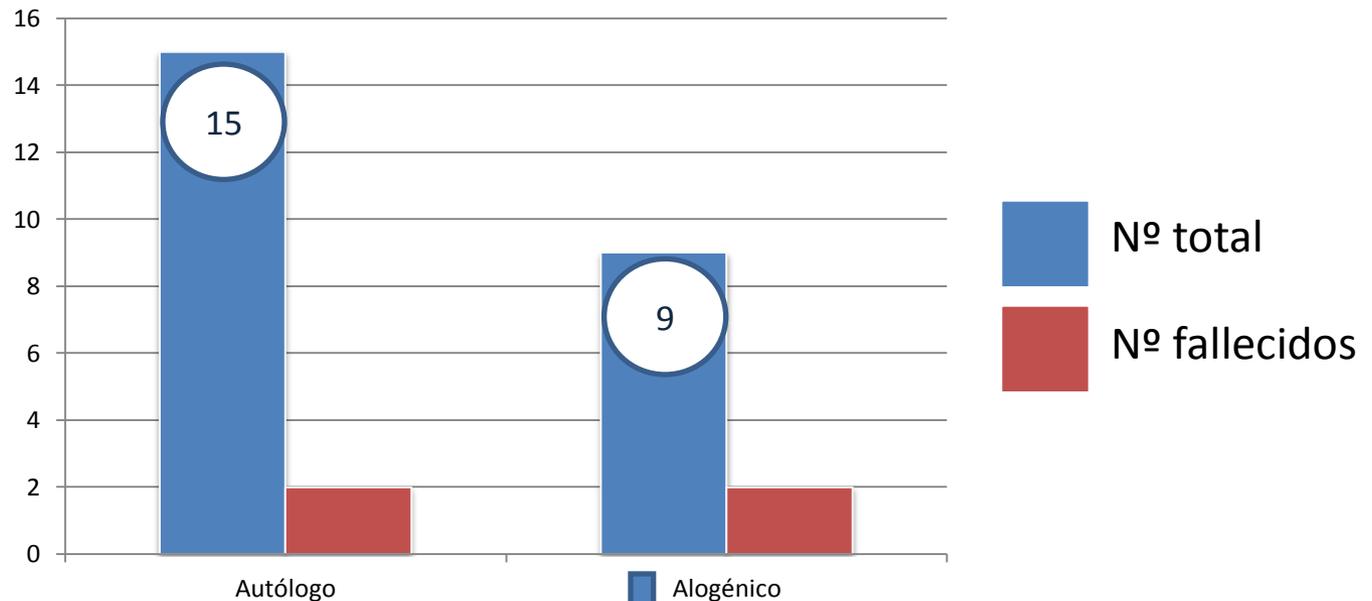


TRATAMIENTO

Resultados

HGUA - ONI
Casuística

1996-2014 (n=24)



6 de inicio (1 †)
3 tras recaída post-TPH autólogo (1 †, 2 RC)

TRATAMIENTO

Resultados

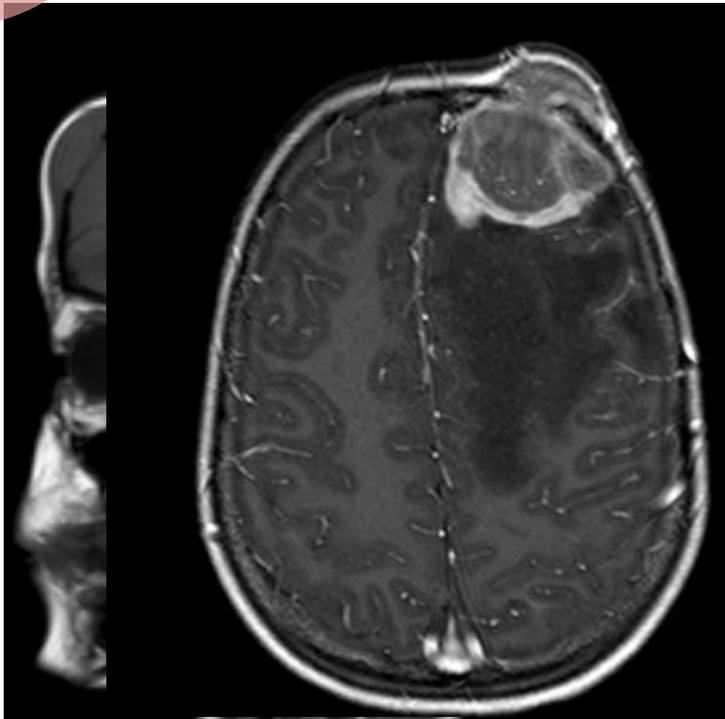


3

Cloromas

1

2



Sarcoma granulocítico 1º



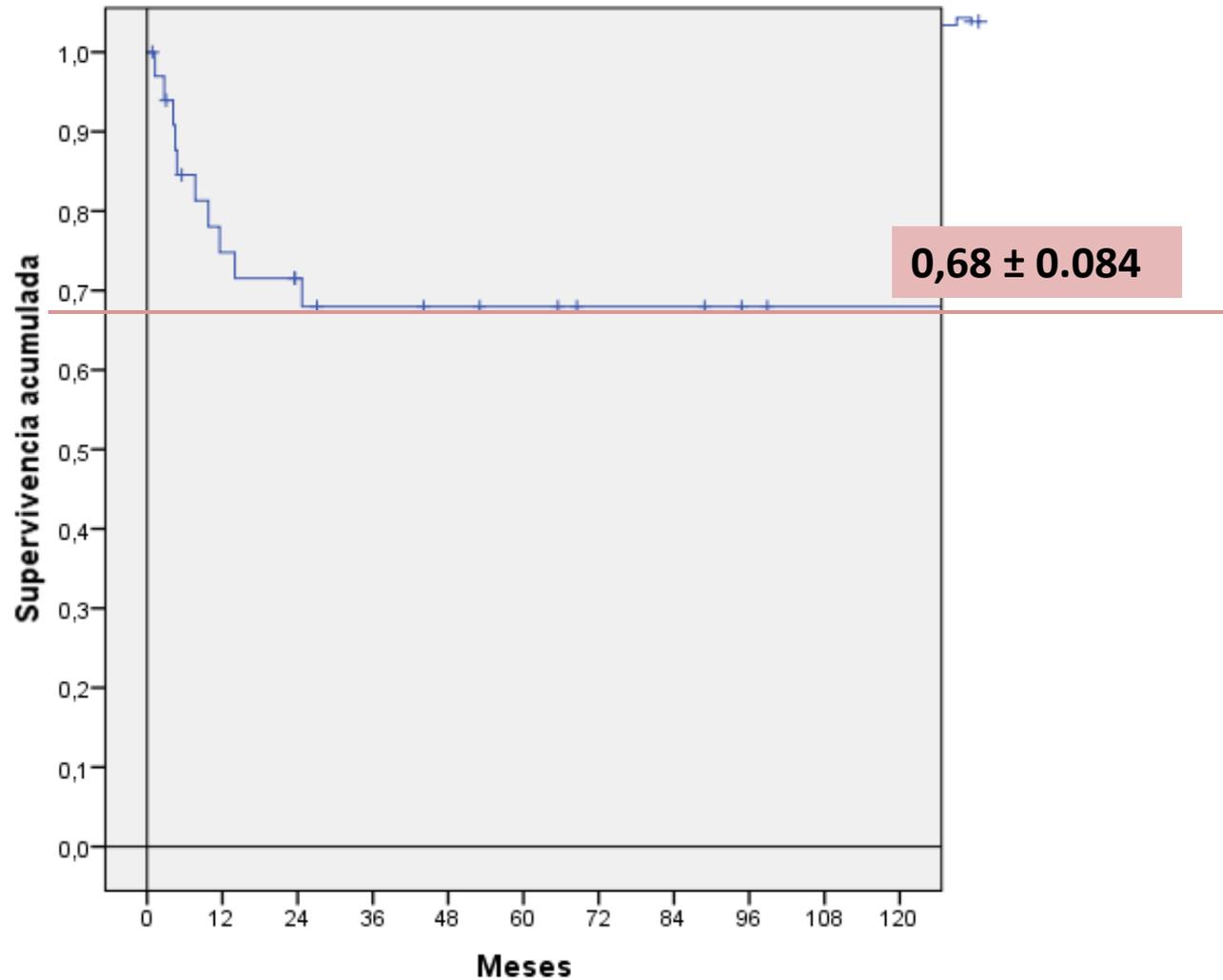
Sarcoma granulocítico + LMA M2/M3

TRATAMIENTO

Resultados. Curvas
supervivencia global
(SG)

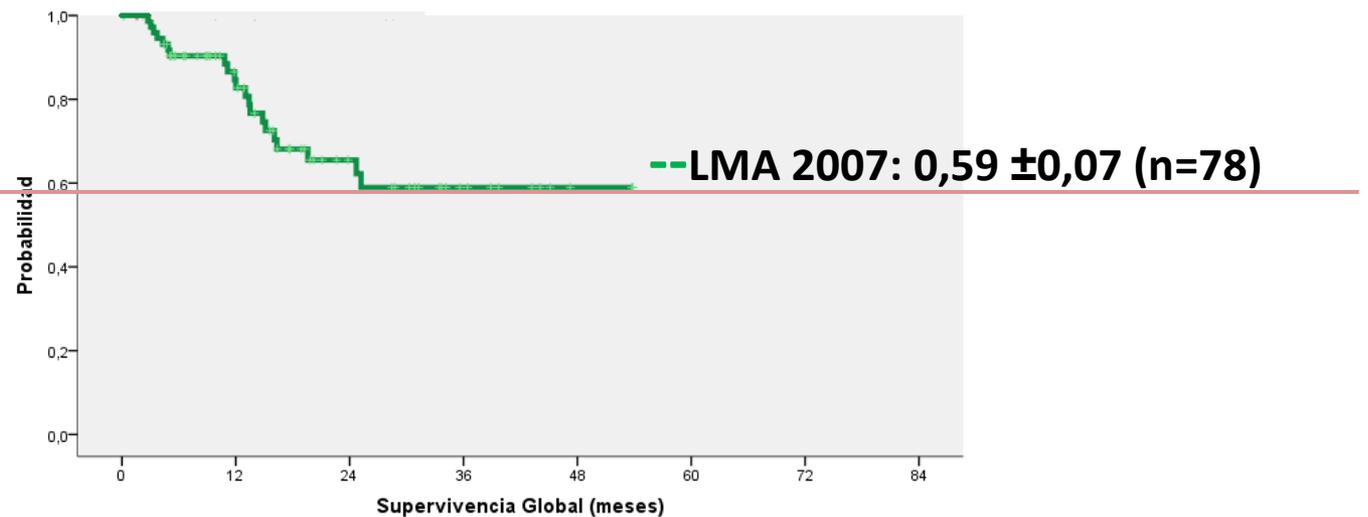
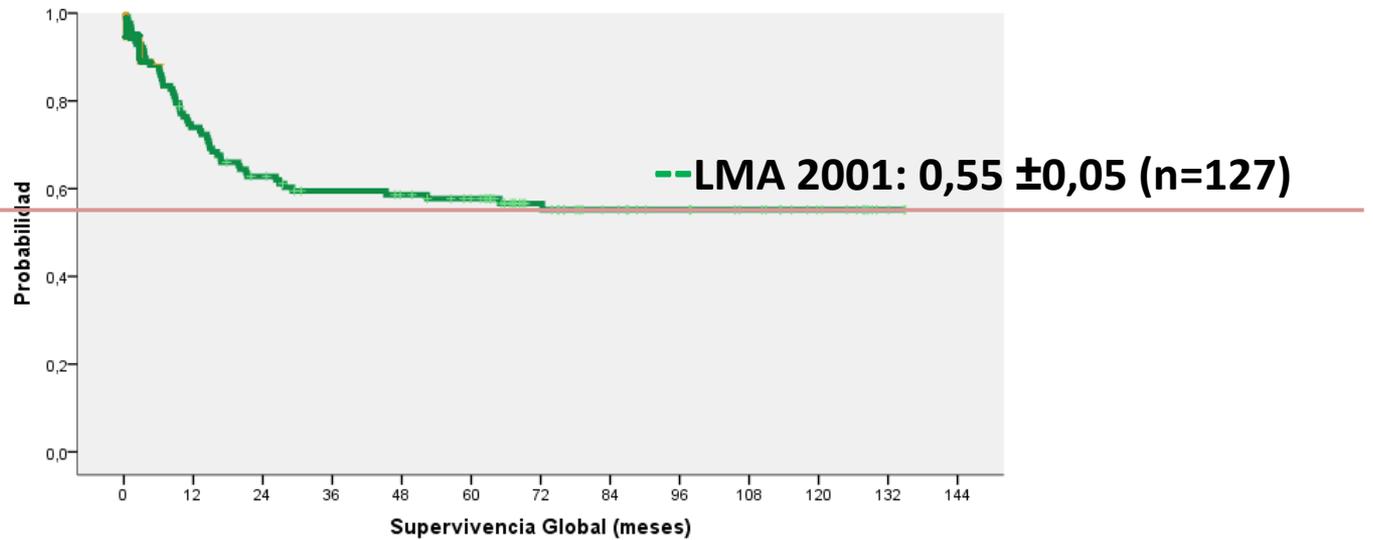
1996-2014 (n=28)

SG
HGUA-ONI



TRATAMIENTO

Resultados. Curvas supervivencia global (SG)



Conclusiones

“p”EMT

Un reto diagnóstico

- Un alto índice de sospecha y un estudio de IHQ de paneles ampliados ayuda a su confirmación
- Significado de nuevos hallazgos de biología molecular
- Sensibilidad de las técnicas actuales de detectar enfermedad en MO

Un reto terapéutico

- Literatura: 1º elección es QMT – protocolo LMA
- El rol de otras terapias adyuvantes (RT ,TPH) aún está por definir

Pronóstico

DIAGNÓSTICO CORRECTO PRECOZ
INSTAURACIÓN SIN DEMORA QMT-AML



PACIENTE
3 AÑOS

DIFICULTAD
RESPIRATORIA

SÍNDROME
DE VENA
CAVA
SUPERIOR