



Leucemia promielocítica y sangrado cerebral: una mirada más allá de lo evidente. Reporte de caso

Promyelocytic leukemia and brain bleeding: A look beyond the obvious. Case report

» Kelly Johana Paz Amador¹



» María Alexandra Pérez Sotelo¹



» Alexander Reyes Lobo¹



» Norma Barajas¹



» Sara Marcela González Amador²



¹ Hospital Internacional de Colombia, Bogotá, Colombia.

² Organización Keralty

Recibido el 2 de diciembre de 2023; aceptado el 14 de mayo de 2024

<https://doi.org/10.51643/22562915.682>

Resumen

Las malformaciones cavernosas cerebrales son usualmente asintomáticas, sin embargo, en algunas ocasiones pueden ocasionar cefalea, convulsiones, signos neurológicos focales y hemorragias intraparenquimatosas o subaracnoideas espontáneas. Las malformaciones cavernosas son cavidades capilares anómalas, anormalmente dilatadas y rodeadas de una fina capa de endotelio anormal, se localizan dentro del tejido nervioso pero independiente de él. Es un hallazgo clínico-radiológico poco usual, aún más en niños y con otras comorbilidades como la leucemia promielocítica, cuya asociación hasta el momento, no se ha descrito en la literatura. **Caso clínico:** describimos el caso de una paciente adolescente, con diagnóstico de leucemia promielocítica y sangrado cerebral asociado a cavernomatosis. Se proponen pautas de diagnóstico y manejo a propósito del caso. **Conclusión:** con la disponibilidad de nuevos y mejores métodos diagnósticos, hoy en día es posible hacer enfoques clínicos más precisos que impactarán en la supervivencia de pacientes con enfermedades de manejo complejo.

Palabras clave: hemangioma cavernoso; sistema nervioso central; leucemia promielocítica aguda; adolescente; cefalea; hemorragias intracraneales.

* **Autor para correspondencia:** Kelly Johana Paz. Hematóloga y Oncóloga Pediatra. Hospital Internacional de Colombia.

Correo electrónico: kellypaz@fcv.org

<https://doi.org/10.51643/22562915.682>

Sociedad Colombiana de Hematología y Oncología. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND. <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>

Abstract

Cerebral cavernous malformations are usually asymptomatic, however, in some cases they can cause headache, seizures, focal neurological signs, and spontaneous intraparenchymal or subarachnoid hemorrhages. Cavernous malformations are anomalous capillary cavities, abnormally dilated and surrounded by a thin layer of abnormal endothelium, located within the nervous tissue but independent of it. It is an unusual clinical-radiological finding, even more so, in children and with other comorbidities such as promyelocytic leukemia, whose association, to date, has not been described in the literature. **Clinical case:** we describe the case of a teenage patient, with a diagnosis of promyelocytic leukemia and cerebral bleeding associated with cavernomatosis. Diagnostic and management guidelines are proposed regarding the case. **Conclusion:** Today, with the availability of new and better diagnostic methods, it is possible to make more precise clinical approaches that will impact the survival of patients with diseases that require complex management.

Keywords: cerebral cavernous malformation, central nervous system, acute promyelocytic leukemia, teenager, headache, intracranial hemorrhages.

Introducción

Las malformaciones cavernosas cerebrales son malformaciones del sistema nervioso central (SNC) compuestas por vasos sinusoidales dilatados que pueden presentarse en cualquier parte del neuroeje, predominantemente a nivel supratentorial y subcortical (80 %).¹

Este tipo de malformaciones afecta alrededor del 0.5 % de la población general^{2,3} y la cuarta parte de ellas se producen en la infancia.^{4,5} En la mayoría de los casos son asintomáticas, sin embargo, se pueden manifestar como convulsiones, hemorragia, déficit neurológicos y cefalea.⁶ Los casos pediátricos pueden tener una presentación e historia natural diferente a la de los adultos.

Presentación del caso

Femenina de 15 años de edad sin antecedentes patológicos de importancia, consulta a urgencias por presentar fiebre, metrorragia y aparición espontánea de hematomas en piel, hemograma con evidencia de hiperleucocitosis

(125.000 u/L leucocitos), anemia (hemoglobina 9.5 g/dL) y trombocitopenia (plaquetas 55.000 u/L).

Posteriormente se realiza citometría de flujo (HLA-DR negativo, CD117 negativo/positivo, CD15 negativo/positivo, cyMPO positivo), concordante con leucemia promielocítica aguda (LPMA), FISH para PML/RARa t (15;17)(q22;q21) positiva. Se inicia quimioterapia esquema COG AAML1331 rama de alto riesgo, con valores fluctuantes de fibrinógeno entre 86 y más de 200 mg/dL, requiriendo transfusiones para llegar a metas mayores de 200 mg/dL.

Al séptimo día de quimioterapia, presenta cuadro de cefalea de difícil control asociado a náuseas, vómitos y disminución de agudeza visual. Se realiza tomografía axial computarizada (TAC) cerebral simple que reporta múltiples focos de hemorragia aguda supra e infratentorial.

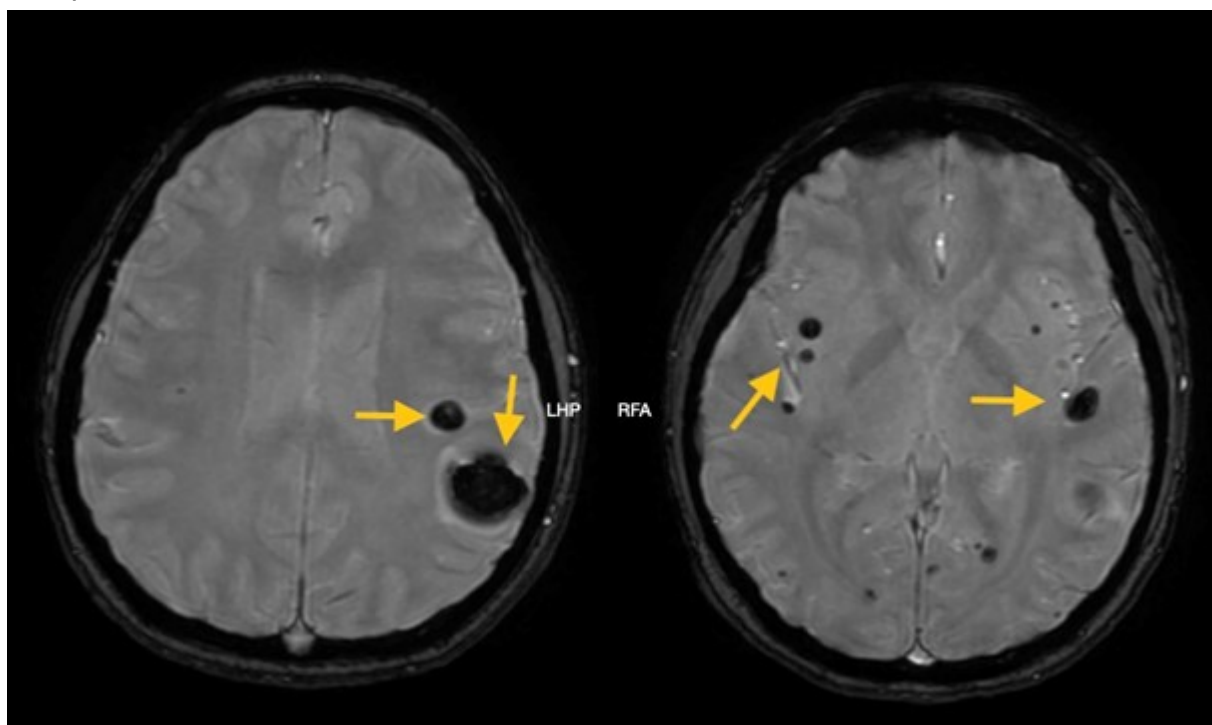
Posteriormente se realiza resonancia magnética cerebral, evidenciando múltiples lesiones nodulares hipointensas en susceptibilidad magnética, algunas hipointensas homogéneamente en T2 y otras con leve heterogeneidad en dicha secuencia, sin hiperintensidad asociada en T1.

Además, dos de ellas localizadas en los lóbulos frontal y parietal izquierdos, con franco edema adyacente (Figura 1). Es valorada en conjunto por neurología y radiología, considerando cuadro de cavernomatosis cerebral múltiple, con clasificación de Zabramski tipos II y III, observando signos de sangrado reciente en las lesiones

parietal y frontal izquierdas. Se dio manejo con transfusiones para llegar a metas hematólogicas y se continuó observación neurológica, aunque sin intervenciones quirúrgicas. Cabe aclarar que esta paciente no presentó síndrome de diferenciación.

Figura 1.

Resonancia magnética cerebral, cortes axiales potenciados en susceptibilidad magnética. Se evidencian varias lesiones nodulares hipointensas (flechas) en relación con malformaciones cavernosas múltiples.



Paciente con curso estable sin déficit neurológico; posterior al episodio de sangrado en sistema nervioso central (SNC) se da continuidad al protocolo de quimioterapia. Se realiza profilaxis con quimioterapia intratecal de acuerdo a protocolo, en total recibió doce quimioterapias intratecales.

Como dato de importancia, al reinterrogatorio la madre refiere que la hermana había sido llevada a cirugía de epilepsia secundaria a un cavernoma cortico-subcortical. Dado este ante-

cedente y la presencia de múltiples lesiones, se consideró cavernomatosis familiar.

Discusión

La leucemia promielocítica suele debutar con coagulopatías de consumo y sangrados que ameritan tratamientos inmediatos, con la oportunidad de uso de medicamentos específicos que modifiquen la traslocación^{15,17} (relacionada con PML RARA). Lo más interesante en el caso

que exponemos, es la asociación de leucemia promielocítica con la malformación cavernosa, conociendo que la leucemia promielocítica aguda representa solo el 10 a 15 % de los casos de leucemia recién diagnosticados.

La incidencia de malformaciones vasculares (malformación arteriovenosa, malformación cavernomatosa, angioma venoso, telangiectasia capilar) del sistema nervioso central se sitúa alrededor del 3-7 % en la población general. Las malformaciones cavernosas comprenden del 8 al 15 % de todas las malformaciones vasculares intracraneales y espinales, tanto en los estudios de autopsias como en los estudios de resonancia magnética. La prevalencia de malformaciones cavernosas es de alrededor del 0.5 %. La incidencia máxima de presentación suele ser entre la tercera y cuarta década y, alrededor del 25 % de todos los casos son menores de 18 años.^{1,2,5}

Se cree que los casos pediátricos difieren de los adultos en algunas características como la predisposición al crecimiento, las tasas de sangrado y las características radiológicas.^{1,3}

En población pediátrica la distribución suele ser bimodal, teniendo picos de mayor incidencia entre los 0 a 3 años y luego de 11 a 16 años.⁷ Entre los factores de riesgo se deben tener en cuenta los factores genéticos. La historia familiar es un factor de riesgo bien conocido; se estima que una proporción de los casos familiares llega casi al 50 % en pacientes hispanoamericanos y cerca de 10-40 % en otras poblaciones. Los estudios genéticos han identificado tres genes responsables de la forma hereditaria de manera autosómica dominante: CCM1/KRIT1, CCM2/MGC4607 y CCM3/PDCD10. Los casos familiares tienen una propensión a la multiplicidad y crecimiento de las lesiones. La proporción de casos familiares oscila entre 0 y 26.3 % en diferentes estudios pediátricos.^{7,8}

Las malformaciones cavernosas tienen un comportamiento dinámico,⁹ pueden formarse de novo y cambiar su comportamiento en el tiempo como resultado de un sangrado repetitivo. Se ha postulado que el aumento de la presión venosa, secundario a una lesión hemorrágica inicial, se relaciona con su crecimiento y diapedesis de células sanguíneas, y luego el desarrollo de una lesión lobulada multiquística, siendo esta la cascada de eventos que subyacen a la formación de novo de malformaciones cavernosas más complejas, particularmente en casos no familiares.

Diversas series clínico radiológicas revelan que hasta un 40 % de los pacientes con cavernomatosis se encuentran asintomáticos.⁹ Las presentaciones clínicas clásicas incluyen convulsiones (23-50 %), cefalea (6-52 %), déficit neurológico focal (20-45 %) o hemorragias (9-56 %); la cefalea aislada como síntoma revelador no suele ser el debut usual y tiende a presentarse concomitante con otros síntomas.⁶

La historia natural estima que pacientes sin antecedentes claros de hemorragia, pero con la malformación tienen una tasa de hemorragia anual del 0.6 al 2 %, mientras que aquellos con hemorragia previa tiene una tasa mayor (4.5 a 22 %).⁶

Aspectos radiológicos

Las malformaciones cavernosas (MC) o cavernomas hacen parte del grupo de malformaciones vasculares cerebrales, como ya se mencionó. El sangrado recurrente que pueden presentar estas lesiones, explica el hallazgo radiológico de un anillo hipointenso de hemosiderina en resonancia magnética.⁹

Las MC constituyen una entidad interesante. A diferencia de otras condiciones, no hay reportes de MC en la antigüedad y son lesiones en general angiográficamente ocultas.¹⁰

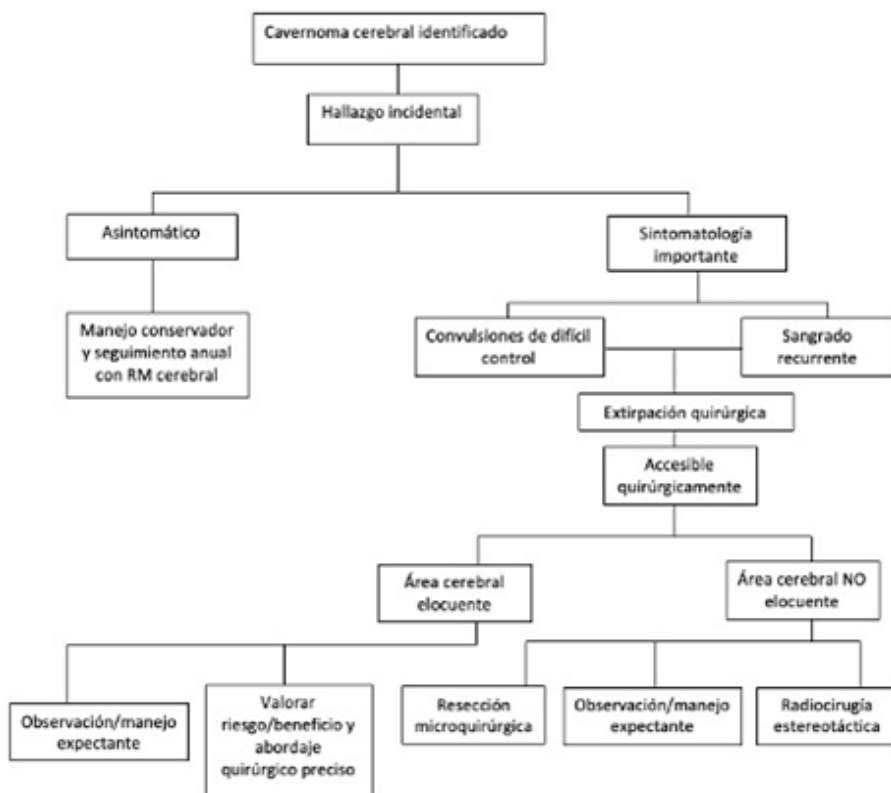
La RM es el estudio de elección para su detección y caracterización.^{10,11} La tomografía tiene una sensibilidad del 30-50 %; en la TC las MC pueden aparecer como lesiones levemente hiperdensas respecto al parénquima cerebral,⁹ como ocurre en nuestro caso. En la RM la apariencia de las MC puede ser variable debido al estadio de la hemorragia asociada pero, en general, esperamos ver una lesión de baja intensidad de señal en la secuencia T2 y francamente hipointensa en secuencias de T2 eco gradiente y susceptibilidad magnética (SWI), siendo estas dos secuencias las más sensibles para su diagnóstico.^{9,12} También pueden tener una apariencia que ha sido descrita en palomitas de maíz (popcorn lesions en la literatura anglosajona). Adicionalmente, los cavernomas suelen ser de baja señal en difusión, por lo que esta secuencia también podría ser de ayuda para su diagnóstico.¹³

Teniendo en cuenta su aspecto radiológico en RM, las MC han sido categorizadas según la clasificación de Zabramski (originalmente de I a IV), encontrando una correlación entre el tipo de lesión según esta clasificación y el riesgo de sangrado o convulsión.^{14,15}

Tratamiento

Se dispone de varias opciones de manejo: conservador, resección quirúrgica y radiocirugía estereotáctica. Su elección dependerá de varios factores como: tipo de hallazgo, presentación clínica, gravedad de la presentación clínica¹⁶ y, en cuanto al abordaje quirúrgico, este dependerá de la localización y afección de área elocuente, entre otros (Figura 2).

Figura 2.
Algoritmo de abordaje en tratamiento de cavernomatosis cerebral



Los cavernomas de ubicación supratentorial tienen como primera opción el manejo quirúrgico, debido a que las complicaciones más frecuentes son las convulsiones de difícil control, así como las lesiones que cursan con sangrados recurrentes que deben extraerse con el fin de prevenir déficit neurológico progresivo y/o permanente.

Respecto a la radiación estereotáctica como manejo para cavernomas,¹⁷ se considera una opción para lesiones sintomáticas que no son candidatas para extirpación quirúrgica como lesiones del tronco encefálico o lesiones en áreas elocuentes cerebrales, sin embargo, no hay suficientes investigaciones que apoyen el verdadero beneficio y las limitaciones de dicha técnica,¹⁸ ya que entre sus riesgos están hemorragia, edema y aumento de episodios convulsivos.

Conclusiones

La cavernomatosis cerebral es la segunda malformación vascular del sistema nervioso central, sin embargo, su prevalencia no supera en las distintas series descritas el 0.5 % en la población general.^{2,3}

En la población pediátrica su diagnóstico se describe en las diferentes series alrededor de un 25 % de los casos de malformaciones vasculares, la mayoría de los casos asintomáticos, otras veces se presentan con cefalea o convulsiones;⁶ también se han descrito casos asociados a lesiones cutáneas. Resulta interesante la asociación de estas malformaciones con el antecedente de radioterapia en pacientes oncológicos previamente tratados, hallazgo que se puede encontrar décadas después.

La consejería genética se recomienda en estos casos; es importante indagar sobre la asociación familiar dado que pueden presentarse mutaciones en genes específicos, en el caso de nuestra paciente existe una cavernomatosis

familiar. Nuestro caso es de gran importancia puesto que, para nuestro conocimiento, no se han descrito hasta el momento en la literatura casos de leucemia promielocítica aguda asociados con cavernomatosis cerebral. Es importante destacar que la leucemia promielocítica presenta alto riesgo de complicaciones hemorrágicas, sobre todo al debut de la enfermedad y más con los hallazgos de neuroimágenes de la paciente en mención, que pudieron generar confusión con otras causas de eventos hemorrágicos cerebrales, lo cual puede generar interrupciones en el tratamiento. El manejo puede ser expectante o abordaje quirúrgico,¹⁶ hasta la posibilidad de radioterapia en casos seleccionados.

En el caso de nuestra paciente, dada la multifocalidad de lesiones y asociación con una enfermedad de base con alto riesgo de sangrado y complicaciones hemorrágicas y trombóticas, se prefirió un manejo conservador con un adecuado desenlace.¹⁸ Podríamos inferir que por la fisiopatología per se de ambas condiciones, el riesgo de sangrado de las lesiones cerebrales se incrementa, sin embargo, no hay datos al respecto. Lo anterior genera también un interés adicional para próximas investigaciones médicas en estas patologías tan complejas.

Aspectos éticos

Los autores declaran que el estudio se ajusta a la Resolución 8430 de 1993 y que se recibió el debido consentimiento de la madre para esta publicación.

Fuente de financiación

Los autores declaran no haber tenido financiación de ningún tipo para la publicación de este artículo.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses para la publicación de este artículo.

Colaboraciones

Todos los autores colaboraron desde la concepción y diseño del estudio hasta la escritura del manuscrito.

Biografía de autores

Kelly Johana Paz. Hematóloga y Oncóloga Pediatra, Hospital Internacional de Colombia

María Alexandra Pérez. Hematóloga y Oncóloga Pediatra, Hospital Internacional de Colombia.

Alexander Reyes. Médico, Radiólogo, Hospital Internacional de Colombia.

Norma Barajas. Médica, Pediatra, Neuropediatra, Hospital Internacional de Colombia.

Sara Marcela González. Médica general, Organización Keralty.

Referencias

1. Günel M, Awad IA, Finberg K, Steinberg GK, Craig HD, Cepeda O, et al. Genetic heterogeneity of inherited cerebral cavernous malformation. *Neurosurgery* [Internet]. 1996;38(6):1265-71. Disponible en: <https://doi:10.1227/00006123-199606000-00059>
2. Acciarri N, Galassi E, Giulioni M, Pozzati E, Grasso V, Palandri G, et al. Cavernous malformations of the central nervous system in the Pediatric Age Group. *Pediatric Neurosurgery* [Internet]. 2009;45(2):81-104. Disponible en: <https://doi:10.1159/000209283>
3. Mottolese C, et al. Central nervous system cavernomas in the Pediatric Age Group. *Neurosurgical Review* [Internet]. 2001;24(2-3):55-71. Disponible en: <https://doi:10.1007/pl00014581>
4. Perrini P, Lanzino G. The Association of Venous Developmental Anomalies and cavernous malformations: Pathophysiological, diagnostic, and surgical considerations. *Neurosurgical Focus* [Internet]. 2006;21(1):1-4. Disponible en: <https://doi:10.3171/foc.2006.21.1.6>
5. Petersen TA, et al. Familial versus sporadic cavernous malformations: Differences in developmental venous Anomaly Association and Lesion Phenotype. *American Journal of Neuroradiology* [Internet]. 2009;31(2):377-382. Disponible en: <https://doi:10.3174/ajnr.a1822>
6. Rigamonti, D. et al. The MRI appearance of cavernous malformations (angiomas). *Journal of Neurosurgery* [Internet]. 1987;67(4):518-524. Disponible en: <https://doi:10.3171/jns.1987.67.4.0518>
7. Labauge P, et al. Genetics of cavernous angiomas. *The Lancet Neurology* [Internet]. 2007;6(3):237-244. Disponible en: [https://doi:10.1016/s1474-4422\(07\)70053-4](https://doi:10.1016/s1474-4422(07)70053-4)
8. Scott RM, et al. Cavernous angiomas of the central nervous system in children. *Journal of Neurosurgery* [Internet]. 1992;76(1):38-46. Disponible en: <https://doi:10.3171/jns.1992.76.1.0038>
9. Cortés Vela JJ, et al. Malformaciones Cavernosas Intracraneales: Espectro de manifestaciones neurorradiológicas. *Radiología* [Internet]. 2012;54(5):401-409. Disponible en: <https://doi:10.1016/j.rx.2011.09.016>
10. Idiculla PS, et al. Cerebral cavernous malformations, developmental venous anomaly, and its coexistence: A Review. *European Neurology* [Internet]. 2020;83(4):360-368.

- Disponibile en: <https://doi:10.1159/000508748>
11. Zafar A, et al. Familial cerebral cavernous malformations. *Stroke* [Internet]. 2019;50(5):1294-1301. Disponible en: <https://doi:10.1161/strokeaha.118.022314>
 12. Antonescu F, et al. Magnetic resonance imaging of multiple cerebral and spinal cavernous malformations of a patient with dementia and tetraparesis. *Diagnostics* [Internet]. 2022;12(3):677. Disponible en: <https://doi:10.3390/diagnostics12030677>
 13. Kazawa N, Shibamoto Y. The MRI imaging of cerebral cavernous malformation with practical use of diffusion weighted image. *International Journal of Radiology* [Internet]. 2015;2(1):24-28. Disponible en: <https://doi:10.17554/j.issn.2313-3406.2015.02.15>
 14. Nikoubashman O, et al. Prospective hemorrhage rates of cerebral cavernous malformations in children and adolescents based on MRI appearance. *American Journal of Neuroradiology* [Internet]. 2015;36(11):2177-2183. Disponible en: <https://doi:10.3174/ajnr.a4427>
 15. Flemming KD, et al. Baseline and evolutionary radiologic features in sporadic, hemorrhagic brain cavernous malformations. *American Journal of Neuroradiology* [Internet]. 2019;40(6):967-972. Disponible en: <https://doi:10.3174/ajnr.a6076>
 16. Hoffman JE, et al. Tailored treatment options for cerebral cavernous malformations. *Journal of Personalized Medicine* [Internet]. 2022;12(5):831. Disponible en: <https://doi:10.3390/jpm12050831>
 17. Mouchtouris N, et al. Management of cerebral cavernous malformations: From diagnosis to treatment. *The Scientific World Journal*. [Internet]. 2015:1-8. Disponible en: <https://doi:10.1155/2015/808314>
 18. Fernández S, et al. Surgical versus conservative treatment in patients with cerebral cavernomas and non refractory epilepsy. *Seizure* [Internet]. 2012;21(10):785-788. Disponible en: <https://doi:10.1016/j.seizure.2012.09.004>