Sarcoma Mieloide Intraoral como manifestação inicial da Leucemia Mieloide Aguda: Relato de Caso e Revisão da Literatura

Intraoral Myeloid Sarcoma as an early manifestation of Acute Myeloide Leukemia: Case Report and Literatura Review

Letícia Dantas Grossi

Mestre em Estomatologia e Radiologia pela Faculdade de Odontologia de Bauru - Universidade de São Paulo. Docente do curso de Odontologia na Universidade Paranaense. Lattes: http://lattes.cnpq.br/2891027545367434. ORCID: https://orcid.org/0000-0002-9978-7792. E-mail: ldantasgrossi@gmail.com

Rosimeire Primolan França

Mestre pela Faculdade de Odontologia de Bauru-Universidade de São Paulo. Professora de Biologia. Lattes: http://lattes.cnpq.br/6325524551447476. ORCID: https://orcid.org/0000-0002-6322-3928. E-mail: rosefranca@usp.br

Cassia Maria Fischer Rubira

Professora Associada do Departamento de Cirurgia, Estomatologia, Patologia e Radiologia da Faculdade de Odontologia de Bauru - Universidade de São Paulo. Lattes: http://lattes.cnpq.br/9899030364628632. ORCID: https://orcid.org/0000-0003-2119-1144. E-mail: rubira@fob.usp.br

Paulo Sérgio da Silva Santos

Professor Associado do Departamento de Cirurgia, Estomatologia, Patologia e Radiologia da Faculdade de Odontologia de Bauru - Universidade de São Paulo. Lattes: http://lattes.cnpq.br/2760252491815598. ORCID: https://orcid.org/000-0002-0674-3759. E-mail: paulosss@fob.usp.br

Resumo

Quando a leucemia mieloide aguda se manifesta pela primeira vez, durante o tratamento ou após recidiva, células mieloides imaturas podem formam um tumor extramedular conhecido sarcoma mieloide oral (SMA). O objetivo deste artigo é um relato de caso e revisão dos casos relatados na literatura do sarcoma mieloide oral. Paciente do sexo masculino, 45 anos, relatou dor intensa e sangramento espontâneo na gengiva vestibular do lado esquerdo, próximo aos pré-molares superiores. Os clínicos de LMA incluíam petéquias na região dos membros inferiores do paciente devido à trombocitopenia, confirmada no hemograma, além dos sintomas apresentados pelo paciente de febre, fraqueza, dores no corpo e diarreia, uma semana antes da sua admissão hospitalar. Os resultados laboratoriais iniciais mostraram 231.410 leucócitos totais/mm3, 27.000 plaquetas/mm3, 3,39 milhões/mm3 de glóbulos vermelhos e 222.154 blastos circulantes, ou seja, 96% do total de leucócitos. O mielograma realizado logo após a admissão hospitalar mostrou a presença de células leucêmicas e a imuno-histoquímica confirmou diagnóstico de LMA. Apesar de PAX-5, CD20, TDT e CD3 serem todos negativos, mieloperoxidase positiva. foi Concluímos que o sarcoma mieloide oral é incomum e que seu diagnóstico e tratamento são um desafio para médicos e dentistas.

Palavras-chave: Sarcoma mieloide; Leucemia mieloide aguda; Manifestações orais; Relato de casos.

Abstract: When acute myeloid leukemia manifests for the first time, during treatment or after relapse, immature myeloid cells can form an extramedullary tumor known as oral myeloid sarcoma (AMS). The aim of this article is to report a case and review the cases reported in the literature of oral myeloid sarcoma. A 45-year-old male patient reported severe pain and spontaneous bleeding in the vestibular gingiva on the left side, close to the upper premolars. The clinical findings of AML included petechiae in the region of the patient's lower limbs due to thrombocytopenia, confirmed in the blood count, in addition to the patient's symptoms of fever, weakness, body aches and diarrhea, one week prior to his hospital Initial laboratory results admission. showed 231,410 total leukocytes/mm3, 27,000 platelets/mm3, 3.39 million red blood cells/mm3 and 222,154 circulating blasts, i.e. 96% of the total leukocytes. The myelogram carried out shortly after admission to hospital showed the presence leukemic cancer cells confirmed immunohistochemistry the diagnosis of AML. Although PAX-5, CD20, TDT and CD3 were all negative, myeloperoxidase positive. was We conclude that oral myeloid sarcoma is uncommon and that its diagnosis and treatment are a challenge for doctors and dentists

Key words: Myeloid sarcoma; Acute Myeloid Leukemia; Oral manifestations; Case Reports.

Introdução

A leucemia mieloide aguda (LMA) é uma doença hiperplásica maligna hematológica que se origina em células-tronco hematopoiéticas (Jin et al 2018), refletindo na interrupção da diferenciação em progenitores mieloides imaturos e o crescimento clonal maligno (Shallis *et al.* 2019).

Em contraste com a maioria dos mieloides, tipicamente sarcomas que afetam a pele, os ossos e o trato gastrointestinal, sarcoma mieloide 0 intraoral é pouco comum (Ishikawa et al 2020) e a sua prevalência varia entre 0,02% e 1,2% (Wang D et al. 2021), o que pode dificultar o diagnóstico e o tratamento dos doentes por parte dos médicos dentistas devido à baixa incidência referida na literatura. As gengivas maxilar e mandibular são as áreas mais afetadas e no exame físico, o sarcoma mieloide aparece como um tumor localizado. solitário. indolor moderadamente doloroso. Uma ulceração superficial da massa tumoral frequentemente presente. (Papamanthos et al. 2010).

Descrevemos aqui um caso de sarcoma mieloide intraoral em um paciente com leucemia mieloide aguda do subtipo mieloblástico, apresentamos as características clínicas e uma revisão de casos descritos na literatura com as características semelhantes expostas no relato de caso, discutimos os desafios no diagnóstico do SM, destacamos alguns tratamentos utilizados na literatura e discutimos os resultados dos casos correspondentes.

Relato de Caso

Um homem de 45 anos de idade deu entrada ao hospital após se queixar de febre, fraqueza, dores no corpo e diarreia contínua durante uma semana. Junto aos pré-molares superiores do lado esquerdo, referia também dor gengival aguda e sangramento gengival espontâneo. diagnóstico de LMA foi feito através do mielograma e imunohistoquímica após o hemograma total ter revelado a presença de 96% de blastos circulantes (222.154/mm3). Apesar de PAX-5, CD20, TDT e CD3 serem todos negativos, a mieloperoxidase foi positiva.

O mesmo permaneceu internado e após o exame de citometria de fluxo, o diagnóstico leucemia constatou mieloblástica em 1,18% da celularidade medular global. A linhagem granulocítica apresentou retardo maturativo a mielócitos (23%)metamielócitos (54%).linhagem monocítica apresentou retardo monoblastos maturativo (10%) e promonócitos (47%). O tratamento

onco-hematológico incluiu quimioterapia com citarabina 100mg EV, 1 (uma) vez ao dia + daunorrubicina 20mg EV, 1 (uma) vez ao dia, esquema <7+3> com início da indução no dia 10/09. Posteriormente, o paciente também fez uso de Cefepime + Vancomicina para tratamento de neutropenia febril e Itraconazol de forma profilática. A equipe médica solicitou a equipe de odontologia, pois o paciente relatava fortes dores gengivais. No terceiro dia após o início da quimioterapia, o exame físico intrabucal inicial constatou aumento de volume. hematoma sangramento na região gengival vestibular dos dentes 21 a 24, bem como mobilidade grau 2 (dois) do dente 22, além de aumento de volume e equimose na região do palato dos dentes 21 a 24 (Imagem A e B). Como a paciente estava no terceiro dia de quimioterapia e o hemograma indicava pancitopenia (plaquetas 27.000/mm3, leucócitos totais 0,220/mm3, hemácias 2,93 milhões/mm3, Hb 8,6 g/dL, Ht 26,6%), após a avaliação inicial foi prescrita o digluconato de clorexidina (0,12%) sem álcool para bochechos, além de orientações sobre higiene bucal e suspensão do uso do fio dental. As fotos C e D mostram a lesão na gengiva e no palato durante o processo de cicatrização, no acompanhamento de 5 (cinco) dias após o início da quimioterapia. Nesse mesmo

dia, durante a avaliação odontológica, o paciente não relatou novos episódios de dor e sangramento e foi orientado a continuar com os bochechos 3 vezes ao dia. No décimo dia após o início da quimioterapia, clinicamente, foi possível observar regressão do tamanho da lesão e tecido de cicatrização na região vestibular do dente 22 (foto E). A região do palato duro não se encontrava mais com equimose nem aumento de volume como demonstrado na foto F.

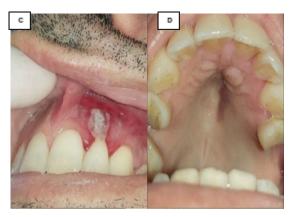
Devido à pancitopenia, fraqueza importante e episódios de neutropenia febril, a biópsia para diagnóstico foi considerada inviável. Seguindo os critérios de avaliação clínica, foi feito o diagnóstico de sarcoma mieloide oral, pois a lesão foi regredindo após cada sessão de quimioterapia com citarabina 100mg + daunorrubicina 20mg, e no 24º (vigésimo quarto) dia após a primeira sessão de quimioterapia, lesões as estavam completamente cicatrizadas, sem eritema, havia mais queixas de dor e sangramento, apenas uma área de recessão gengival no dente 22 como podem observar nas fotos G e H, conforme é ilustrado na Figura 1. Em 8 de outubro, o paciente iniciou a quimioterapia de consolidação com citarabina 100 mg IV 12/12h (oito).



Imagem A. No terceiro (3°) dia após a quimioterapia, verificamos a equimose e sangramento na região dos dentes 21 a 24.



Imagem B. Equimose e sangramento ne região de palato duro envolvendo os dentes 21 a 24.



Imagens C e D. Quinto (5°) dia após o início da quimioterapia, podemos constatar a lesão ulcerada na vestibular do dente 22 (C) e aumento de volume na região do palato dos dentes 22 a 24 (D) em processo de cicatrização.



Imagens E e F. No décimo (10°) dia após a quimioterapia a úlcera na gengiva mandibular (E) e aumento de volume no palato duro (F) estavam em processo de cicatrização.



Imagens G e H. No vigésimo quarto (24°) dia após a quimioterapia a lesão na gengiva vestibular (G) e no palato (H) estavam completamente cicatrizadas. cicatrizadas. As fotos representam a evolução do paciente internado ainda em ambiente hospitalar.

Discussão

O sarcoma mieloide pode ser definido como um tumor extramedular raro isolado sem envolvimento da medula óssea, concomitantemente com uma malignidade hematológica subjacente ou como manifestação inicial de recidiva (Wang *et al.* 2021). O sarcoma mieloide ou granulocítico, também conhecido como cloroma devido à ter cor esverdeada da sua superfície eventualmente, é pouco frequente e difícil de diagnosticar (Hwang

e Kin 2011). Burns descreveu-o em 1811, e King chamou-lhe "cloroma" devido ao seu aspeto esverdeado quando exposto ao ar, causado pela presença de mieloperoxidase nas células tumorais (Hu *et al.* 2020).

A cavidade oral, a pele, os gânglios linfáticos, o osso (região subperiosteal), os tecidos moles, a órbita e os olhos, os brônquios, o pericárdio, o peritônio, o trato gastrointestinal, 0 rim, sistema reprodutor feminino, a mama, a bexiga e o mediastino são todos locais possíveis para o sarcoma mieloide (Rodriguez et al 1990). sarcoma mieloide intraoral extremamente raro (Ishikawa et al. 2020) com uma prevalência relatada de 0,02% a 1,2% (Wang et al. 2021).

Os artigos escolhidos para revisão deste artigo (Tabela 1) estão listados por ordem cronológica ascendente de publicação e foram escolhidos com base nos critérios de inclusão desta revisão de literatura, que incluiu Sarcoma Mieloide (SM) intraoral em pacientes com Leucemia Mieloide Aguda e foram inicialmente comparados termos de Sexo, em Malignidade, Localização, Terapia Histopatologia. Esta revisão simples incluiu treze artigos com dezesseis casos que cumpriam os critérios de inclusão. Os termos de pesquisa no PubMed incluíram "leukemia myeloid acute" OR"leukemia **AND** monocytic acute oral

manifestations", leucemia myeloid chronicgata2 deficiency, sarcoma myeloid, mouth. Os critérios de inclusão foram pacientes com LMA ou LMC manifestaram sarcoma mieloide na região oral. O estudo original foi 'Observacional com relato de caso' e 'Revisão da literatura' e os critérios de exclusão foram pacientes com diagnóstico diferente de LMA ou LMC. O sarcoma mieloide é um tipo de neoplasia mieloproliferativa que afecta 1 (um) a 3% de todos os doentes e é uma proliferação com LMA extramedular que pode afetar qualquer parte do corpo (Santos et al. 2021). Como a biópsia não foi possível devido à imunossupressão severa do paciente, o diagnóstico presuntivo de sarcoma mieloide foi confirmado após remissão total da lesão após sessões de quimioterapia. Seis (6) dos 16 casos avaliados nesta revisão não possuíam exames histopatológicos e o diagnóstico foi baseado em critérios de avaliação clínica.

Esta revisão incluiu 13 artigos de 2000 a 2021, com um total de 16 casos avaliados de forma abrangente em pacientes com leucemia crônica ou aguda e que manifestaram sarcoma mieloide na região oral. A idade dos pacientes acometidos variou de 11 meses a 82 anos, sendo 9 casos (56,25%) do sexo feminino

e 7 (sete) casos (43,75%) do sexo masculino. As manifestações clínicas mais comuns descritas na cavidade oral pelo SM foram 5 (cinco) casos (31. 25%) na gengiva mandibular, 4 (quatro) casos (25%) na gengiva maxilar (25%), 1 (um) caso (6,25%) no lábio inferior, 1 (um) caso (6,25%) na mucosa labial, 3 (três) casos (18,75%) no palato e 1 (um) caso (6,25%) na mucosa jugal.

Em relação à malignidade, a LMA foi encontrada em 14 (87,5%) dos casos pesquisados, enquanto a LMC encontrada em 2 (dois) casos (12,5%). A LMA manifestou-se clinicamente em 7 (sete) casos (43,75%) de recidiva e 9 (nove) casos (56,25%) como primeira manifestação de Leucemia. Em relação ao tratamento, a quimioterapia foi tratamento de escolha em 13 (81,25%) casos, 1 (um) caso (6,25%) de tratamento com Imunoterapia, e 2 (dois) casos (12,5%) de óbitos sem tempo para realizar as terapias. 10 (dez) casos (62,5%) tiveram exame histopatológico e 6 (seis) casos (37,5%) não tiveram o exame realizado.

No que se refere às opções terapêuticas, os regimes de tratamento para SM incluem quimioterapia, radioterapia e transplante de células hematopoiéticas. Nos casos estudados, os agentes quimioterápicos mais utilizados na quimioterapia foram a citarabina em

pacientes com idades de 23, 73, 65, 39, 11 meses, 58 anos e 13 anos (Osterne et al 2009; Yap et al 2014; Simi et al. 2018; Gaal et al 2018; Wang et al 2021 e Santos et al 2021). A terapia utilizada neste relato de caso o protocolo com citarabina + daunorrubicina. Assim como no caso apresentado, segundo a revisão literatura, o sarcoma mieloide é mais prevalente em pacientes com leucemia mieloide aguda (LMA) como manifestação inicial da leucemia.

A região da gengiva é a mais acometida pelo tumor extramedular, que clinicamente apresenta-se como um nódulo solitário. Aqueles que manifestam SM como recidiva da doença apresentam um prognóstico desfavorável e maior probabilidade de irem a óbito. Para se obter um diagnóstico, é fundamental examinar e compreender a doença de base, bem como os exames hematológicos do paciente.

Autor/Ano	Idade/Sex o	Malignidad e	Localização	Sinal Clínico	Terapia	Histopatolo gia
¹⁵ Tomás Carmona, 2000	F/60	LMC	Gengiva mandibular	Recidiva	Quimioterapia	Sim
¹⁶ Amin, 2002	M/58	LMA M0	Palato	Primeira manifestaçã o da Leucemia	Quimioterapia Citosina e arabnosídeo (ARA-C)	Sim
¹⁷ Stoopler, 2004	M/50	LMA Minimament e diferenciada	Mucosa Labial	Primeira manifestaçã o da Leucemia	Quimioterapia	Não
¹² Osterne, 2009	F/23	LMA	Gengiva mandibular	Primeira manifestaçã o da Leucemia	Quimioterapia Citarabina 200mg/m² e Daunoblastina 45mg/m²	Não
⁶ Papamanthos, 2010	F/70	LMA	Palato duro	Primeira manifestaçã o da Leucemia	Quimioterpia Etoposídeo	Sim
18daSilva-Santo s, 2010	F/47	LMC	Gengiva maxilar	Recidiva	NR Óbito	Sim
¹⁹ Seema, 2011	M/5	LMA - M2	Gengiva mandibular	Primeira manifestaçã o da Leucemia	NR Óbito	Sim

¹³ Yap, 2014	1.M/73 2.M/65	1. LMA 2. LMA	1.Gengiva mandibular 2.Gengiva maxilar	1.Primeira manifestaçã o da Leucemia 2.Recidiva	Quimioterapia 1.Citarabina 2.Citarabina+ Antraciclina	1.Sim 2.Sim
¹⁴ Simi, 2018	F/39	LMA	Mucosa Jugal	Primeira manifestaçã o da Leucemia	Quimioterapia Citarabina	Não
⁴ Gaal, 2018	F/11 meses	LMA	Gengiva maxilar	Primeira manifestaçã o da Leucemia	Quimioterapia Citarabina, daunorrubicina e etoposídeo	Sim
³ Ishikawa, 2020	F/25	LMA	Gengiva mandibular	Recidiva	Quimioterapia gemtuzumabe ozogamicina 5mg	Sim
⁷ Wang, 2021	1. F/82 2.M/65 3. F/58	1. LMA 2. LMA 3. LMA	1.Gengiva maxilar 2.Palato 3.Lábio inferior	1.Primeira manifestaçã o da Leucemia 2. Recidiva 3. Recidiva	1. Quimioterapia com Decitabina 2. Imunoterapia 3. Quimioterapia mitoxantrona, etoposídeo e citarabina e lenalidomida	1. Não 2. Não 3. Não
¹¹ Santos, 2021	M/13	LMA	Região posterior da maxila e mandíbula do lado direito	Recidiva	Quimioterapia Citarabina e Idarrubicina	Sim

Tabela 1. Ilustra uma revisão da literatura sobre características clínicas do sarcoma mieloide na região oral. Abreviações: LMA significa Leucemia Mieloide Aguda; LMC significa Leucemia Mieloide Crônica; F significa Feminino; M significa Masculino; NR significa Não Reportado; LMA-M2 significa Leucemia Mieloide Aguda do Subtipo Mieloblástico Diferenciado.

Conclusão

O sarcoma mieloide da cavidade oral é pouco frequente, dificultando o diagnóstico e a conduta do Cirurgião-dentista, sobretudo, quando a lesão é solitária e muitas vezes surge antes

de outros achados clínicos e laboratoriais, indicando a primeira manifestação clínica de leucemia, e um diagnóstico tardio poderá resultar em um prognóstico ruim no quadro do paciente.

Referências Bibliográficas

- 1.Amin KS, Ehsan A, McGuff HS, Albright SC. (2002). Minimally differentiated acute myelogenous leukemia (AML-M0) granulocytic sarcoma presenting in the oral cavity. *Oral Oncol*,38(5):516-519. doi:10.1016/s1368-8375(01)00085-9
- 2.da Silva-Santos PS, Silva BS, Coracin FL, Yamamoto FP, Pinto-Junior DD, Magalhães MG. Granulocytic sarcoma of the oral cavity in a chronic myeloid leukemia patient: an unusual presentation. (2010). *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*,15(2):e350-2. doi: 10.4317/medoral.15.e350. PMID: 19767700
- 3.Gaal A, Chisholm KM, Egbert M. How Rare Is an Oral Presentation of Myeloid Sarcoma in the Infant?. (2018). *J Oral Maxillofac Surg*, 76(3):561-568. doi:10.1016/j.joms.2017.08.034
- 4.Hu YG, Deng XH, Lei W, Li XL. Clinical characteristics and management of primary granulocytic sarcoma of the oral cavity: A case report and literature review. (2020). *Medicine Baltimore*, 99(43):e22820. doi:10.1097/MD.0000000000022820;
- 5.Hwang JI, Kim TY. Primary granulocytic sarcoma of the face. (2011). *Ann Dermatol*, 23(2):S214-S217. doi:10.5021/ad.2011.23.S2.S214
- 6.Ishikawa S, Kato Y, Kabasawa T, et al. A case of myeloid sarcoma of the mandibular gingiva as extramedullary relapse of acute myeloid leukemia. (2020). *Oral Maxillofac Surg*, 24(1):121-126. doi:10.1007/s10006-019-00812-y
- 7.Jin Y, Yang Q, Liang L, Ding L, Liang Y, Zhang D, Wu B, Yang T, Liu H, Huang T, Shen H, Tu H, Pan Y, Wei Y, Yang Y, Zhou

- F. (2018). Compound kushen injection suppresses human acute myeloid leukaemia by regulating the Prdxs/ROS/Trx1 signalling pathway. *J Exp Clin Cancer Res*,37(1):277. doi: 10.1186/s13046-018-0948-3
- 8.Liu R, Du J, Gao L, Liu Y, Liu S. Myeloid sarcoma of the nasal cavity in a 15-month-old child: A case report. (2020). *Medicine Baltimore*, 99(27):e21119. doi:10.1097/MD.00000000000021119
- 9.Osterne RLV, Matos-Brito RG, Alves APNN, Nogueira TNAG, RochaFilho FD, Meneses FA, Sousa FB. Oral Granulocytic Sarcoma: A case report. (2009). *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*,14 (5):E232-5.
- 10. Papamanthos MK, Kolokotronis AE, Skulakis HE, Fericean AM, Zorba MT, Matiakis AT. Acute myeloid leukaemia diagnosed by intra-oral myeloid sarcoma. A case report. (2010). *Head Neck Pathol*, 4(2):132-135. doi:10.1007/s12105-010-0163-9
- 11.Rodriguez JC, Arranz JS, Forcelledo MF. Isolated granulocytic sarcoma: report of a case in the oral cavity. (1990). *J Oral Maxillofac Surg*, 48(7):748-752. doi:10.1016/0278-2391(90)90065-a
- 12.Santos PSS, Caminha RDG, Chicrala GM, Maciel, AP, Manzano BR, Uispe RA, Salgueiro DG, Rubira MF, Oliveira DT. Mandibular necrosis in an adolescent with acute myeloid leukemia under myeloablative chemotherapy. (2021). *Hematology, Transfusion and Cell Therapy*, 43 (1): S452-S453. https://doi.org/10.1016/j.htct.2021.10.779
- 13.Seema S, Jay GR, Devi CS, Aadithya BU, Niharika S. Granulocytic sarcoma of the oral cavity (2011). *Indian J Cancer*, 48(3):378-80. doi: 10.4103/0019-509X.84929

14.Shallis RM, Wang R, Davidoff A, Ma X, Zeidan AM. Epidemiology of acute myeloid leukemia: Recent progress and enduring challenges. (2019). *Blood Rev*.36:70-87. doi: 10.1016/j.blre.2019.04.005

15.Simi CM, Leenadevi KR, Thomas B. Myeloid sarcoma of the maxillary sinus. (2018). *Indian Journal of Pathology and Oncology*, 5(1):170-172. doi: 10.18231/2394-6792.2018.0032.

16.Stoopler ET, Pinto A, Alawi F, Raghavendra S, Boyce R Jr, Porter D, Sollecito TP. Granulocytic sarcoma: an atypical presentation in the oral cavity. (2004). *Spec Care Dentist*,24(2):65-9. doi: 10.1111/j.1754-4505.2004.tb01681.x

17. Tomás Carmona I, Cameselle Teijeiro J, Diz Dios P, Fernández Feijoo J, Limeres Posse J. Intra-alveolar granulocytic sarcoma developing after tooth extraction. (2000). *Oral Oncol*, 36(5):491-4. doi: 10.1016/s1368-8375(00)00024-5

18. Wang D, He K, Sroussi H, Treister N, Luskin M, Villa A, Woo SB, Shazib MA. Oral myeloid sarcoma as an uncommon manifestation of acute myeloid leukemia: A case series and review of the literature. (2021). *J Am Dent Assoc*, 152(5):393-400.e8. doi: 10.1016/j.adaj.2021.01.017

19. Yap M, Hewson I, McLean C, Ciciulla J. Oral myeloid sarcoma: two case reports. (2014). *Aust Dent J*, 59(4):511-5. doi: 10.1111/adj.12220