



## Leucemia mielomonocítica juvenil – um desafio diagnóstico

Duarte Malveiro<sup>1</sup>, Raquel Firme<sup>2</sup>, Madalena Fialho<sup>2</sup>, Maria José Ribeiro<sup>3</sup>, Anabela Brito<sup>2</sup>, Nuno Lynce<sup>2</sup>

1. Serviço de Pediatria, Hospital de São Francisco Xavier, Centro Hospitalar de Lisboa Ocidental
2. Serviço de Pediatria, Departamento da Mulher e da Criança, HPP Hospital de Cascais Dr. José de Almeida
3. Serviço de Pediatria, Instituto Português de Oncologia de Lisboa Fernando Gentil

### Resumo

A Leucemia mielomonocítica juvenil (LMMJ) é uma doença rara, com mau prognóstico e representa 2 a 3% das leucemias na idade pediátrica. Descreve-se o caso de uma criança de 18 meses, com antecedentes de neurofibromatose tipo 1 (NF 1) e aumento do volume abdominal, obstipação e palidez. Os achados clínicos e laboratoriais, incluindo o medulograma, permitiram o diagnóstico de LMMJ. A paciente fez terapêutica com estabilização. A raridade e as características inespecíficas desta patologia acarretam frequentemente erros e atrasos no diagnóstico. A NF 1 aumenta o risco desta doença. A LMMJ pode mimetizar ou manifestar-se na sequência de uma infeção viral, pelo que a presença de infeção não a permite excluir. O transplante de células estaminais é o único tratamento potencialmente curativo.

**Palavras-chave:** Leucemia mielomonocítica juvenil; neurofibromatose tipo 1; caso clínico

*Acta Pediatr Port 2013;44(6):333-5*

### Juvenile myelomonocytic leukemia – a diagnostic challenge

#### Abstract

Juvenile Myelomonocytic Leukemia (JMML) is a rare disease, with an unfavorable prognosis and represents 2-3% of all leukemia cases at pediatric age. We describe the case of an 18 months child, with a history of neurofibromatosis type 1 and showing an increase in abdominal volume, constipation and pallor. Clinic and analytic findings led us to the JMML diagnosis. The child did therapy with clinical control. Due to the rareness and unspecific characteristics of this disease, frequent mistakes and a delay in diagnosis occur. Neurofibromatosis type 1 significantly raises its risk. JMML may mimic or manifest itself after a viral infection. This means that in the presence of an infection it cannot be

excluded. The stem cells transplant is the only potential curative treatment.

**Key words:** Juvenile myelomonocytic leukemia; neurofibromatosis type 1; clinical report

*Acta Pediatr Port 2013;44(6):333-5*

### Introdução

A Leucemia mielomonocítica juvenil (LMMJ) é uma doença rara, com uma incidência de 1,2-4/1.000.000 indivíduos por ano (EUA)<sup>1</sup> e constitui 2 a 3% de todas as leucemias na idade pediátrica<sup>2-5</sup>. Em cerca de 95% dos casos apresenta-se abaixo dos seis anos, com uma idade média de diagnóstico aos dois anos<sup>2-8</sup>. A LMMJ é mais frequente no sexo masculino (M:F 2,5:1)<sup>5,6</sup>. Segundo a classificação da Organização Mundial de Saúde (2008), pertence ao grupo de neoplasias mieloproliferativas/síndromes mielodisplásicas<sup>2,3,9</sup>.

Carateriza-se pela proliferação monoclonal de células da linhagem mieloide, com origem nas células estaminais pluri-potenciais e surge por desregulação do sinal de transdução da via RAS com consequente hipersensibilidade ao fator estimulador de colónias de granulócitos-macrófagos<sup>1-3,5,6</sup>.

A neurofibromatose tipo 1 (NF 1), a síndrome de Noonan, a síndrome de Down, a síndrome de Kostmann e a anemia de Fanconi constituem fatores de risco para LMMJ<sup>1,4,6</sup>.

A apresentação clínica da LMMJ é inespecífica e caracteriza-se por palidez, má progressão ponderal, infeções recorrentes, anorexia, irritabilidade, febre, aumento do volume abdominal (secundário à hepato e/ou esplenomegalia), linfadenopatias, eritema cutâneo e manifestações hemorrágicas<sup>2,5,7,8</sup>.

O European Working Group on Myelodysplastic Syndrome in Childhood (EWOG-MDS) e o International Juvenile Myelomonocytic Leukemia (JMML) Working Group adotaram critérios para o diagnóstico desta doença (Quadro)<sup>1,3-5</sup>.

**Recebido:** 05.03.2013

**Aceite:** 08.11.2013

**Correspondência:**

Duarte Malveiro  
kresma12@gmail.com

**Quadro.** Critérios de diagnóstico da leucemia mielomonocítica juvenil adoptados pelo European Working Group on MDS in childhood (EWOG-MDS) e pelo International JMML Working Group.

#### Sintomatologia Sugestiva

Hepatoesplenomegália  
Linfadenopatias  
Palidez  
Febre  
Eritema cutâneo

#### Critérios laboratoriais (é necessária a presença dos 3 critérios)

1. Monocitose persistente no sangue periférico ( $> 1 \times 10^9/L$ )
2. Ausência de Cromossoma de Philadelphia [t(9;22)(q34;q11)] ou fusão do gene BCR/ABL
3.  $< 20\%$  de blastos na medula óssea

#### Outros critérios (é necessária a presença de, pelo menos, 2 critérios)

1. Aumento da hemoglobina fetal (de acordo com a idade)
2. Leucócitos no sangue periférico  $> 1 \times 10^{10}/L$
3. Precusores mielóides imaturos no sangue periférico
4. Anomalias citogenéticas clonais (incluindo monossomia 7)
5. Hipersensibilidade dos precusores mielóides ao GM-CSF (teste in vitro)

A LMMJ apresenta um curso clínico agressivo, sendo a sobrevivência média após o diagnóstico de doze meses. Sem tratamento torna-se rapidamente fatal e 80% sobrevivem menos de três anos. A progressão para crise blástica é infrequente ( $< 20\%$ ). Constituem fatores de mau prognóstico a idade superior a dois anos, trombocitopenia e aumento da hemoglobina fetal (HbF)<sup>2,4-6</sup>.

Nas crianças com LMMJ verifica-se uma resposta insuficiente aos esquemas terapêuticos. Atualmente, o transplante de células estaminais constitui a única terapêutica potencialmente curativa, permitindo a sobrevivência a longo prazo em 50% dos casos<sup>1,2,4-8</sup>.

#### Relato de Caso

Criança de 18 meses de idade, sexo feminino, com antecedentes maternos de NF 1 e outros familiares com manchas café com leite. Dos antecedentes pessoais destacava-se o diagnóstico de NF 1, três episódios de infeção respiratória baixa dispneizante, dois internamentos por quadros infecciosos febris, má progressão estatura-ponderal e anemia microcítica e hipocrômica (8,1 g/dL) com HbF aumentada.

Apresentava-se com uma clínica de aumento progressivo do volume abdominal acompanhado de obstipação com quatro dias de evolução, sem febre ou outra sintomatologia a preceder ou a acompanhar a doença. À observação tinha um razoável estado geral, palidez mucocutânea, inúmeras manchas café com leite, gânglios cervicais, axilares e inguinais palpáveis, com dimensões inferiores a 1,5 cm, hepatoesplenomegalia palpáveis até 10 cm abaixo do rebordo costal (Figura).

Laboratorialmente salientava-se uma anemia normocítica e normocrômica (Hb 8,4 g/dL; VGM 71 fl; HGM 24 pg), trombocitopenia (59.000/ $\mu L$ ), leucocitose (86.300/ $\mu L$  - neutrófilos 28%, linfócitos 28%, monócitos 20%, metamielócitos 8%, prolinfócitos 4%, blastos 4%, bastonetes 3%, mielócitos 2%, linfoplasmócitos 1%) e VS 56 mm/h. Na ecografia abdominal confirmou-se a hepatoesplenomegalia e excluiu-se alterações focais da ecoestrutura ou do contorno.



**Figura.** Criança de 18 meses de idade em que se visualizam inúmeras manchas café com leite dispersas pelo tegumento (neurofibromatose tipo 1), abdómen globoso e estão demarcados os limites da hepatoesplenomegalia.

Durante os primeiros dias de internamento verificou-se uma melhoria laboratorial (leucócitos 65.700/ $\mu L$ ; plaquetas 84.000/ $\mu L$ ), o medulograma não revelou células atípicas, a citometria foi negativa para leucemia e as serologias para citomegalovírus (CMV) foram sugestivas de infeção recente. A conjugação destes achados fizeram admitir reação leucemóide de etiologia viral como a hipótese diagnóstica mais provável. Posteriormente registou-se um agravamento clínico-laboratorial, tendo iniciado febre, tosse, dificuldade respiratória, diarreia e elevação da leucocitose (83.000/ $\mu L$ ). Repetiu-se o esfregaço de sangue periférico que revelou 5% de blastos e elevada percentagem de células monocitóides com citoplasma hiperbasófilo, núcleo vacuolizado e cromatina laxa. Realizou-se novo medulograma que mostrou uma medula óssea hiper celular por hiperplasia mioide (M:E 10,7), com menos de 20% de blastos, observavam-se todos os elementos da linhagem mielóide, o cariótipo não revelou alterações e não apresentava a translocação t(9;22)(q34;q11).

Após o estabelecimento do diagnóstico de LMMJ iniciou-se terapêutica (isotretinoína, 6-mercaptopurina e citosina arabinósido) segundo o protocolo do EWOG-MDS enquanto aguardava por um dador compatível, com estabilização. Após 18 meses de terapêutica, ocorreu recidiva clínica (aumento

do volume abdominal, hepatoesplenomegalia e sintomas respiratórios) e laboratorial (anemia, hiperleucocitose e trombocitose). Neste contexto iniciou-se azacitidina, manteve-se a isotretinoína e suspendeu-se a restante terapêutica, com nova estabilização clínico-laboratorial. Vinte e quatro meses após o diagnóstico encontrava-se a aguardar dador compatível.

### Discussão

O caso descrito cumpre os critérios de diagnóstico de LMMJ<sup>2,3,9</sup>. Apresentava sintomatologia sugestiva (hepatoesplenomegalia, palidez e febre), tinha os três critérios laboratoriais (monocitose superior a  $1 \times 10^9/L$  no sangue periférico, ausência de cromossoma de Philadelphia, menos de 20% de blastos na medula óssea) e ainda três dos restantes critérios (elevação da HbF, leucócitos no sangue periférico acima de  $1 \times 10^{10}/L$ , precursores imaturos no sangue periférico).

Neste caso tratava-se de uma criança com 18 meses, aspeto que está de acordo com a idade em que esta patologia surge habitualmente (95% abaixo dos quatro anos)<sup>2-8</sup>.

Encontravam-se presentes achados clínicos inespecíficos frequentes na LMMJ, nomeadamente hepatoesplenomegalia, palidez, febre, má progressão estatura-ponderal e história de infeções febris.

Caracteristicamente, no sangue periférico verifica-se leucocitose (média  $33.000/\mu L$ ) com monocitose moderada a grave, anemia e trombocitopenia. A presença de mieloblastos e monoblastos também é frequente<sup>2,4,6</sup>. Todas estas alterações estavam presentes neste caso.

Em aproximadamente 50% dos casos ocorre a reversão para características eritrocitárias fetais com elevação da HbF, diminuição dos níveis de anidrase carbónica e a expressão do antígeno i na superfície dos eritrócitos<sup>2,4,5</sup>. A criança deste caso apresentava um aumento da HbF.

As dificuldades de diagnóstico são acrescidas pela inespecificidade do medulograma, com menos de 20% de blastos e com a identificação dos diversos estadios da diferenciação monocítica, contrariamente ao verificado na leucemia mielóide aguda em que ocorre o aumento marcado de mieloblastos indiferenciados e não se observam os restantes elementos da diferenciação mielóide<sup>2,5</sup>. A informação clínica e laboratorial disponíveis, assim como a suspeita diagnóstica, são fundamentais para o profissional que realiza o exame.

Uma criança com o diagnóstico de NF 1 tem um risco aumentado em cerca de 500 vezes de desenvolver LMMJ ou outra doença mielóide. Aproximadamente 11-14% dos casos de LMMJ surgem em indivíduos com diagnóstico prévio de NF 1 e 15% têm mutações no gene NF1 sem manifestações clínicas<sup>5,6,8</sup>. Tal como no caso descrito, as manifestações clínico-laboratoriais aliadas ao diagnóstico de NF 1 devem aumentar o índice de suspeição para a LMMJ.

A LMMJ pode mimetizar uma infeção viral por CMV, vírus Epstein-Barr, vírus herpes humano 6 e parvovírus B19<sup>4,6</sup>. Se por um lado, esta entidade clínica faz diagnóstico diferen-

cial com reação leucemóide, pode também apresentar-se no decurso de uma infeção por CMV, como ocorreu neste caso. As serologias sugestivas de infeção aguda não permitem excluir o diagnóstico de LMMJ.

Esta doença tem um curso clínico muito agressivo e mau prognóstico. Apesar do transplante de células estaminais constituir o único tratamento curativo, durante o tempo em que se aguarda um dador compatível podem ser utilizados diferentes esquemas de quimioterapia. Na maioria dos casos a resposta é apenas de estabilização clínico-laboratorial e, habitualmente, transitória<sup>1,2,4-6,8</sup>.

Em conclusão, a LMMJ é uma doença rara, com mau prognóstico e que acarreta erros e atrasos no diagnóstico devido à inespecificidade dos achados clínicos, assim como das alterações laboratoriais, incluindo o medulograma. A NF 1 aumenta substancialmente o risco desta doença. A LMMJ pode mimetizar ou manifestar-se na sequência de uma infeção viral, pelo que a presença de infeção não a permite excluir. O transplante de células estaminais é o único tratamento potencialmente curativo.

### Referências

1. Chan RJ, Cooper T, Kratz CP, Loh ML, Weiss B. Juvenil Myelomonocytic Leukemia: A report from the second International JMML Symposium. *Leuk Res* 2009; 33:355-62.
2. Farias MG, Lucena NP, Bó SD, Bittar CM, Júnior CG, Gregianin LJ, et al. Leucemia Mielomonocítica Juvenil: relato de caso. *Rev Bras Hematol Hemoter* 2010; 32:173-76.
3. Vries ACH, Zwaan CM, Van den Heuvel-Eibrink MM. Molecular basis of juvenile myelomonocytic leukemia. *Haematologica* 2010; 95:179-82.
4. Azma RZ, Zarina A, Hamidah A, Jamal R, Sharifah NA, Alnoor O, et al. Juvenile myelomonocytic leukemia: a case series. *Malaysian J Pathol* 2009; 31:121-28.
5. Emanuel PD. Juvenil myelomonocytic leukemia and chronic myelomonocytic leukemia. Spotlight Review. *Leukemia* 2008; 22:1335-42.
6. Kratz CP, Niemeyer CM. Juvenile myelomonocytic leukemia. *Hematology* 2005; 10 Suppl 1:100-3.
7. Özyürek E, Cetin M, Tuncer M, Hiçsönmez. The role of splenectomy in children with juvenile myelomonocytic leukemia. *Turk J Pediatr* 2007; 49:154-57.
8. Niemeyer CM, Kratz CP. Juvenile Myelomonocytic Leukemia. *Curr Treat Options Oncol* 2003; 4:203-10.
9. Yinn CC, Medeiros LJ, Bueso-Ramos CE. Recent advances in the diagnosis and classification of myeloid neoplasms – comments on the 2008 WHO classification. *Int. J Lab Hem* 2010; 32:461-76.