

Leucostase Pulmonar numa Criança com Leucemia Mielóide Aguda

PAULA FONSECA *, FILOMENA FARIA **, ALZIRA CARVALHAIS ***, ISABEL SILVA ****, NILZA FERREIRA *****,
B. P. SODRÉ BORGES *****

*Serviço de Pediatria do HGSA
Unidade de Cuidados Intensivos do IPOFG – Porto
Serviço de Hemoterapia do IPOFG – Porto
Serviço de Pediatria do H. de Bragança
Clínica Oncológica VI (Pediatria) do IPOFG – Porto*

Resumo

Leucostase Pulmonar (LP) é uma das complicações pulmonares mais temíveis das formas hiperleucocitárias das Leucemias Mielóides Agudas (LMA).

As manifestações clínicas incluem dispneia, taquipneia, efusões pulmonares, hipoxia severa. É, no entanto, na maioria das vezes, só diagnosticada após autópsia. O seu reconhecimento é importante já que a mortalidade na fase inicial de redução celular por Quimioterapia (QT) pode atingir os 23%.

Os AA descrevem um caso de uma criança de 12 anos com LMA e hiperleucocitose que desenvolveu um quadro de leucostase pulmonar que rapidamente evoluiu para um quadro de síndrome de dificuldade respiratória aguda com necessidade de suporte ventilatório e morte ao 59.º dia de evolução.

Palavras-Chave: Leucemia Mielóide Aguda, Leucostase Pulmonar, Criança.

Summary

Pulmonary Leukostasis in a Child with Myeloid Leukemia

Leukostasis is one of the worst pulmonary complications of Acute Myelocytic Leukemia (AML) with hyperleukocytosis.

Pulmonary signs are dyspnea, tachypnea, diffuse interstitial infiltration and severe hypoxemia. Mortality is considerably high soon after the onset of chemotherapy.

Correspondência: Paula Fonseca
Clínica Oncológica VI (Pediatria)
Instit. Português de Oncologia de Francisco Gentil
(Centro Regional do Porto)
4200 Porto

sodre@ipoporto.min-saude.pt
Aceite para publicação em 20/01/2000.
Entregue para publicação em 15/11/99.

The authors report a case of a 12 years boy, with a AML and hyperleukocytosis that presents respiratory failure 3 hours after the onset on chemotherapy. He died after 59 days of mechanical ventilatory support.

Key-Words: Acute Myelocytic Leukemia, Pulmonary Leukostasis, Child.

Introdução

As LMA compreendem 20% de todas as leucemias agudas da infância ⁽¹⁾.

São mais frequentes nas crianças mais velhas, sendo a sua frequência idêntica em ambos os sexos ⁽¹⁾.

As manifestações clínicas são variadas, incluindo astenia, palidez, equimoses fáceis e alterações hematológicas como anemia, trombocitopenia, leucopenia que resultam da substituição da medula óssea normal por elementos leucémicos. Pode, no entanto, ser acompanhada por hiperleucocitose (> 100.000/mm³ leucócitos no sangue periférico) que ocorre em cerca de 5 a 22% das LMA ⁽²⁾.

As manifestações clínicas da hiperleucocitose estão directamente relacionadas com o tamanho volumoso dos mieloblastos e monoblastos (350-450 µm), podendo originar trombos e agregados leucocitários ⁽²⁾ responsáveis por:

Alterações neurológicas: hemorragia/trombose cerebral
Alterações respiratórias: Dispneia; cianose; hipoxia severa; pneumonite floconosa e leucostase pulmonar
Alterações Genitais: Priaprismo, engurgitamento do clitoris

A leucostase pulmonar (LP) é definida como uma acumulação de blastos nos vasos pulmonares, podendo

apenas ser confirmada por autópsia ⁽³⁾. É uma complicação frequente nas leucemias não linfoblásticas agudas e ocorre em mais de 35% dos casos ⁽⁴⁾.

No entanto os sinais ou sintomas respiratórios raramente são atribuídos a LP e habitualmente só retrospectivamente (pela autópsia) se consegue o diagnóstico ⁽⁴⁾. As suas manifestações englobam taquipneia, dispneia, que pode evoluir para um quadro de insuficiência respiratória sem hipercapnia e de síndrome de dificuldade respiratória aguda (SDRA).

Radiologicamente pode apresentar-se com infiltrados algodonosos (pneumonite floconosa) ou como pulmão branco no caso de SDRA ^(4, 5, 6).

Existem, no entanto, outras causas de SDRA em doentes com LMA para além da LP que incluem: infecção, insuficiência cardíaca, hemorragia alveolar ou intraparenquimatosa, infiltração leucémica, síndrome de lise tumoral e pós-quimioterapia (lesões por citotoxicidade directa) ⁽⁵⁾.

A LP habitualmente instala-se nos primeiros 2 dias de citoredução ⁽⁴⁾. Na sua patogénese podem estar envolvidos 3 factores: leucostase mecânica, hemorragia pulmonar e a libertação de substâncias tóxicas (até agora não identificadas) a partir da lise de blastos que poderá lesionar o endotélio pulmonar ⁽⁷⁾.

Doentes com LMA e hiperleucocitose estão protegidos contra a elevação da viscosidade sanguínea pela presença usual de anemia ⁽⁸⁾. As transfusões de concentrados eritrocitários para corrigir a anemia antes do início da quimioterapia (citoredução) pode dramaticamente aumentar a viscosidade do sangue e iniciar a leucostase ⁽⁸⁾. O reconhecimento desta situação é importante já que a mortalidade durante a fase inicial de redução celular pode, nos doentes com LMA, atingir os 23% ⁽²⁾.

Portanto, medidas que aumentem a viscosidade do sangue devem ser evitadas ⁽⁷⁾.

Os AA descrevem um caso de um adolescente de 12 anos com LMA e hiperleucocitose que desenvolveu um quadro de insuficiência respiratória grave e SDRA com necessidade de suporte ventilatório cerca de 2 meses, tendo tido desfecho fatal.

Caso Clínico

D.T.A.N. de 12 anos, habitualmente saudável, com antecedentes pessoais e familiares irrelevantes.

Cerca de 3 semanas antes do internamento inicia tosse irritativa, pouco produtiva e temperatura sub-febril sem outros sintomas nem atingimento do estado geral. Foi então medicado com Azitromicina e posteriormente com Claritromicina sem melhoria.

Em 21/6/99 recorre ao Serviço de Urgência do Hospital Distrital de Bragança por persistência do quadro, associado desta feita a palidez cutânea, epistáxis, anorexia e emagrecimento de cerca de 2 kg na semana anterior.

Dos exames complementares de diagnóstico então efectuados destaca-se:

* Teleradiografia anteroposterior do tórax – Normal (Fig. 1).

* Hemograma – Hiperleucocitose (com mieloblastos no sangue periférico), Anemia e Trombocitopenia (Quadro I).

* Elevação da DHL, TGO e TGP (Quadro II).

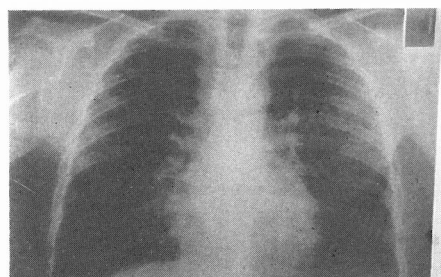


FIG. 1 – Teleradiografia anteroposterior do tórax em 21/6/99.

QUADRO I
Evolução hematológica pré e pós-QT

	22.6	23.6 (1:45)	23.6 (13:00)	23.6 (20:00)	24.6 (9:00)	24.6 (23:00)	25.6 (18:00)	1.7	28.7
Hemoglobina (G/dl)	5.9	4.8	7	9.4	7.7	8.4	8.2	7.8	9.3
Plaquetas (por μ l)	60000	40000	34000	25000	38000	53000	65000	8000	35000
Leucócitos (por μ l)	154000	160000	111000	110000	160000	106000	66600	600	6300
Mieloblastos	18%	24%							

↑
||
QT

↑
||
Leucaférese

↑
||
Pós-Indução

QUADRO II
Evolução dos parâmetros bioquímicos

	22.6	23.6 (13:00)	23.6 (20:00)	24.6 (9:00)	24.6 (23:00)	25.6 (18:00)
DHL U/L	2700	2543	—	2917	2374	—
Cálcio mmol/L		2,3	2,2	2,16	2,03	2,23
Fósforo mmol/L		1,82	1,75	1,53	2,05	0,91
Potássio mmol/L		3,6	3,3	3,4	4,1	3,1
Sódio mmol/L		139	141	142	141	141
Ác. Úrico (µmol/L)		298	267	224	219	90
TGO U/L	109	93	105	116	105	—
TGP U/L	43	24	—	35	28	—
Ureia	53 mg/dl	6,6 mmol/l	—	6,8 mmol/l	7,9 mmol/l	6,2 mmol/l
Creatinina	1,1 mg/dl	101 µmol/l	94 µmol/l	108 µmol/l	142 µmol/l	97 µmol/l

Perante a suspeita de leucemia mielóide aguda é transferido para um Hospital Central onde é detectada, para além das alterações analíticas acima referidas, coagulopatia (Quadro III).

Foi então iniciada fluidoterapia, alcalinização e antibioterapia (Ceftriaxone), sendo-lhe transfundidas 2 unidades de plasma fresco e 2 unidades de concentrado eritrocitário.

QUADRO III
Evolução dos valores de hemostase

	22.6	23.6 (13:00)	23.6 (20:00)	24.6 (9:00)	25.6	1.7
Fibrinogénio (N=150-450)	108	109	129	81	250	500
APTT (N=30)	43,9	32,4	32,4	41,7	37,7	28,9
TP (N=13)	18,6	19	18,8	19,4	18,3	13,9
TT (N=18)	—	—	18,4	19,7	16,7	16,2
D-Dímeros	—	positivos	positivos	positivos	—	negativo

Em 23/6/99 é transferido para esta Instituição, apresentando-se à entrada com bom estado nutricional (Peso - 51 Kg P₇₅₋₉₀; Estatura - 1,58 m P₉₀), consciente e colaborante, hemodinamicamente estável, sem sinais de dificuldade respiratória.

Do restante exame físico salientava-se palidez cutâneo-mucosa acentuada, petéquias dispersas pelos membros inferiores e ainda hepatoesplenomegalia de respectivamente 8 e 3 cm abaixo do rebordo costal na linha médio-clavicular.

O exame neurológico sumário era normal.

Os estudos analítico efectuado encontra-se descrito nos Quadros I, II e III.

O mielograma revelou: "51% de células blásticas, raras com corpos de Aeur.

Componente monocítico: 70% com diferenciação.

Citoquímica: Mieloperoxidase, PAS-

Conclusão: LMA M4 (Classificação de FAB)"

O exame citoquímico do líquido foi normal.

Serologias para VEB, CMV, hepatite B e C, VIH 1 e 2 foram negativas.

Reacção de Rosa de Bengala - negativa.

À 1:00 de 24/6/99 inicia quimioterapia (QT) (Ara-C 150 mg/m²/d em perfusão de 24 horas) após nova transfusão de 2 unidades de plasma fresco.

Cerca de 3 horas após o início da mesma, inicia quadro de tosse irritativa sustentada, por vezes com expectoração hemoptóica, febre (38,9°C), com sinais de dificuldade respiratória e hipóxia (SpO₂=86%).

A teleradiografia anteroposterior do tórax revelou um infiltrado algodinoso bilateral (Fig. 2).

Por suspeita de pneumonia atípica foi associada Eritromicina.

Após cerca de 12 horas, perante o agravamento progressivo do quadro respiratório associado ao aumento do

número de leucócitos no sangue periférico (Quadro I) suspeita-se de leucostase pulmonar e decide-se iniciar leucaférese.

Durante a realização da mesma, o doente manteve-se consciente e colaborante, no entanto por agravamento da dificuldade respiratória com instalação de hipoxemia grave (Saturações de O₂ de 45%) foi instituído suporte ventilatório (ventilação mecânica invasiva). A tradução radiológica nesta altura é apresentada na Fig. 3.

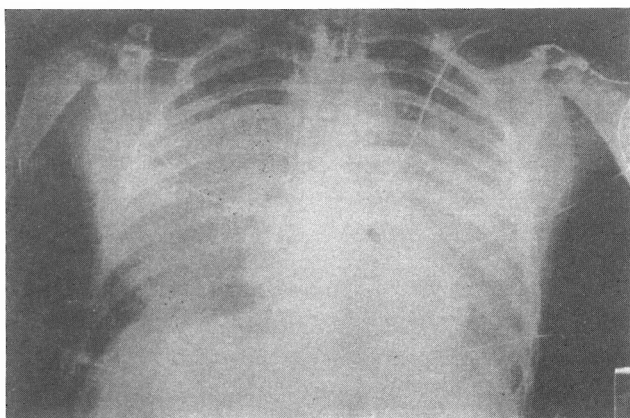


FIG. 2 – Teleradiografia anteroposterior do tórax às 4:00 de 24/6/99 – Infiltrado algodonoso bilateral.

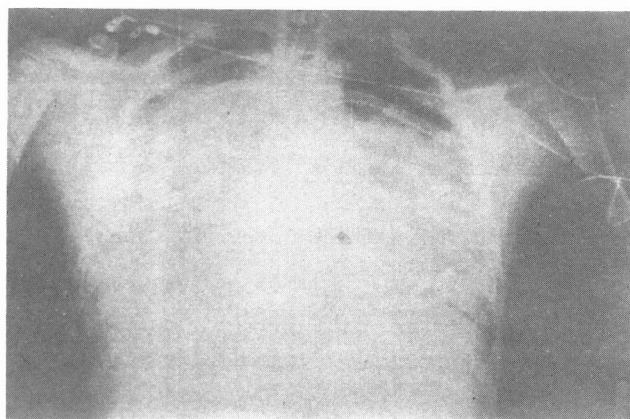


FIG. 3 – Teleradiografia anteroposterior do tórax às 16:00 de 24/6/99 – «Pulmão Branco».

Foram efectuadas 4 sessões de leucaférese em processador celular de fluxo contínuo Cobe Spectra, tendo sido interrompida após redução da leucocitose para 40.000/mm³.

A evolução nos dois meses subsequentes, caracterizou-se por uma insuficiência respiratória sem hipercapnia, de agravamento progressivo, com necessidade de sedação e analgesia em doses crescentes, mantendo relações de PaO₂/FiO₂ só ocasionalmente superior a 100.

Também se registaram vários episódios de instabilidade hemodinâmica, bem como dificuldade de adaptação

ao módulo ventilatório, que justificaram inúmeros períodos de curarização, um dos quais com cerca de 20 dias consecutivos.

Foi submetido a traqueostomia ao 21.º dia de ventilação mecânica (VM).

Ao 22.º dia surge pneumotórax hipertensivo bilateral com pneumomediastino (Figs. 4 e 5), que foi parcialmente resolvido pela introdução de drenos torácicos bilaterais. Nas semanas seguintes diagnosticaram-se múltiplos pneumotóraxes de difícil controle com necessidade de introdução de vários drenos torácicos.

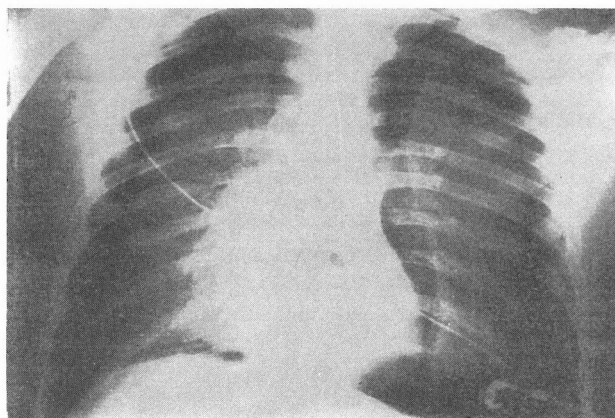


FIG. 4 – Teleradiografia anteroposterior do tórax revelando pneumotórax bilateral.

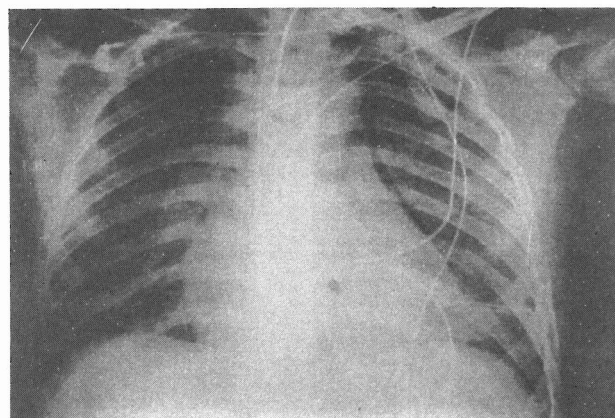


FIG. 5 – Teleradiografia anteroposterior do tórax revelando pneumomediastino.

Uma vez que a função respiratória se manteve instável, com altas pressões de insuflação, não foi possível transportar o doente de modo a efectuar-se a tomografia axial computadorizada torácica, sendo o único exame possível a teleradiografia antero-posterior do tórax.

A função cardíaca manteve-se sempre normal, exceptuando os fenómenos agudos de alteração da pressão intra-torácica.

Por vários episódios de hipertermia foi submetido a antibioterapia empírica, no entanto não foi isolado qualquer agente infeccioso nos múltiplos exames culturais efectuados.

A QT de indução (Ara-C-Mitoxantrona+VP+16) foi completada e o mielograma de controle (28/7/99) comprovou a remissão completa. Contudo, permaneceu sempre sem critérios hematológicos (trombocitopenia) para prosseguimento de QT até ao desfecho final.

Ao 60.º dia de internamento nesta instituição (59.º dia de VM) por instalação de um quadro de falência multiorgânica (FMO), veio a falecer.

Discussão

O número de crianças com LMA em remissão e o número de sobreviventes a longo prazo tem aumentado nos últimos anos graças à intensificação da QT e melhor tratamento de suporte ⁽³⁾.

O desenvolvimento de complicações fatais ocorre muitas vezes antes ou durante o início do tratamento, pelo que uma grande percentagem de crianças (10 a 15%) nunca chega a iniciar QT ⁽³⁾.

O caso apresentado foi o exemplo dessa situação. Tornou-se, no entanto, particular pelo prolongado tempo de evolução e da necessidade de ventilação assistida, já que nos casos descritos na literatura e sobrevivia após a instalação do SDRA com necessidade de VA não ultrapassou os 12 dias ^(3, 4, 7, 8).

Após serem excluídas as outras hipóteses etiológicas para o quadro de SDRA, a leucostase pulmonar parece ser a principal responsável.

Lembramos o facto de não ter havido isolamento de agentes, marcadores de infecção aguda negativos e a não resposta à antibioterapia que coloca como pouco provável a origem infecciosa. Da mesma forma o síndrome de lise tumoral foi excluído já que analiticamente não se demonstraram alterações electrolíticas (elevação de K, Ca, P, Ác. Úrico e DHL com diminuição abrupta da leucose) aquando da instalação do quadro de insuficiência respiratória.

A insuficiência cardíaca foi igualmente excluída dado ter mantido função ventricular normal.

O pouco tempo de intervalo entre o início da QT e os sintomas (3 horas) torna muito pouco provável a hipótese de toxicidade.

Relativamente à etiologia da leucostase, como foi referido acima os mecanismos não estão ainda bem esclarecidos. O facto de haver referências a expectoração hemoptóica poderá fazer pensar ter ocorrido hemorragia pulmonar. No entanto é virtualmente impossível retrospectivamente determinar se terá ocorrido hemorragia pulmonar primária ou secundariamente à LP.

Na nossa opinião parece ter havido um quadro de leucostase (tosse como primeiro sintoma) que após o início da QT, em associação com a coagulopatia e o eventual aumento da viscosidade sanguínea desencadeou hemorragia pulmonar. A ventilação mecânica, a quimioterapia de indução, a aplasia pós-quimioterapia e outras medidas agressivas de suporte foram factores que associados à lesão pulmonar inicial contribuíram para um resultado final desfavorável.

A autópsia que, poderia ter confirmado o diagnóstico, não foi efectuada.

Bibliografia

1. Balesco J, Sinniah D, Meadows A. Leucemia Mielóide Aguda. In *Pediatria Oncológica Prática*. 1.ª ed. Rio de Janeiro: Editora Revinter Ltd. 1995: 308-15.
2. Sinniah D, Bunin N. Hiperleucocitose. In *Pediatria Oncológica Prática*. 1.ª ed. Rio de Janeiro: Editora Revinter Ltd. 1995: 45-9.
3. Creutzig U, Ritter J, Budd M, Sutor A, Schellong G, German BFM Study Group. Early Deaths Due to Hemorrhage and Leukostasis in Childhood Acute Myelogenous Leukemia – Associations with Hyperleukocytosis and Acute Monocytic Leukemia. *Cancer* 1987; 60: 3071-9.
4. Myers T, Cole S, Klatsky A, Hild D. Respiratory Failure Due to Pulmonary Leukostasis Following Chemotherapy of Acute Nonlymphocytic Leukemia. *Cancer* 1983; 51: 1808-13.
5. Dombert H, Hunault M, Faucher C, Dombret M, Degos L. Acute Lysis Pneumopathy After Chemotherapy for Acute Myelomonocytic Leukemia with Abnormal Marrow Eosinophils. *Cancer* 1992; 69(6): 1356-61.
6. Winer-Muram H, Rubin S, Fletcher B, Kauffman W, Jennings S, Arheart K, et al. Childhood Leukemia: Diagnosis Accuracy of Bedside Chest Radiography for Severe Pulmonary Complications. *Pediatr Radiol* 1994; 193: 127-33.
7. Wurthner J, Kohler G, Behringer D, Lindemann A, Mertelsmann R, Lubbert M. Leukostasis Followed by Hemorrhage Complicating the Initiation of Chemotherapy in Patients with Acute Myeloid Leukemia and Hyperleukocytosis-A Clinicopathologic Report of Four Cases. *Cancer* 1999; 85(2): 368-74.
8. Lester T, Johnson J, Cuttner J. Pulmonary Leukostasis as the Single Worst Prognostic Factor in Patients with Acute Myelocytic Leukemia and Hyperleukocytosis. *Am J Med* 1985; 79: 43-8.