

Leucemia Mielóide Crónica Juvenil: Caso Clínico

PAULO GUIMARÃES *, CRISTINA GODINHO **, TELMO FONSECA ***, ARMANDO PINTO ***,
MARGARIDA GUEDES *, ANTÓNIO MACHADO *

Hospital Geral de Santo António – Serviço de Pediatria

Resumo

A Leucemia Mielóide Crónica Juvenil é uma doença mieloproliferativa rara, ocorrendo predominantemente antes dos dois anos de idade.

A apresentação clínica inclui exantema facial, adenomegalias, hepatoesplenomegalia e manifestações hemorrágicas. Hematologicamente verifica-se anemia, leucocitose (com monocitose e «desvio para a esquerda») e trombocitopenia.

A sobrevida média é inferior a nove meses, sendo o óbito geralmente causado por uma intercorrência infecciosa. O transplante de medula óssea tem sido até à data o único tratamento capaz de alcançar a cura.

Apresenta-se o caso clínico duma criança com acondroplasia, em que é feito aos 14 meses de idade o diagnóstico de Leucemia Mielóide Crónica Juvenil. Não foi ainda referida na literatura qualquer relação entre estas duas entidades.

Palavras-Chave: Leucemia Mielóide Crónica Juvenil, criança, transplante de medula óssea.

Summary

Juvenile Chronic Myelogenous Leukemia is a rare myeloproliferative disease; most patients are less than two years.

Presenting physical findings include facial rash, lymphadenopathy, hepatosplenomegaly and hemorrhagic manifestations. The peripheral blood picture is characterized by anemia, leukocytosis (with monocytosis and «left shift») and thrombocytopenia.

Median survival is less than nine months. Death is usually due to infection. Bone marrow transplantation has been the only curative treatment to date.

The authors review a case report regarding a 14-month-old achondroplastic child with Juvenile Chronic Myelogenous Leukemia. The concurrent finding of Juvenile Chronic Myelogenous Leukemia and Achondroplasia, has not been reported before.

Key-Words: Juvenile Chronic Myelogenous Leukemia, child, bone marrow transplantation.

Introdução

A Leucemia Mielóide Crónica (LMC) Juvenil é uma doença mieloproliferativa rara, responsável por menos de 1% das leucemias em idade pediátrica ⁽¹⁾, ocorrendo a maioria dos casos antes dos dois anos de idade ⁽¹⁾.

Trata-se de uma doença com envolvimento monocítico proeminente, caracterizada por uma excessiva proliferação espontânea de progenitores de colónias granulocítico-

-macrofágicas (CFU-GM) e por uma supressão dos progenitores hematopoiéticos normais. A responsabilidade tem sido atribuída a três factores produzidos endogenamente: a Interleuquina-1 (IL-1), o Factor de Necrose Tumoral (α -TNF) e o Factor Estimulante de Colónias Granulocítico-Macrofágicas (GM-CSF).

A apresentação clínica inclui exantema facial, adenomegalias, hepatoesplenomegalia e manifestações hemorrágicas. Hematologicamente verifica-se anemia, leucocitose (com monocitose e «desvio para a esquerda» da fórmula leucocitária) e trombocitopenia.

A sobrevida média para os doentes com LMC Juvenil é inferior a nove meses, sendo o óbito geralmente causado por intercorrência infecciosa ^(2, 3). O transplante de medula óssea tem sido até à data o único tratamento capaz de alcançar a cura ⁽⁴⁾.

* Serviço de Pediatria – Hospital Geral de Santo António.

** Serviço de Pediatria – Hospital Distrital de Oliveira de Azemeis.

*** Serviço de Pediatria – Centro do Porto do Instituto Português de Oncologia de Francisco Gentil.

Entregue para publicação em 14/07/97.

Aceite para publicação em 04/03/98.

Atendendo à diferenciação mielomonocítica das células leucémicas e ao curso frequentemente agudo, foi proposta a designação de Leucemia Mielomonocítica Juvenil em substituição de LMC Juvenil ⁽⁴⁾.

Apresenta-se o caso clínico duma criança com acondroplasia, internada aos 14 meses de idade com intercorrência respiratória. O quadro clínico e analítico sugeriu LMC juvenil, tendo a investigação subsequente confirmado o diagnóstico.

Caso Clínico

Criança de sexo feminino, raça caucasiana, com acondroplasia, internada aos 14 meses de idade por dificuldade respiratória. O quadro tivera o seu início dois dias antes com coriza e tosse, surgindo pieira e febre no dia da admissão.

Dos antecedentes pessoais era referido um episódio anterior de bronquiolite aos sete meses. A história familiar era irrelevante.

Na admissão tinha uma temperatura rectal de 38,3°C, frequência respiratória de 62 por minuto, frequência cardíaca de 150 por minuto e tensão arterial de 105/62 mmHg (P90/P75). Exibia palidez cutânea, exantema maculopapular não purpúrico na face e no pescoço e cianose labial. Apresentava tiragem supraesternal, supraclavicular, intercostal e subcostal. À auscultação cardíaca, o primeiro e segundo sons eram normais, não estando presentes sons adicionais ou sopros. A auscultação pulmonar revelou murmúrio vesicular globalmente diminuído, expiração prolongada e sibilos predominantemente expiratórios em ambos os campos pulmonares. Apresentava adenomegalias cervicais bilaterais (diâmetro inferior a cinco milímetros). Palpavam-se o fígado e o baço até cinco centímetros abaixo da grade costal (direita e esquerda respectivamente).

Do estudo analítico inicial, destaca-se: hemoglobina de 9,2 g/dl, com índices globulares normais; contagem de glóbulos brancos de 54.000/mm³ com 1% de mielócitos, 2,5% de metamielócitos, 64,5% de neutrófilos, 3% de eosinófilos, 0,5% de basófilos, 18% de linfócitos e 10,5% de monócitos; contagem de plaquetas de 348.000/mm³.

Exames adicionais efectuados na admissão incluíram bioquímica sérica (ureia, creatinina, ácido úrico, transaminases glutâmico pirúvica e glutâmico oxalacética, fosfatase alcalina e gama glutamil transpeptidase normais; desidrogenase láctica de 559 U/l); proteína C-reativa (negativa); gasometria arterial (ligeira hipoxémia, sem hipercápnia nem acidose) e radiografia torácica (infiltrado intersticial bilateral inespecífico). Foram ainda efectuadas hemoculturas e estudos serológicos para o citomegalovírus e vírus Epstein-Barr, que vieram a ser negativos.

O doseamento da fosfatase alcalina leucocitária foi 13 (normal de 20 a 137).

O medulograma revelou uma série granulocítica com hiperplasia, desvio esquerdo da maturação e aumento da série eosinofílica, série eritróide com hipoplasia e série megacariocítica com elementos pequenos e hiperlobulados.

Na análise citogenética (no sangue periférico e na medula óssea) não foram identificadas alterações estruturais, tendo sido encontradas alterações numéricas: das 37 metafases observadas, 20 eram diplóides, 1 hiperdiplóide e 16 hipodiplóides; em 6 destas últimas, havia clonalidade (mais de três mitoses) para monossomias 3, 5, 13, 19, 21.

A análise molecular (no sangue periférico e na medula óssea) por transcrição inversa de RNA mensageiro (RT-PCR) não identificou gene de fusão bcr/abl.

O estudo da capacidade clonogénica (na medula óssea) evidenciou ausência de crescimento em cultura de controle (na ausência de factores de crescimento exógenos) e pouco crescimento em cultura standard (na presença de factores de crescimento exógenos: G-CSF – Factor Estimulante de Colónias Granulocíticas, GM-CSF, IL-3 e IL-6).

Procedeu-se ainda ao doseamento de hemoglobina F (9% do total), de lisozima sérica (33 µg/ml, sendo o valor normal de 0 a 13) e estudos imunológicos humorais (níveis de IgG e suas subclasses, IgM, IgA, C3 e C4, pesquisa de anticorpos anti-nucleares) cujos resultados eram normais.

A criança foi orientada para o Instituto Português de Oncologia do Porto, onde prosseguiu a investigação.

Presentemente com 18 meses de idade, a criança foi sujeita a vários internamentos motivados por intercorrências respiratórias, estando o transplante de medula óssea previsto para breve no Centro do Porto do Instituto Português de Oncologia de Francisco Gentil.

Discussão

Tem sido descrita uma maior frequência de LMC Juvenil em crianças com neurofibromatose tipo I ^(1, 3), mas não há referência até à data, a uma associação de LMC Juvenil com acondroplasia.

No caso descrito, a doente apresentou-se com um quadro respiratório constituído por taquipneia, tosse e pieira associado a padrão radiológico de infiltrado intersticial. Esta é a forma de apresentação de alguns doentes com LMC Juvenil, embora não seja a mais comum ⁽¹⁾. Têm sido feitas biópsias pulmonares em alguns destes casos, demonstrando a natureza leucémica do infiltrado intra-alveolar e peribrônquico, o que justifica que este

quadro seja refractário aos antibióticos e aos broncodilatadores ⁽¹⁾.

A forma habitual de apresentação clínica inclui manifestações cutâneas, adenomegalias, hepatoesplenomegalia moderada e manifestações hemorrágicas cutâneo-mucosas. Estas últimas, consequência da trombocitopenia, não foram constatadas no presente caso, o que acontece em cerca de 30% dos casos ⁽¹⁾.

A manifestação cutânea mais típica é um exantema eczematóide, habitualmente presente na face. Este exantema deve-se a um infiltrado leucémico na derme, sendo refractário à corticoterapia tópica ⁽¹⁾. A LMC Juvenil associa-se ainda à presença de xantomas e manchas café com leite, geralmente em crianças com neurofibromatose ⁽¹⁾.

O hemograma inicial caracteriza-se habitualmente por anemia normocítica normocrômica (hemoglobina entre 8 e 10 g/dl), leucocitose inferior a 100.000 células por mm³, com aumento das células granulocíticas e monocíticas em todos os estádios de maturação; e trombocitopenia inferior a 100.000 células por mm³. A medula óssea é hiperplasmática, com hiperplasia mielóide e diminuição do número de megacariócitos.

Na LMC Juvenil há uma excessiva proliferação espontânea das CFU-GM em resposta à produção endógena de factores que estimulam essa proliferação (GM-CSF, α -TNF e IL-1), o que não se verificou no caso descrito. Esse crescimento, embora característico, nem sempre ocorre, não sendo considerado um requisito para o diagnóstico de LMC Juvenil por alguns autores ⁽⁴⁾.

Os eritrócitos apresentam características de eritropoiese fetal, verificando-se em 60% dos casos um aumento do nível de hemoglobina F, tipicamente acima de 15% do total de hemoglobina ⁽¹⁾. A fosfatase alcalina leucocitária é baixa em 40% dos casos ⁽¹⁾. Podem estar presentes alterações imunológicas, tais como aumento das imunoglobulinas (80% dos casos), anticorpos antinucleares (52%) e anti-IgG (43%) ⁽¹⁾.

Não há alterações cromossômicas específicas deste síndrome. A maioria dos doentes tem um cariótipo normal. Em cerca de 20% dos casos podem ocorrer diferentes alterações citogenéticas inespecíficas, não se observando o cromossoma Philadelphia nem o gene de fusão bcr/abl, característicos da LMC tipo adulto ^(1, 3). O caso descrito apresenta um cariótipo composto, com várias deleções cromossômicas com características de clonalidade.

Na fase inicial, o diagnóstico diferencial faz-se com reacção leucemóide, monossomia 7, LMC tipo adulto, outros síndromes mieloproliferativos e infecção persistente pelo vírus de Epstein-Barr. Nas reacções leucemóides a fosfatase alcalina é elevada, detectando-se habitualmente um foco inflamatório. A monossomia 7, clini-

camente semelhante à LMC juvenil, distingue-se desta pela alteração citogenética, a qual não foi encontrada no presente caso. Na LMC tipo adulto o início é mais tardio, sem manifestações cutâneas ou hemorrágicas nem adenomegalias e a esplenomegalia é mais marcada; a leucocitose inicial é superior a 100.000 células por mm³, sem monocitose, e não há trombocitopenia; o nível de hemoglobina F é normal; presença de cromossoma Philadelphia ou gene resultante da fusão bcr/abl. A LMC juvenil distingue-se dos outros síndromes mieloproliferativos pelo envolvimento desproporcionado da série monocítico-macrofágica. A infecção persistente pelo vírus de Epstein-Barr pode provocar alterações clínicas e hematológicas semelhantes à LMC juvenil ^(1, 5), devendo ser excluída antes deste diagnóstico ser estabelecido.

A LMC Juvenil tem-se mostrado resistente à quimioterapia. Melhoria clínica temporária foi alcançada com isotretinoína (ácido 13-cis-retinóico): num estudo recente, 10 doentes foram tratados com doses diárias de 100 mg por m² de superfície corporal, verificando-se resposta variável em 6 doentes, com uma duração média da remissão de 37 meses ⁽⁶⁾. Outros agentes, nomeadamente o alfa-interferon, induziram remissões parciais ^(1, 4). No entanto, o transplante alogénico de medula óssea continua a ser o único tratamento capaz de alcançar a cura. Tal como no caso descrito, na ausência de um dador histocompatível relacionado, justifica-se o uso de um dador histocompatível não relacionado, atendendo ao mau prognóstico desta doença. As taxas de remissão após o transplante têm variado conforme as séries entre os 35 e os 60% ⁽⁴⁾.

BIBLIOGRAFIA

1. Freedman MH. Chronic myelocytic leukemia in infancy and childhood. In: Pochedly C. eds. Neoplastic diseases of childhood. 1st ed. Chur: Harwood academic publishers, 1994: 551-71.
2. Lanzkowsky P. Leukemias. In: Lanzkowsky P. eds. Manual of pediatric hematology and oncology. 2nd ed. Churchill Livingstone, 1995: 293-345.
3. Altman AJ. Chronic leukemias of childhood. In: Pizzo PA, Poplack DG, eds. Principles and practice of pediatric oncology. ed. Philadelphia: JB Lippincott, 1993: 501-18.
4. Lutz P., Zix-Kieffer I., Souillet G., Bertrand Y., Dhooze C., Rubie H. et al. Juvenile myelomonocytic leukemia: analyses of treatment results in the EORTC Children's Leukemia Cooperative Group (CLCG). *Bone Marrow Transplant*, 1996; 18: 1111-6.
5. Grier HE, Civin CI. Acute and chronic myeloproliferative disorders and myelodysplasia. In: Nathan DG, Oski FA, eds. Hematology of infancy and childhood. 4th ed. Philadelphia: Saunders, 1993: 1288-318.
6. Castleberry RP., Emanuel PD., Zuckerman KS., Cohn S., Strauss L., Byrd RL., et al. A pilot study of isotretinoin in the treatment of juvenile chronic myelogenous leukemia. *New Engl J Med*, 1994; 22: 1680-4.

Correspondência: Paulo Guimarães
Serviço de Pediatria
Hospital Geral de Santo António
4050 Porto