

Leucemia mieloide aguda secundária à trombocitemia essencial na infância



Janete Aparecida Martins Sampaio¹, Rosana Ribeiro¹,
Flavia Nogueira¹, Bruno Freire¹, Lilian Moreira¹.

INTRODUÇÃO

A trombocitemia essencial ou trombocitose essencial é uma desordem mieloproliferativa crônica, caracterizada pela proliferação clonal de megacariócitos na medula óssea (mo), levando ao aumento persistente das plaquetas circulantes, com rearranjo bcr/abl negativo. o nível plaquetário encontrado na doença é acima de $400 \times 10^9/l$, clinicamente cursando com esplenomegalia e episódios trombóticos e/ou hemorrágicos, entretanto na infância geralmente é assintomático.¹⁻⁵

A incidência da doença é rara e a idade média ao diagnóstico está entre 50 e 60 anos, sendo um achado extremamente incomum na infância, com prognóstico bom na fase adulta e reservado na faixa etária pediátrica.⁶

A Trombocitemia Essencial (TE) pode estar associada a outras doenças mieloproliferativas crônicas, como a Leucemia Mielóide Crônica (LMC), Policitemia Vera (PV) e Mielofibrose Primária (MFP). O tratamento da TE consiste em terapia imunossupressora e a droga de 1ª linha mais utilizada no tratamento é a hidroxiureia. O Analegride e o alfa-Interferon funcionam como drogas de 2ª linha no tratamento da TE.

O bom prognóstico depende do diagnóstico e tratamento precoces. Porém, a TE é grave e potencialmente fatal. A transformação em PV, MF e LMA é rara, sendo esta ao redor de 1,4% e pode demorar de 1,7 a 16 anos para ocorrer. Alterações citogenéticas são raras.⁷

CASO CLÍNICO

Paciente, D.S.S., 13 anos, sexo masculino, natural e procedente de Salvador, negro, previamente hígido, procurou o serviço médico em emergência pediátrica (fevereiro de 2013) com quadro febril (até 39°C), sem sintomas associados, com 3 a 4 picos diários. Ao exame físico, sem foco infeccioso aparente, BEG, LOTE, palidez cutâneo-mucosa, fáceis atípicas, braços e pernas anormalmente longos e esplenomegalia; na época pesava 48kg e media 1,79m. Na realização de

exames de investigação foi detectado anemia e trombocitose, liberado com sintomáticos e encaminhado para avaliação hematológica. Chegou ao hospital Santa Izabel em maio de 2013, com trombocitose persistente e progressiva nos três meses antecedentes, presença de nódulos subcutâneos nas pernas, dedos e no abdômem, que desapareciam espontaneamente, acompanhados de dor no dorso do pé (secundária a eritromelalgia), sem outra sintomatologia associada e história de trombozes ou AVCs prévios. Realizado hemograma seriado, biópsia de medula óssea, avaliação genética e biologia molecular, cujos resultados seguem:

Hemograma: Hb=9.1 (4% eritroblastos), Leuco = 20.200 (bastão 1%, segmentado 71%, linfócitos 9%, monócitos 17%, eosinófilos 2%), plaquetas - 2960.000.

Eletroforese de Hb: normal, sorologias sem alterações, avaliação endócrina: função tireoidiana normal, TC de crânio: microadenoma intraselar (0,8 cm).

Biópsia: hiperplasia megacariocítica com elementos displásicos e fibrose reticulínica sugerindo trombocitemia essencial.

Cariótipo: normal.

Biologia molecular: BCRABL: negativo e JAK 2: negativo.

Evoluiu com aumento progressivo da trombocitose. Em 31/07/2013 iniciou com hidroxiureia conforme protocolo vigente, evoluindo com melhora clínica e laboratorial (normalização do nível plaquetário).

Quadro 1. Hemogramas

DATA	HEMOGLOBINA	PLAQUETAS	LEUCÓCITOS
22/05/2013	9,0	3.969.000	25.000
31/05/2013	9,8	4.052.000	28.200 (SEG=79%)
14/08/2013	8,6	1.503.000	17.200(SEG=73%)
21/08/2013	8,6	1.472.000	13.200(SEG=72%)
04/09/2013	9,3	1.320.000	11.500 (SEG=72%)

18/09/2013	8,8	874.000	10.4000(SEG=80%)
23/10/2013	8,9	396.000	8.400(SEG=72%)
04/12/2013	9,2	331.000	2.600
08/01/2014	10,3	255.000	2.800
19/03/2014	9,4	271.000	3.200(SEG=52%)
12/05/2014	10,5	170.000	2.340(SEG=21%)
14/07/2014	10	340.000	3.240(SEG=72%)
08/06/2014	11,8	540.000	3.250(SEG=68%)
24/11/2014	12,2	257.000	4.150(SEG=65%)
09/02/2015	12,1	725.000	2.270(SEG=68%)
07/05/2015	12,2	284.000	5.110
13/07/2015	12,3	826.000	4.850(SEG=75%)
22/10/2015	11,6	418.000	
21/01/2016	8,8	393.000	

Fonte: Prontuários HSI

Seguiu assintomático até 10/12/2015, quando iniciou quadro de febre com dor retroesternal. Permaneceu internado, tendo sido afastado tromboembolismo pulmonar; evoluiu com pancitopenia (necessidade transfusional), desenvolvendo quadro de Leucemia Mieloide Aguda em março de 2016.

Imunofenotipagem medular: 61% de células CD45+ que coexpressam os antígenos de células precursoras (HLADR+/+++ e CD34+++), mieloides (CD33+/+++), CD13+/+++), MPO+ e CD117+/+++). A pesquisa dos antígenos linfóide B (citCD19 e citCD79a), Calla (CD10), linfóide T (CD2, CD7 e citCD3), mieloide (CD15), monocíticos(CD14 e CD64) e CD11b resultou negativa. O perfil imunofenotípico demonstra tratar-se de células imaturas da linhagem mieloide. De acordo com a morfologia, imunofenótipo e dados clínicos, esses dados são compatíveis com Leucemia Mieloide Aguda Secundária.

Biópsia de medula óssea:

- Laudo anatomopatológico: microscopia: secções de medula óssea coradas em HE, PAS, Picro-Sirius, Reticulina e Perls com celularidade aumentada (100%), devido à proliferação de células com aspecto imaturo, predominantemente, em meio a elementos das três séries hematopoiéticas. A coloração para ferro (Perls) foi negativa. Há aumento discreto da trama reticulínica. Conclusão: medula óssea hiper celular com proliferação de células imaturas.

- Laudo imuno-histoquímico: CD 20 (Clone L26, Dako): NEGATIVO nas células neoplásicas. CD 3 (Polyclonal, Dako): NEGATIVO nas células neoplásicas. Myeloperoxidase (Polyclonal, Dako): POSITIVO nas células neoplásicas. CD 235 Glicoforina A (Clone

JC159, Dako); NEGATIVO nas células neoplásicas FATOR 8 (Von WillebrandFactor/ Polyclonal, Dako); NEGATIVO nas células neoplásicas CD 61 (Clone Y251, Dako); NEGATIVO nas células neoplásicas. CD 34, Class II (Clone QBEnd 10, Dako); POSITIVO nas células neoplásicas. CKIT- CD 117 (Polyclonal, Dako): POSITIVO em discreto número de células neoplásicas CD 56 (Clone 123C3, Dako); NEGATIVO nas células neoplásicas. Terminal Deoxynucleotidyl-Transferase -TdT (Polyclonal, Dako); POSITIVO em discreto número de células neoplásicas. Biópsia de medula óssea: o perfil imuno-histoquímico apoia o diagnóstico de leucemia mieloide aguda citogenética: (18,19).

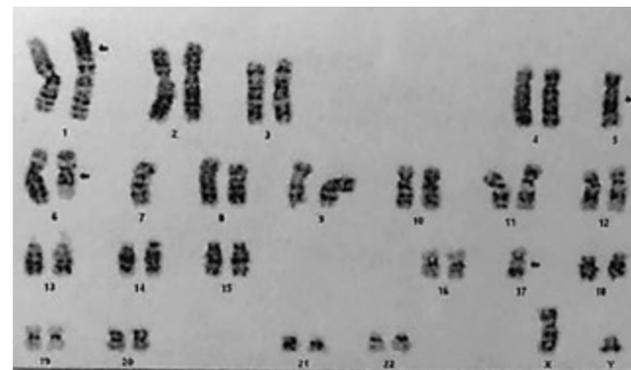


Figura 1. Cariótipo masculino, 43, XY, t(1;6)(p21;q14), -5, -7, -17. Alteração do cromossomo 7 não clonal.

MONOSSOMIAS

- Cromossomo 5: é a alteração cromossômica mais comum na SMD, é a deleção intersticial do braço longo do cromossomo 5 [del(5q-)], que pode atingir até 20% dos casos. A primeira está relacionada à SMD pós-terapia e associa-se a outras alterações como monossomia 7. A del(5q-) pode ocorrer tanto em células progenitoras mieloides como eritroides e há grande interesse em se identificar e definir um gene supressor tumoral presente nessa região. Mas, seja qual for o gene ou os genes de importância nessa questão que eventualmente venham a ser qualificados como comprometidos, a teoria do gene supressor tumoral deixa de explicar o evento inicial desencadeador da vantagem de crescimento das células progenitoras e, conseqüentemente, a hematopoese monoclonal. Portanto, outros mecanismos estão envolvidos e quiçá caiba aos genes supressores tumorais apenas o papel na progressão da doença e em parte dos casos.

- Cromossomo 7: deleção completa ou parcial do

braço longo do cromossomo ou monossomia 7 são achados frequentes em SMD. Também são comumente observados em associação a outras anomalias, como 5q-. Alterações do 7 são observadas em adultos com AREB ou AREBt e frequentemente correlacionadas à curta sobrevida ou evolução para leucemia.

- Cromossomo 17: a síndrome de deleção do braço curto do cromossomo 17 (17p-) é habitualmente observada em SMD relacionada à terapia e raramente em SMD primária. O isocromossomo do braço longo do 17 (i(17q)) corresponde, do ponto de vista hematológico, à presença de disgranulopoese, anomalia de pseudo-Pelger-Huet, vacuolização de neutrófilos, eosinofilia, micromegacariócitos e evolução desfavorável.⁶ A p53 é uma fosfoproteína localizada no 17 p13.1 e regula a replicação do DNA, proliferação e morte celular, o que a torna um gene supressor tumoral.

Biologia molecular: sem alterações (análise de mutação V617F do gene JAK2 e do gene mutação do éxon 10 do gene MPL).

Em 03/05/2016 iniciou protocolo quimioterápico para LMA, BFM 2004 (protocolo alemão¹¹, evoluindo com aplasia medular severa, choque séptico e infecção fúngica (aspergilose pulmonar), porém não apresentou remissão da doença, com refratariedade ao tratamento.

Foi realizada HLA sem doador familiar compatível. Iniciou cuidados paliativos evoluindo para óbito em 03/08/2016.

DISCUSSÃO

A trombocitose é definida como a contagem de plaquetas > 400.000/uL. Pode ser dividida em 4 graus: leve (400 a 700 x 10⁹ L), moderada (700 a 900 x 10⁹ L), grave (900 a 1000 x 10⁹ L) e extrema (>1000 x 10⁹ L). Pode ser reacional (TR) e essencial (TE).

A Trombocitose Reacional é secundária a múltiplas condições ou patologias que promovem o aumento do nº de plaquetas através de vários mecanismos fisiopatológicos. Achado relativamente comum na faixa etária pediátrica^{12 e 13,15}. E na maioria dos casos secundária a causas bem definidas, como infecções (bacteriana e viral), anemia, hipoxemia, inflamação, malignidade, estresse, trauma e esplenectomia (ver quadro-21). 72% dos casos de TR ocorrem em crianças < 2 anos de idade e sem predomínio de sexo, dura cerca de algumas semanas e regride espontaneamente¹⁴.

Tabela 1. Patologias ou condições associadas à trombocitose reativa

QUADRO 1	
Patologias ou condições associadas a trombocitose reativa	
Causas de Trombocitose Reativa	
Infeção (bacteriana, viral)	Doenças Auto-imunes
Respiratória	Artrite crônica juvenil
Meninge	Doença Kawasaki
Gastrointestinal	Púrpura Henoch-Schölerlein
Trauma / Stress	Malignidade
Cirurgia	Hepatoblastoma
Exercício	Doença de Hodgkin
Asplenia / Esplenectomia	Histiocitose
	Sarcoma
	Leucemia Linfoblástica Aguda
Hipoxemia	Medicamentos
Anemia	Alfa-adrenérgicos
Femoral	Corticóides
Hemolítica	Penicilamina
Pós-hemorragia	Miconazole
Pós-quirúrgica	Metadona (na gravidez)
Doença Respiratória	Hidralazina (na gravidez)
Doença Cardíaca	Outras
	Prematuridade
	Doença Renal
	Refluxo gastroesofágico

A fisiopatologia parece estar relacionada ao aumento da produção de interleucina 6, que acompanha processos inflamatórios, infecciosos ou malignos^{4,24}. Outras causas de TR estão relacionadas a estímulos alfa-adrenérgicos (trauma, cirurgia, exercícios), que promovem a liberação do pool plaquetário esplênico⁴. A asplenia, esplenectomia e medicações são causas de TR que podem mimetizar Trombocitose Essencial^{16,18,19, 20 e 23}.

Na TR, como é previsível a normalização do número plaquetário, com raras complicações, não justifica o tratamento com anticoagulantes ou antiagregantes-plaquetários. Quanto às plaquetas, acima de 1 milhão pode-se justificar profilaxia se estiverem associados outros fatores de risco (anemia ferropriva, arritmias cardíacas, imobilização, válvulas mecânicas, Kawasaki, doença cardíaca cianótica, Fontan, Shunt Blalok-Taussig e risco de trombose^{12,13}).

Ao contrário da TR, a TE é extremamente rara em pediatria, sendo sua incidência cerca de 0,1/1000.000 (H) e maior no sexo feminino (1,3 a 2/1 - F/M). É mais frequente após 60 anos (1 a 2/100.000) e cerca de 1/3 a 1/4 dos pacientes são assintomáticos. O quadro clínico é variável, podendo incluir perda de peso, cefaleia, febre, sudorese, prurido, ataques isquêmicos transitórios, amaurose fugaz, priapismo e eritromelalgia^{2,23}.

Tabela 2. Principais diferenças entre trombocitose reativa e trombocitemia essencial

	Trombocitemia Essencial	Trombocitose Reativa
Idade (anos)	> 20 (** > 60)	< 20
Duração	> meses	Dias, semanas ou meses
Etiologia	Célula hematopoiética pluriipotente	Secundária a infecção, hiposplenia, trauma, ...
Sintomas vasomotores	++	+-
Trombose	++	+-
Hemorragia	++	+-
Esplenomegalia	++	+-
Plaquetas:		
N.º (x 10 ⁹ /L)	> 1.000	< 1.000
Morfologia	Grandes, dismórficas	Grandes, normais
Função	alterada	normal
Distribuição	alterada	normal

A TE tem melhor prognóstico que outras doenças mieloproliferativas, com transformação leucêmica < 2% em pacientes não tratados (estatística na faixa etária adulta). O diagnóstico, além de anamnese e exame físico, requer exames complementares como hemograma com plaquetometria e confirmação por mielograma e biópsia de MO. A abordagem de uma trombocitose está esquematizada no gráfico 2²⁴.

Há necessidade de preenchimento de 4 dos critérios diagnósticos da classificação da OMS. Em relação ao estudo molecular e citogenético, o índice de alterações citogenéticas é cerca de 5%.

As mais frequentes são trissomia do 8 e 9, além da deleção 13q e 20 p., sendo a mais comum na TE (+8, del (13q)).

A ausência do cromossomo Philadelphia (rearranjo BCR-ABL) é fundamental para o diagnóstico da doença. Em 50% a 60% dos casos podem ocorrer a mutação JAK V617F ou do gene MPLW515L/W515K, sendo menos frequentes nas crianças que nos adultos. Especificamente no caso em questão com monossomia do 5,7 e 17, tem prognóstico reservado.

Tabela 3. Critérios para o diagnóstico de trombocitemia essencial (OMS)

1. Plaquetometria >450.000/μL, sustentada
2. BMO com proliferação da linhagem megacariocítica com megacariócitos maduros aumentados em número e tamanho. Ausência de aumento significativo ou desvio à esquerda granulopoese neutrofílica ou eritropoese
3. ausência de critérios OMS para PV, MF, LMC BCR/ABL1+, síndrome mielodisplásica [ausência de del(5q), t(3;3)(q21;q26), inv(3)(q21;q26)] ou outra neoplasia mieloide
4. presença da mutação JAKV617F ou outras

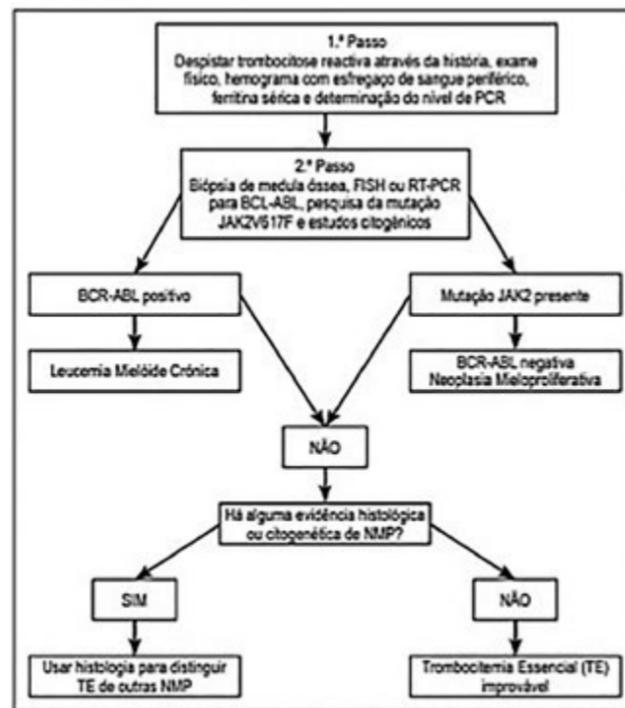


Figura 1. Um algoritmo diagnóstico para trombocitose (adaptado de Wintrobe's Clinical Hematology. 12^a Ed. Lippincott, Williams e Wilkins; 2009. p. 1355.)

A propósito, no caso relatado, o diagnóstico foi realizado com base no quadro clínico e laboratorial. O paciente apresentava febre, cefaleia, esplenomegalia e eritromelalgia, sem eventos hemorrágicos ou trombóticos, evoluindo com trombocitose progressiva e anemia com alteração ao mielograma e biópsia medular, que confirmaram o diagnóstico. Apresentava ausência do cromossomo Philadelphia (rearranjo BCR/ABL), mutação JAK 2 V617 negativo e cariótipo sem alteração.

Em 31/07/2013 iniciou o uso de hidroxiuréia, com redução gradual do nível plaquetário (conforme quadro 1) e resolução do quadro clínico. Permaneceu assintomático por cerca de 2 a 5 meses, quando iniciou com sintomatologia de dor torácica e febre, evoluindo com piora progressiva e pancitopenia, que na investigação laboratorial já demonstrava falência medular com infiltração por Leucemia Mieloide Aguda por mielograma e biópsia de MO (vide resultado anexo), alteração citogenética com 43 cromossomos, monossomia dos cromossomos 5, 7 e 17 e translocação T(1;6)(p21;q14), achados nas células neoplásicas, que corroboram ainda mais a possibilidade de ter havido alteração citogenética secundária, com produção de proteínas como

a p53 indutora de malignidades, como visto anteriormente.^{21,22}

Com critérios clínicos de leucemia, foi iniciado protocolo alemão BFM2004¹⁴ para LMA em 03/05/2016, evoluindo com quadro clínico de aplasia medular severa, cursando com choque séptico. Desenvolveu complicação pulmonar com aspergilose grave, diagnóstico por imagem e dosagem de galactomanana. Permaneceu em ventilação mecânica até remissão do quadro com uso de Voriconazol. Evoluiu com recuperação medular já com mieloblastos, sem remissão clínica e hematológica.

Diante da ausência de resposta à indução quimioterápica, sem viabilidade de transplante de MO com risco de morte durante aplasia e alteração citogenética, cujo prognóstico era muito reservado, optou-se por tratamento paliativo. Houve progressão rápida da doença e o paciente evoluiu para óbito em 03/08/2016.

REFERÊNCIAS

1. Vannucchi Am, Guglielmelli P, Tefferi A. Advances In Understanding And Anagement Of Myeloproliferative Neoplasms. Ca Cancer J Clin. 2009;59(3):1791.
2. Laszlo J. Myeloproliferative Disorders (Mpd): Myelofibrosis, Myeloscrosis, Extramedullary Hematopoiesis, Undifferentiated Mpd, And Hemorrhagic Thrombocythemia. Seminematol. 1975; 12(4):409-32.
3. Murphy S, Iland H, Rosenthal Ds, Laszlo J. Essential Thrombocythemia: An Interim Report From Thepolycythemia Vera Study Group. Seminematol. 1986;23(3):177-82.
4. Sutor Ah. Thrombocytosis In Childhood. Semin-thrombhemostas 1995; 21: 330-9. 2. Chan Kw, Haikow Y, Wadsworth Ld. Thrombocytosis In Childhood: A Survey Of 94 Patients. Pediatrics 1989; 84: 1064-7.
5. Yohannan Md, Higgy Ke, Al-Mashhadani Sa Et Al. Thrombocytosis: Etiologic Analysisof 663 Patients. Clinpediatr 1994; 33: 340-3.
6. Buss Dh, Cashell Aw, O'connor MI Et Al. Occurrence, Etiology And ClinicaI Significance Of Extreme Thrombocytosis: A Study Of 280 Cases. Am.Med 1994; 96: 247-53. 5. Kutti J. The Management Of Thrombocytosis. Eur J Haematol.
7. Tefferi A, Thiele J, Orazi A, Kvasnicka H, Barbui T, Hanson C, Et Al. Proposals And Rationale For Revision Of The World Health Organization Diagnostic Criteria For Polycythemia Vera, Essential Thrombocythemia, And Primary Myelofibrosis: Recommendations From An Ad Hoc International Expert Panel. Blood. 2007;15(4): 10927.
8. Tefferi A, Thiele J, Vardiman Jw. The 2008 World

Health Organization Classification System For Myeloproliferative Neoplasms: Order Out Of Chaos. Cancer. 2009;115(17):3842-7.

9. Baxter Ej, Scott Lm, Campbell Pj, East C, Fourouclas N, Swanton.

10. Kapoor G., Correau H., Yu L. C. Essentia Lthrombocythemia In An Infant. J Pediatrhematoloncol, 1996; 18: 381-5. [Links]

11. Andrea B. Leite1 Herivaldo F. Silva 2 Otho Nogueira 3 trombocitemia Essencial. Rev. Bras. Hematol. Hemoter. Vol. 23. Nº1. São José do Rio Preto. Jan./Apr. 2001.

12. Jaffe, E.S., Harris, N.L., Stein, H., Vardiman, J.W. (Ed.). World Health Organization Classification Of Tumours. Pathology Abd Genetics Of Tumours Of Haematopoietic And Lymphoid Tissues. Lyon: Iarc Press, 2001. 352p.

13. Paes, R.A.P., Vassallo, J., Alves, A.C., Menezes, Y., Siqueira, S.A.C., Aldred, V.L., Soares, F., Moraes, J.C. Classificação Da Organização Mundial De Saúde Para Neoplasias Dos Tecidos Hematopoiético E Linfóide: Proposta De Padronização Terminológica Em Língua Portuguesa Do Grupo De Hematopatologia Da Sociedade Brasileira De Patologia. Jornal Brasileiro De Patologia E Medicina Laboratorial (Rio De Janeiro), V.38, N.3, P.237-239, 2002.

14. Aml-Bfm 2004author: Prof. Dr. Med. Ursula Creutzig ,Erstellt 2003/07/24, Last Modification: 2012/06/28.

15. Tefferi A, Murray-N S, Hoagland Hc. Primary Thrombocythemia. Seminars In Oncology 1995; 22 (4): 334-40.

16. Yigal D, Alvin Z, Victor B. Essential Thrombocythemia In Children. J Pediatrhematoloncol 1999; 21 (5): 356-63.

17. Vora Aj, Lilleyman Js. Secondary Thrombocytosis. Arch.Dis.Child 1993; 63: 88-90.

18. Sacchi S, Vinci G, Gugliotta L Et Al. Diagnosis Of Essential Thrombocythemia Atplateletcounts Between 400-600 X 10⁹/L. Haematologica 2000; 85: 492-5.

19. Bauer J, Herrmann E Interleukin-6 In ClinicaI Medicine. Ann Hematol 1991; 62: 203-10.

20. Utsumi K, Takai Y, Tada T Et Al. Enhanced Production Of Il-6 In Tumor-Bearingmice And Determination Of Cells Responsible For Its Augmented Production. J Immunol 1990; 145: 397-403

21. Chanet V, Tournilhac O, Dieu-Bellamy V Etal. Isolated Spleen A Genesis: A Rare.

22. Rosane I. Bittencourt, Karin Poncelet , Antonio Carlos C. Almeida, Katia Fassina Tor G. Onsten Trombocitose Essencial: O Que É Essencial Saber Essen-

tial Thrombocytosis: What is Vital To Know Revista Brasileira De Hematologia E Hemoterapia.

23. Maria De Lourdes L. F. Chauffaille. Chromosomal Abnormalities In Myelodysplastic Syndrome Rev. Bras. Hematol. Hemoter. Vol.28. Nº 3.

24. Chauffaille, Maria De Lourdes L. F.. Neoplasias Mieloproliferativas: Revisão Dos Critérios Diagnósticos E Dos Aspectos Clínicos. Rev. Bras. Hematol. Hemoter. 2010, Vol.32, N.4, Pp.308-316.

25. Luís Gonçalves, Anabela Ferrão, Anabela Moraes. Trombocitose Em Pediatria A Propósito De Um Caso De Trombocitemia Essencial.

26. Lopes, Raquel Et Al. Caso Hematológico. Nascer E Crescer [Online]. 2011, Vol. 20, N.4. p. 296-298.

1- Serviço de Onco-hematologia Pediátrica do HSI
Endereço para correspondência:
jansamp@terra.com.br