

LEUCEMIA MIELÓIDE CRÓNICA

SÉRGIO ALMEIDA, ANA ISABEL ESPADANA, ISABEL SOUSA,
CARLOS MOUCHO, FERNANDO PLÁCIDO

Serviço de Hematologia Clínica. Hospitais da Universidade de Coimbra. Coimbra.

RESUMO

Os autores descrevem um caso clínico de leucemia mieloide crónica que evoluiu em crise linfoblástica com lesões osteolíticas e com massas linfoblásticas extraganglionares.

SUMMARY

Chronic Myeloid Leukemia - An Atypical Evolution

The authors describe a clinical case of chronic myeloid leukemia with a typical presentation (massive splenomegaly and marked leucocytosis), but with a complex translocation - t(7;9;22)(q11;q34;q11). The evolution was rather atypical with a lymphoblastic crisis in association with osteolytic lesions and with parenchymal and soft tissue lymphoblastic tumours.

INTRODUÇÃO

A leucemia mieloide crónica (LMC) é uma síndrome mieloproliferativa, cujo diagnóstico assenta geralmente na observação duma esplenomegália maciça associada a uma leucocitose acentuada com formas jovens da série mieloide no sangue periférico. Este diagnóstico é confirmado pela presença da t(9;22)(q34;q11), da qual resulta uma proteína de fusão directamente responsável pelo fenótipo da doença¹. No entanto, em 5% das LMC Ph+, ocorrem translocações complexas, envolvendo cromossomas adicionais².

Embora as células Ph+ sejam mais sensíveis do que as suas congéneres normais ao efeito antiproliferativo do α -IFN³, a cura definitiva continua presentemente a passar pelo alotransplante de medula óssea. O α -IFN atrasa a transformação blástica, mesmo na ausência de resposta citogenética.

Os autores descrevem um caso de LMC de apresentação clássica, mas com uma translocação complexa, que evoluiu em crise linfoblástica com lesões osteolíticas e massas linfoblásticas extraganglionares.

CASO CLÍNICO

Em Maio de 1993, um homem de 52 anos, caucasiano, foi enviado ao Serviço de Urgência dos HUC por astenia, anorexia, emagrecimento de 4 Kg e mal-estar abdominal referido aos quadrantes esquerdos; estes sintomas, de carácter progressivo, tinham começado há cerca de 2 meses.

Exame objectivo: performance grau 1(ECOG/WHO); palidez discreta; apirético; ausência de adenomegalias periféricas; esplenomegália maciça - 25 cm abaixo do rebordo costal esquerdo(arc).

O hemograma mostrava anemia normocítica(Hb=11,6 g/dl; VGM=91 fl), leucocitose acentuada(159 G/l) e contagem plaquetar normal(156 G/l); o leucograma era o seguinte: Neutrófilos segmentados=51%; neutrófilos em bastão=16%; eosinófilos=9%; basófilos=1%; linfócitos=3%; monócitos=6%; metamielócitos=6%; mielócitos=4%; promielócitos=3%; blastos=1%. O *score* da fosfatase alcalina leucocitária era 10. B12 sérica aumentada (>2000 pg/ml). No medulograma, os fragmentos eram hiperclulares, sem adipócitos; a relação mieloide/eri-

troide era de 22/1 - hiperplasia mieloide marcada. Os blastos representavam 2% das células nucleadas. Na biópsia óssea, a celularidade rondava os 100%; existia fibrose paratrabecular focal acentuada. O cariótipo medular mostrava uma translocação complexa, t (7;9;22) (q11;q34;q11), em todas as mitoses analisadas (n=17).

É estabelecido o diagnóstico de leucemia mieloide crônica em fase crônica; o doente iniciou hidroxiureia que manteve durante cerca de 3 meses, entrando em remissão hematológica; 0 baço era palpável 5 cm arc. No cariótipo medular, a translocação complexa já descrita persistia em 100% das mitoses (n=30). Em Setembro de 1993, o doente iniciou interferon α -2b 3 MU id. Em Dezembro, o baço era palpável 9 cm arc; surgiu de novo leucocitose (31,8 G/l) com reaparecimento de formas jovens da série mieloide no sangue periférico, com 12% de blastos, trombocitopenia (P=32G/l) e anemia (Hb=11,7g/dl). O medulograma mostrava fragmentos hipercelulares, megacariócitos em número diminuído e 47% blastos peroxidase e butirato-esterase negativos, morfologicamente compatíveis com linfoblastos L2 (F.A.B.) (figura 1). A imunofenotipagem destes blastos era a seguinte: CD33=0%; CD2=8%; CD19=80%; CD10=86%. O cariótipo continuava a mostrar a t (7;9;22) em todas as mitoses (n=25), existindo no entanto um cromosoma Philadelphia(22q-) adicional em 3 mitoses.

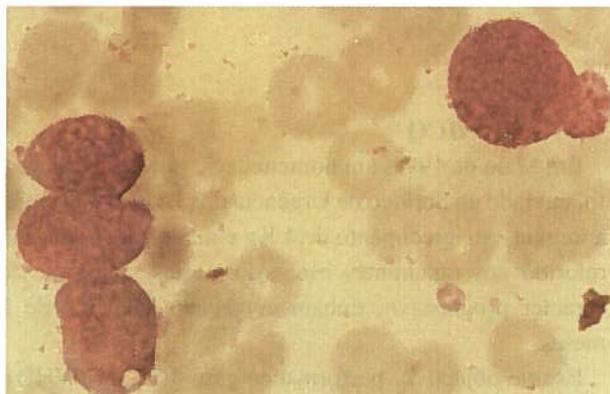


Figura 1 -Blastos grandes, de tamanho variável; núcleo por vezes irregular, com cromatina heterogênea e com um ou vários nucléolos; citoplasma abundante, de basofilia intermédia, com raros vacúolos. LLA L2 (F.A.B.); nota-se a presença duma mitose anormal. (May-Grunwald-Giemsa, 1000x)

É feito o diagnóstico de crise linfoblástica, e o doente inicia quimioterapia de indução segundo o protocolo descrito por Linker et al, obtendo-se uma remissão completa. Fez-se neuroprofilaxia com radioterapia (24Gy/3 semanas) e metotrexato intratecal (seis administrações), complicada de síndrome febril com urocultura e hemoculturas positivas para *Pseudomonas Aeruginosa* e *Staphilococcus Epidermidis*.

Em Janeiro de 1995, o doente mantinha uma trombocitopenia grave desde há cerca de dois meses, após o último pulso de quimioterapia; o medulograma mostrava alterações enquadráveis numa fase blástica de LMC; O cariótipo, mostrava a translocação complexa em 91% das mitoses (n=11), sem outras anomalias. Face à persistência da pancitopenia com trombocitopenia grave (10-20 G/l), fibrose medular acentuada e sepsis recente, é decidido manter o doente sob vincristina mensal e prednisolona oral cinco dias por mês.

Em Abril de 1995, surgiu cialgia intensa e progressiva, com raros períodos de acalmia e perturbando o sono. O rx da bacia mostrava uma imagem de subtração óssea de contornos irregulares, a nível do ílaco direito (figura 2). O baço era palpável 3cm arc. O cariótipo mostrava a



Figura 2 - Rx da bacia - imagem de subtração a nível do ílaco direito, de contornos irregulares; nessa mesma área, adivinha-se uma massa de tecidos moles.

translocação complexa já conhecida em 57% das mitoses (n=30). O medulograma tinha 27% de blastos peroxidase negativos. A TAC da região pélvica e bacia, mostrava uma lesão osteolítica da asa do ílaco direito, envolvida por uma massa irregular, com densidade de tecidos moles, medindo 12 x 10 cm (figura 3). A biópsia da massa pélvica guiada por TAC, mostrava uma neoplasia densamente celular, com células de núcleo muito grande com um ou vários nucléolos e com citoplasma escasso; estas células são CD45 100% positivas, com positividade ocasional para o CD20, mieloperoxidase negativas e esterase negativas; é feito o diagnóstico histopatológico de linfoma linfoblástico.

Em Junho de 1995, surgiu uma dor intensa e contínua, localizada ao ombro esquerdo; O Rx mostrava uma lesão

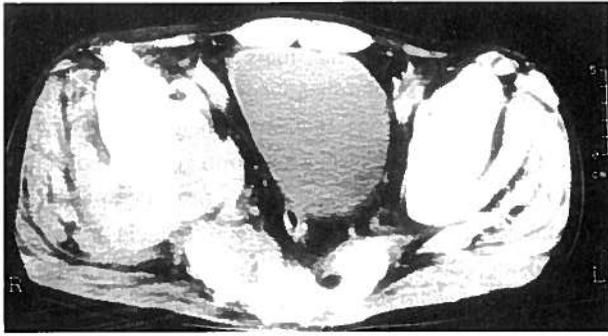


Figura 3 - T.A.C. da região pélvica e bacia - massa de contornos irregulares, com densidade de tecidos moles, medindo 12 cm de diâmetro maior e condicionando osteólise da asa do íliaco direito; nota-se deformação vesical por empurramento.

osteolítica de grandes dimensões na omoplata, interessando a glenoide (figura 4). O Rx do esqueleto mostrava ainda uma outra lesão osteolítica no terço médio da diáfise femoral direita, de contornos irregulares, com cerca de 2,5 cm de diâmetro. O cintigrama osteoarticular com ^{99m}Tc , mostrava hiperfixação no ângulo externo da omoplata esquerda e no terço médio do fêmur direito; no íliaco direito, existia uma área de hipocaptação rodeada de uma linha de hiperfixação, e deformando a bexiga por compressão. A cintigrafia com gálio 67, mostrava hiperfixação acentuada no ombro esquerdo, metade direita da escavação pélvica, 7ª ou 8ª costela direita e terço médio do fêmur direito (figura 5).



Figura 4 - Rx do ombro esquerdo - lesão osteolítica de grandes dimensões na omoplata, interessando a cavidade glenoide.

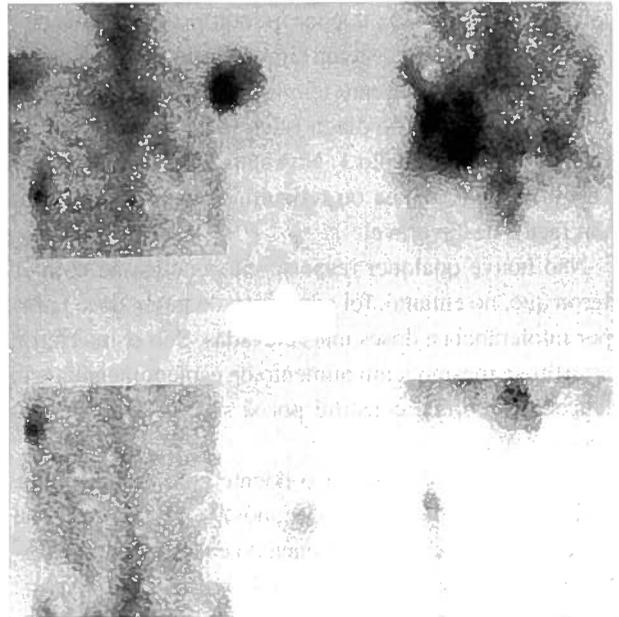


Figura 5 - Cintigrama com Gálio 67 - hiperfixação acentuada no ombro esquerdo, metade direita da escavação pélvica, 7ª ou 8ª costela direita e terço médio do fêmur direito.

Nesta altura, é decidido iniciar pulsos VAPA e pamidronato. Ao 15º dia deste ciclo ($L=0,2 \text{ G/l}$), surgiu uma síndrome febril, sem sinais localizadores de infecção e com urocultura e hemoculturas positivas para *Pseudomonas Aeruginosa*, sensível à ceftazidima e resistente aos aminoglicosídeos; o doente ficou apirético após quatro dias de antibioterapia empírica com ceftazidima e netilmicina.

Em fins de Junho de 1995, surgiu, de modo súbito, lombalgia à direita tipo cólica e hematúria macroscópica. A ecotomografia abdominal mostrava uma massa heterogênea, de contornos irregulares, no polo superior do rim direito, medindo $7 \times 6 \times 6 \text{ cm}$. A TAC abdominal entretanto realizada, mostrava ainda um fígado de elevada densidade, com uma formação nodular hipodensa no lobo esquerdo, medindo cerca de 1,5 cm de diâmetro.

Ao décimo dia do 2º pulso VAPA ($L=0,4 \text{ G/l}$), surgiu de novo uma síndrome febril sem sinais localizadores de infecção; Foi iniciada ceftazidima e netilmicina; dois dias depois, o doente entrou em choque séptico, do qual viria a falecer; as hemoculturas eram positivas para *Pseudomonas Aeruginosa* apenas sensível ao imipenem e à ticarcilina.

DISCUSSÃO

Os autores descrevem um caso de LMC de apresentação clássica, mas com uma translocação complexa em que além da junção bcr-Abl, há translocação do braço longo do cromossoma 7, possivelmente cortando o gene NCF 1 (factor citoplasmático dos neutrófilos 1), cuja

alteração origina uma doença granulomatosa crónica⁴.

De acordo com o sistema simplificado de estadiamento da LMC⁵, este doente tem apenas um factor de mau prognóstico à data do diagnóstico (baço ≥ 10 cm arc), o que o coloca no estágio I. No entanto, a fibrose medular acentuada, colagénica ou reticulínica, constitui também um factor desfavorável.

Não houve qualquer resposta citogenética ao α -interferon que, no entanto, foi administrado numa dose baixa, por intolerância a doses mais elevadas. Sob α -interferon, assistiu-se mesmo a um aumento da esplenomegália e da leucocitose, o que constitui por si só um factor de mau prognóstico.

Foi decidido não propor o doente para alotransplante medular devido à idade (>50 anos)⁶ - relacionada com uma maior incidência de doença do enxerto contra o hospedeiro, que é a principal causa de morte nestes casos.

Cerca de 14 meses após o diagnóstico, o doente entra em crise linfoblástica, o que acontece em cerca de 20% das agudizações⁷. Nessa altura, é documentada uma evolução clonal citogenética, com um cromosoma Philadelphia adicional em algumas mitoses.

Cerca de nove meses após o diagnóstico de crise blástica, documenta-se uma remissão citogenética *minor*⁵, na mesma altura em que se encontra uma massa linfoblástica com osteólise do ilíaco.

Surgem depois outras lesões osteolíticas; todas captam gálio 67 no seu interior (massa linfoblástica) e tecnécio 99m à periferia (remanejamento do tecido ósseo). Detecta-se também uma massa renal e um nódulo hepático, anteriormente inexistentes.

Após o diagnóstico de agudização da LMC, houve bacteriemia a pseudomonas aeruginosa em todas as fases

de aplasia (n=3). O facto deste bacilo gram negativo aparecer progressivamente mais resistente nos sucessivos episódios, sem relação com o catéter subclávio (entretanto substituído), e com uroculturas positivas, pode significar que se trata do mesmo germen, porventura confinado à massa renal, entre as fases de aplasia.

Finalmente, apenas encontramos referência a um caso de translocação complexa t (7; 9; 22), mas em que o ponto de quebra do cromosoma 7 se situa no braço curto (p21), e de que resultou uma leucemia mieloblástica M1 F.A.B.⁸; Pensamos que a alteração citogenética observada no nosso doente, poderá justificar a evolução.

BIBLIOGRAFIA

1. DALEY GQ, VAN ETEN RA, BALTIMORE D: Induction of CML in mice by the p210 bcr/abl gene of the Philadelphia chromosome. *Science* 1990; 247: 824-830.
2. MITELMAN F. Catalog of chromosome aberrations in cancer. New York: Wiley-Liss 1991.
3. GORDON MY, GOLDMAN JM: Cellular and molecular mechanisms in chronic myeloid leukaemia: biology and treatment. *BJH* 1996; 95: 10-20.
4. MORTON CC: Cytogenetics for the Hematologist. In: Robert I. Handin, Thomas P. Stossel, Samuel E. Lux, eds. *Blood: principles and practice of hematology*. Philadelphia: JB Lippincott Company 1995: 93-124.
5. KANTARJIAN HM, DEISSEROTH A, KURZROCK R et al: Chronic myelogenous leukemia: a concise update. *Blood* 1993; 82: 691-703.
6. DENIC S, DJULBEGOVIC B, RIDZANOVIC Z: Optimal timing of bone marrow transplantation in CML. *Period Biol* 1989; 91: 391.
7. GOLDMAN JM, MARKS DI: Chronic myelogenous leukemia. In: Robert I. Handin, Thomas P. Stossel, Samuel E. Lux, eds. *Blood: principles and practice of hematology*. Philadelphia: JB Lippincott Company 1995: 457-474.
8. CIGUDOSA JC, ALMEIDA MTA, CARRASCO V et al: BCR-ABL rearrangement and "variant" Philadelphia chromosome in de novo acute myelogenous leukaemia FAB subtype M1. *BJH* 1995; 91:932-34.