

OCORRÊNCIA SIMULTÂNEA DE MIELOMA MÚLTIPLO E LEUCOSE AGUDA MIELOBLÁSTICA

FERNANDO PRÍNCIPE, ISABEL CASTRO

Serviço de Hematologia Clínica. Hospital de S. João. Porto.

RESUMO

Descreve-se um caso raro de ocorrência simultânea de leucose aguda mieloblástica (LMA) e mieloma múltiplo (MM) em mulher de 58 anos, sem quimioterapia ou radioterapia prévias. São caracterizadas as duas linhas celulares por parâmetros morfológicos e citoquímicos. Salienta-se a alteração do cariótipo e os critérios de diagnóstico, ao mesmo tempo que se consideram os mecanismos etiopatogénicos desta invulgar associação.

SUMMARY

Multiple myeloma associated to acute myeloblastic leukemia

The appearance of multiple myeloma (MM) and myeloblastic leukemia (AML) in a 58 years old woman without any previous exposition to chemotherapy or radiation is described. Morphological and cytochemical features separate two well defined cell lines. The caryotype is outlined and etiopathogenic mechanisms of this rare association are discussed.

INTRODUÇÃO

Tem sido reconhecido e descrito em vários trabalhos^{1, 2, 3} o aparecimento secundário de LAM em doentes com MM que fizeram tratamento com agentes alquilantes ou radioterapia. Contudo, a ocorrência simultânea destes dois tipos de patologia hematológica, não precedidos de qualquer terapêutica leucemogénica tem sido objecto de algumas raras descrições,^{4, 5} donde ressalta o interesse em referenciar este caso para a patologia Portuguesa.

CASO CLÍNICO

A. G. I., mulher de 58 anos de idade, doméstica, natural e residente em área rural do distrito de Viana do Castelo, sem história documentada de exposição a produtos tóxicos potencialmente carcinogénicos, sem antecedentes pessoais ou familiares relevantes, referia o início das suas queixas — astenia e fadiga fácil, a Março de 1982. Quatro meses mais tarde, teve internamento hospitalar, motivado por agravamento dos sintomas e hipertermia; as análises que a acompanhavam estão referidas no Quadro 1.

QUADRO 1 Valores laboratoriais

	Março 82	Julho 82
Hb. g/dl	8,8	6,6
G. R. $\times 10^{12}/l$	2,7	2,2
V. G. 1/1	0,26	0,20
V. G. M. fl	99	90
G. B. $\times 10^9/l$	3,0	4,6
N %	27	50
E %	31	0
B %	0	0
L %	40	45
M %	2	5
PLA. $\times 10^9/l$	—	105
V. S. mm/h	134	150

O exame físico, revelava-nos uma doente emagrecida de idade real coincidente com a aparente, com aspecto de doença aguda. Pele e mucosas descoradas, sem sinais de diátese hemorrágica. Sem adenomegalias. Tórax sem deformidades. Auscultação pulmonar normal, auscultação cardíaca, S1 e S2 N, sopro sistólico no apex sem irradiação, pulso 110 rítmico, filiforme, T.A. 110/70 mm Hg. Abdómen sem hepatoesplenomegalia. Exame neurológico normal. F.O. sem hemorragia, exsudados ou papiledema. Sem dores ósseas à palpação.

As análises de sangue periférico por nós realizadas, confirmavam uma pancitopenia com uma Hb. de 4,4 g/dl, Plaquetas $100 \times 10^9/L$, Leucócitos $1,8 \times 10^9/L$, com um diferencial de 5% de blastos, 24% de neutrófilos, 59% de linfócitos, e rouleaux. O mielograma esternal, mostrava uma medula infiltrada por células blásticas (49,5%) e por plasmócitos (10,5%) (Figs. 1 a 3).

A biópsia óssea, revelava um tecido hematopoiético representado por blastos concentrados em zonas de certa densidade e, noutras zonas, misturavam-se com eles numerosos plasmócitos, formando por vezes ninhos de dimensões valorizáveis (Fig. 4).

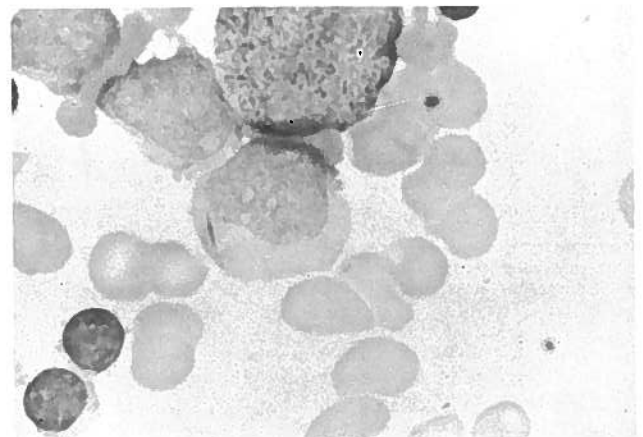


Figura 1: M. O.; Blastos de citoplasma abundante com Corpos de Auer.

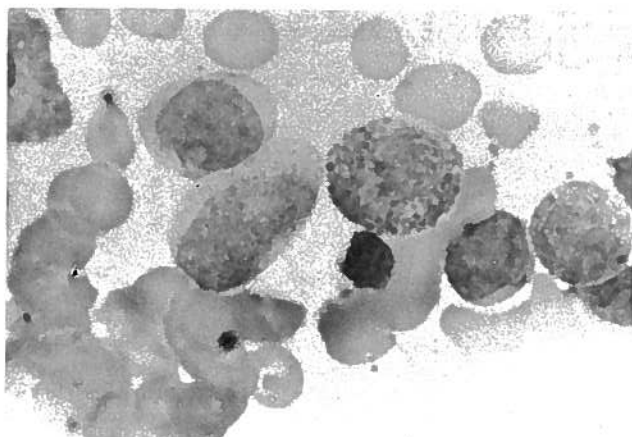


Figura 2: M. O.; promielócito, raros mielócitos e metamielócito da linha do eosinófilo — LAM com diferenciação.

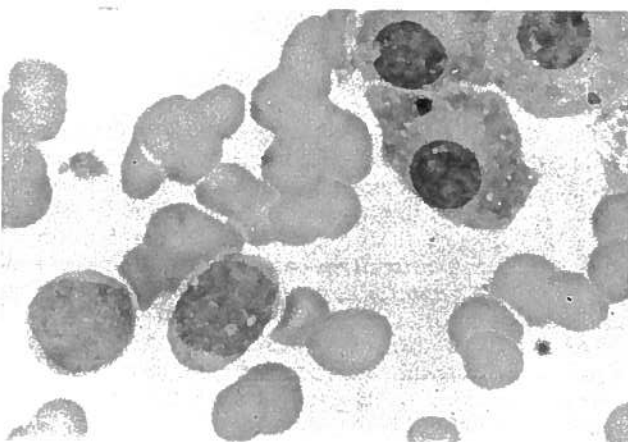


Figura 3: M. O.; Plasmócitos displásicos de aspecto secretor.

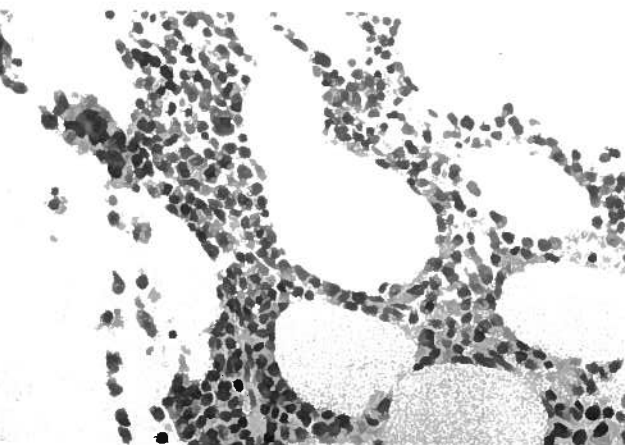


Figura 4: M. O.; Leucemia aguda de forma medular hipoplásica. Infiltração plasmocitária própria de mieloma múltiplo.

Do estudo citoquímico realizado nos esfregaços da medula óssea, por métodos já descritos,⁶ documentam-se os aspectos mais relevantes (Figs. 5 a 7).

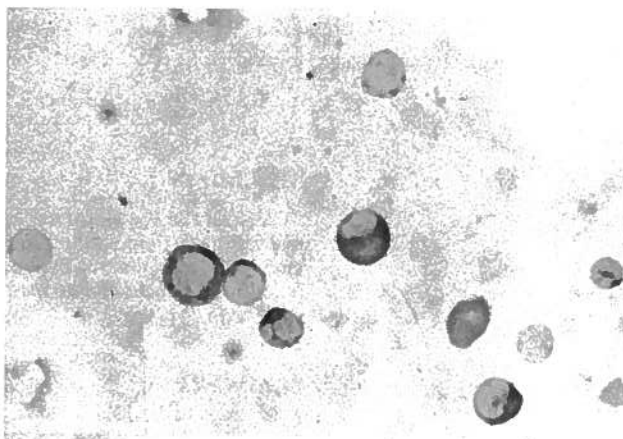


Figura 5: M. O.; Positividade dos mieloblastos com Sudão Negro.

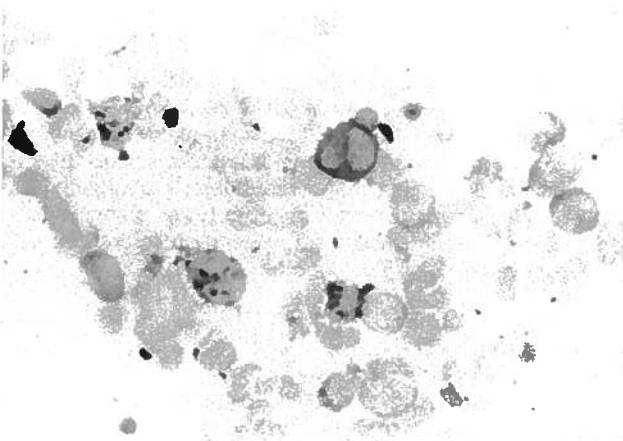


Figura 6: M. O.; Positividade dos plasmócitos com α -nafetilacetato esterase.

Do restante estudo analítico, Quadro 2, salientamos no proteinograma um pico monoclonal na região β . Na imuno-electroforese correspondente observou-se um arco de precipitação anormal Ig A. λ , e baixa das imunoglobulinas normais.

Dos outros estudos realizados, o estudo radiológico (crânio, grade costal, bacia e ossos longos) revelava uma osteoporose generalizada com lesões líticas nos arcos costais posteriores e região proximal do úmero direito (Fig. 9 e 10). O cariótipo feito em células da medula óssea, usando a técnica de bandas G, mostrava um provável alongamento do braço longo do cromossoma 21 (Fig. 8).

A doente iniciou quimioterapia em Junho de 82 com Arabinosídeo de Citosina e Daunorubicina, tendo feito também, transfusão de G.R. e ou C.P. de acordo com parâmetros clínicos e hematológicos. Após este ciclo, entrou em apatia terapêutica prolongada com persistência de blastos. Vem a falecer quatro semanas após o início da terapêutica, por infecção a Gram-negativos, (Klebsiella e E. Coli) que não respondeu à antibioterapia de largo espectro. (Carbenicilina e gentamicina.)

DISCUSSÃO

Têm surgido várias referências na literatura médica ao aparecimento de LAM no decurso de MM tratado por agentes alquilantes associados ou não à radioterapia, aos quais tem sido atribuído papel fundamental na eclosão da leucemia.^{1, 2, 3} Contudo, encontramos apenas 17 casos de ocorrência simultânea das duas entidades sem qualquer tratamento prévio.⁷

No caso por nós descrito, fomos capazes de estabelecer o diagnóstico de LAM e MM, com apresentação simultânea à data do diagnóstico, não precedidos de qualquer tratamento com citostáticos ou radioterapia.

Podemos afirmar que não se trata de mais um caso de leucemia aguda associada a discrasia plasmocelular não mielomatosa, descrita por alguns autores,⁸ visto que temos critérios que permitem afirmar a existência de MM.⁹

Fazendo uma análise retrospectiva dos dados clínicos e laboratoriais desta doente, pode-se admitir que a leucemia aguda teria sido precedida por síndrome mielodisplásico concomitante à discrasia plasmocelular mielomatosa.¹⁰ No entanto, na altura do diagnóstico, estamos perante uma LAM,¹¹ que classificamos de M₂.¹²

O resultado do estudo cromossômico feito por exame directo da medula óssea, usando a técnica das bandas G, está de acordo com o tipo de alterações do cariótipo descritas na LAM tipo M₂.¹³

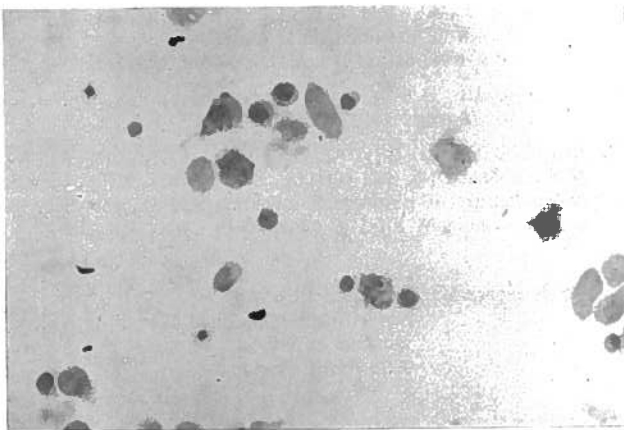


Figura 7: M. O. Positividade dos plasmócitos com Fosfatase Ácida.

QUADRO 2 Valores laboratoriais

Cl	103	meq/l
K	4,0	meq/l
Na	137	meq/l
Ferro Sérico	124	µg/dl
Cap. Fixação do Ferro	205	mg/dl
Lisozima Sérica	9	mg/l*
Ácido Úrico	39	mg/dl
Creatinina	7	mg/dl
Fosf. Alcalina	144	U.I.
Proteínas totais	8,7	g/dl
Albumina	3,1	g/dl
Glob. α 1	0,26	g/dl
Glob. α 2	1,0	g/dl
Glob. β	3,5	g/dl
Glob. γ	0,70	g/dl
Proteinúria Bence Jones	Neg.	

* Normal 3-9

SERVICIO DE GENÉTICA MÉDICA
FACULDADE DE MEDICINA

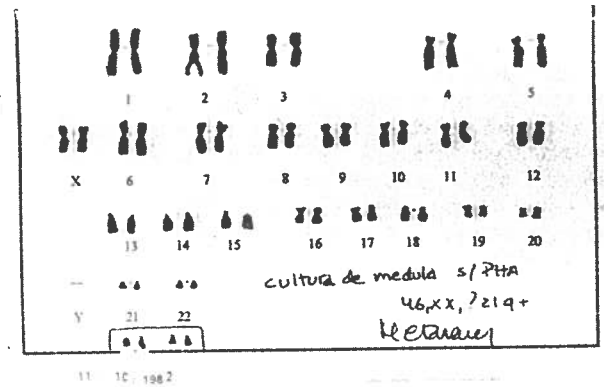


Figura 8: Cariótipo obtido de células da medula óssea; técnica de bandas G, mostrando cariótipo 46 XX, 21 q+.

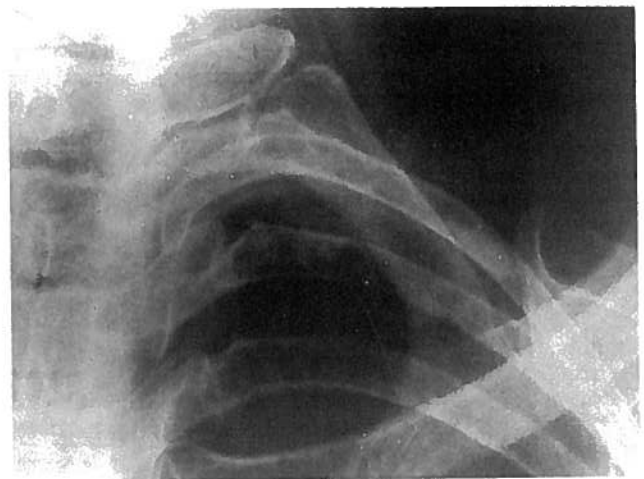


Figura 9: Lesões líticas nos arcos costais posteriores.



Figura 10: Lesão lítica no úmero.

CONCLUSÕES

Este caso demonstra uma vez mais que não é necessário tratamento prévio com agentes leucemogêneos, para que doentes com MM venham a desenvolver leucemia aguda. Permite-nos ainda afirmar que nem sempre é possível detectar uma fase pré-leucêmica neste tipo de doentes. Embora as alterações cromossômicas descritas neste tipo de LAM possam, segundo alguns autores, ser factor de bom prognóstico,¹⁴ não o podemos confirmar no presente caso, uma vez que a doente apresentava duas neoplasias distintas, situação que só por si é de reconhecido mau prognóstico.

Têm sido propostas várias hipóteses para explicar a ocorrência simultânea destas duas patologias.¹⁵ Nesta doente, podemos admitir que o MM, uma doença de evolução lenta, já podia existir de forma subclínica há algum tempo e que a alteração da resposta imunológica decorrente daquela neoplasia poderia resultar numa incapacidade de eliminar clones de células leucémicas. Assim, e de acordo com D. E. Bergsagel, *há um risco aumentado de leucemia aguda no mieloma múltiplo na ausência de tratamento, e que a leucemia aguda pode ocorrer como parte da história natural desta doença.*¹⁶

BIBLIOGRAFIA

1. KYLE, R. A.; PEIRRE, R. V.; BAYRD, E. D.: Multiple myeloma and acute leukemia associated with alkylating agents. *Arch. Intern. Med.*, 1975; 135: 185-192.
2. KAPADIA, B. S.; KRAUSE, J. R.; ELLIS, L. D.; PAN, S. F.; WALD, N.: Induced acute nonlymphocytic leukemia following long-term chemotherapy. *Cancer*, 1980; 45: 1315-1321.
3. ROSNER, F.; GRUNWALD, H.: Multiple myeloma terminating in acute leukemia: report of 12 cases and review of the literature. *Am. J. Med.*, 1974; 57: 927-939.
4. CLEARY, B.; BINDER, R. A.; KALES, A. N.; VELTRI, B. J.: Simultaneous presentation of myelomonocytic leukemia and multiple myeloma. *Cancer*, 1978; 41: 1381-1389.
5. TURTZ, TH.; FLANDRIN, G.; BROUET, J. C.; BRIERE, J.; SELIGMANN, M.: Simultaneous occurrence of acute myeloblastic leukemia and multiple myeloma without previous chemotherapy. *Br. Med. J.*, 1974; 2: 642-643.
6. CATOVSKY, D.: Blood-cell cytochemistry and supplementary techniques. In *Practical Hematology*, 5 th Edition: Churchill Livingstone, 1975.
7. BERGSAGEL, B. D.: Plasma cell myeloma. In: *Hematology*, 3 rd Edition: MacGraw-Hill Book Company, 1983.
8. LAW, I. P.; KOCH, F. J.; CANNON, G. B.; HERBERMAN, R. B.; OLDHAN, R. B.: Acute myelomonocytic leukemia associated with paraproteinemia. *Cancer*, 1976; 37: 1359-1364.
9. PAREDES, J. M.; MITCHELL, B. S.: Multiple myeloma, current concepts in diagnosis and management. *Med. Clin. North Am.*, 1980; vol. 64, 4: 729-742.
10. MUFTI, G. J.; HAMBLIN, T. J.; CLEIN, G. P.; RACE, C.: Coexistent myelodysplasia and plasma cell neoplasia. *Br. J. Haemat.*, 1983; 54: 9196.
11. BENNET, J. M.; CATOVSKY, D.; DANIEL, M. T.; and the French-American-British (FAB) Co-operative group: Proposals for the classification of the myelodysplastic syndromes. *Br. J. of Haemat.*, 1982; 51: 189-199.
12. BENNET, J. M.; CATOVSKY, D.; DANIEL, M. T.; FLANDRIN, G.; GALTON, D. A.; GRALNICK, H. R.; SULTAN, C.: (FAB Co-operative Group): Proposals for the classification of the acute leukemia. *Brit. J. Haemat.*, 1976; 33: 451-458.
13. CATOVSKY, D.: Acute leukemia. In: *Postgraduate Haematology*; Edition: William Heinemann Medical Books. Ltd., London, 1981.
14. SWIRSKY, D. M.; LI, Y. S.; MATTHEWS, J. G.; FLEMANS, R. J.; REES, J. K.; HAYHOE, F. G. J.: 8; 21 translocation in acute granulocytic leukemia: cytological, cytochemical and clinical features. *Brit. J. Haemat.*, 1984; 56: 199-213.
15. BERGSAGEL, D. E.: Plasma cell neoplasms and acute leukemia. *Clin. Haemat.* 1982; 11: 221-238.
16. BERGSAGEL, D. E.; BAILEY, A. J.; LANGLEY, G. R.; MACDONALD, R. N.; WHITE, D. F.; MILLER, A. B.: The chemotherapy of plasma-cell myeloma and the incidence of acute leukemia. *N. Engl. J. Med.*, 1979; 301: 743-748.

Pedido de separatas: Fernando Príncipe
 Serviço de Hematologia Clínica
 Hospital São João
 4000 Porto. Portugal.