

A PROPÓSITO DE UM CASO DE LEUCEMIA MEGACARIOBLÁSTICA

J.A. MONTEIRO, T. TIMÓTEO, L. ELISÁRIO

Hospital de Arroios. Serviço de Medicina. Lisboa.

RESUMO

Numa rapariga de 20 anos de idade, com manifestações clínicas e laboratoriais de pancitopenia fizemos o diagnóstico de leucemia megacarioblástica. A dificuldade em obter o diagnóstico só foi ultrapassada com a utilização de anticorpos monoclonais, pelo que, conjuntamente com a apresentação do caso clínico, se aborda a problemática do diagnóstico da leucemia megacarioblástica. Este torna-se fundamental, dada a possibilidade de apresentação morfológica deste tipo de leucemia sob uma forma de blastos completamente indiferenciados ou do tipo M1 ou L2 (FAB).

SUMMARY

Megakaryoblastic Leukemia with regard to a case study

We diagnosed a 20 year old young girl, with clinical and laboratorial evidence of pancytopenia, an acute megakaryoblastic leukemia. The difficulty in arriving at this conclusion was only surpassed with the help of monoclonal antibodies. With the presentation of this case we approach the problematics in obtaining the diagnostic of the megakaryoblastic leukemia. This is fundamental, owing to the possibilities of morphological presentation under undifferentiated blasts or of the type M1 or L2 (FAB).

INTRODUÇÃO

A leucemia megacarioblástica aguda (M7-FAB)¹ é uma rara variante de leucemia aguda, caracterizada por uma proliferação progressiva de megacariócitos e megacarioblastos anormais, que, embora identificada há mais de 50 anos, não tem sido reconhecida no nosso País.

O seu diagnóstico é difícil na ausência de grande número de blastos circulantes ou de adequado número de células mielóides, nos quais possam ser realizados estudos com marcadores celulares, peroxidase plaquetária, reacções imunocitoquímicas para o factor VIII ou glicoproteínas plaquetárias. Por conseguinte, apenas a microscopia electrónica e o recente uso de anticorpos monoclonais, que identificam antígenos específicos para a linhagem megacariócito-plaqueta, têm permitido com segurança a sua identificação.

Embora se pense serem pouco sensíveis à terapêutica, com evolução rapidamente fatal, vários casos foram descritos em que foi obtida remissão completa com a associação Daunorubicina, Citosina-arabinosido e Tioguanina (DAT), ou esquema similar, ou até com Citosina-arabinosido em baixa dose².

O caso que a seguir descrevemos, tanto quanto sabemos a primeira leucemia megacarioblástica diagnosticada no nosso país, foi internado por síndrome anémica, tendo sido inicialmente admitido o diagnóstico de anemia aplástica idiopática. Decorreram cerca de sete meses até à afirmação do diagnóstico, que só foi possível pela utilização de anticorpos monoclonais específicos. Após a terapêutica efectuada, seguiu-se um período de remissão clínica e laboratorial de cerca de 2 meses, vindo a doente a falecer por intercorrência infecciosa durante recaída.

CASO CLÍNICO

A.M.T.R., sexo feminino, 20 anos de idade, raça branca, internada no nosso serviço em Dezembro de 1985 por palidez e astenia de agravamento progressivo durante 5 meses.

Tinha como antecedentes atraso de desenvolvimento psicomotor e episódios frequentes de furunculose dos 13 aos 17 anos, tratada com troleandomicina. Nos antecedentes familiares, salientam-se um tio e um primo maternos com síndrome de Down e um tio paterno falecido por leucemia aguda.

O exame objectivo revelou apenas moderada debilidade intelectual e sindactilia parcial dos 2.º e 3.º dedos de ambos os pés, para além de palidez da pele e das mucosas.

Laboratorialmente, verificou-se a existência de pancitopenia (col 1—Quadro 1). O mielograma revelou diminuição das três séries, eritrocitária, megacariocitária e leucocitária, com ligeiro aumento da série reticular e dos plasmócitos. Na biópsia óssea (Fig. 1) não havia aumento da reticulina (Fig. 2), evidenciando-se áreas de fibrose peritrabecular, células jovens de tecido linfóide e ligeira hiperplasia de megacariócitos (Fig. 3) e plasmócitos dispersos, sem aumento dos depósitos de ferro. Apresentava ainda elevação da fosfatase alcalina leucocitária e dos níveis séricos de vitamina B12. O cariótipo era normal.

Como ficou dito, este quadro foi inicialmente interpretado como anemia aplástica idiopática, tendo sido iniciada terapêutica com oximetolona, (2,5 mg/kg/dia), que se suspendeu ao fim de 40 dias, devido ao aparecimento de células indiferenciadas no sangue periférico (col 2—Quadro 1). Ao quadro clínico associam-se agora adenopatias generalizadas e esplenomegalia.

QUADRO 1—Sinópe dos resultados laboratoriais

	1	2	3	4	5	6
	Dezembro 85	Abril 86	Junho 86	Julho 86	Agosto 86	Outubro 86
Hemoglobina (g/dl)	4,8	8	8	10,2	11,1	11,8
Hematócrito	15%	24%	26%	30,3%	35%	37%
Eritrocitos/mm ³	2 000 000	3 000 000	3 000 000	3 480 000	3 780 000	3 790 000
Reticulocitos	0,5% (11 350)	3,5% (105 350)	0,5% (15 000)	3% (104 400)	8% (302 300)	3% (113 700)
Neutrófilos/mm ³	2 394	4 320	1 140	1 056	4 030	680
Plaquetas/mm ³	30 000	70 000	40 000	65 000	200 000	43 000
Células indiferenciadas/mm ³	—	800	29 640	—	—	33 320

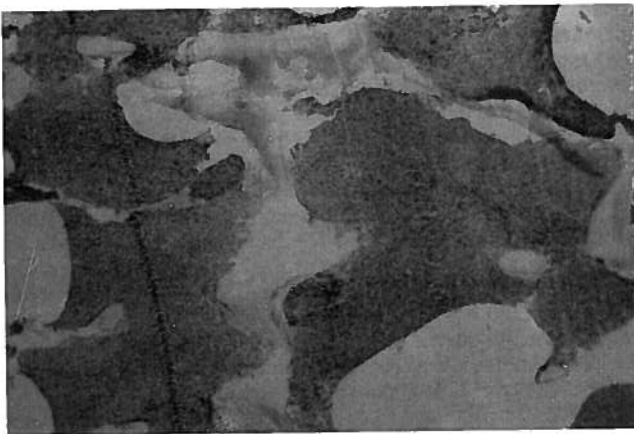


Fig. 1—Aspecto global da densidade celular. Poucas trabéculas ósseas, manto celular denso (×40).

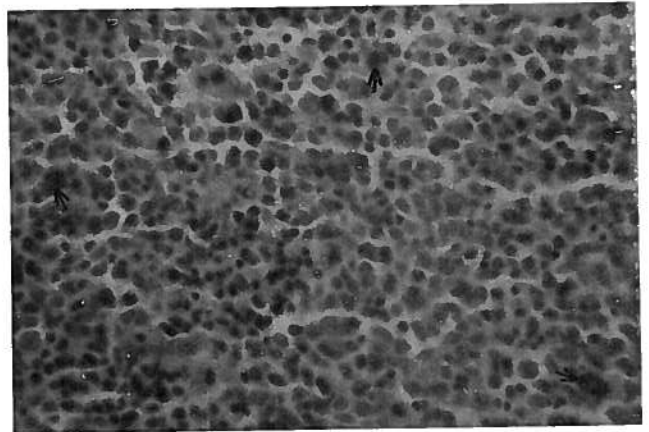


Fig. 3—Nota-se aumento do componente celular. Megacariócitos normais (células grandes indicadas pelas setas) (×160).

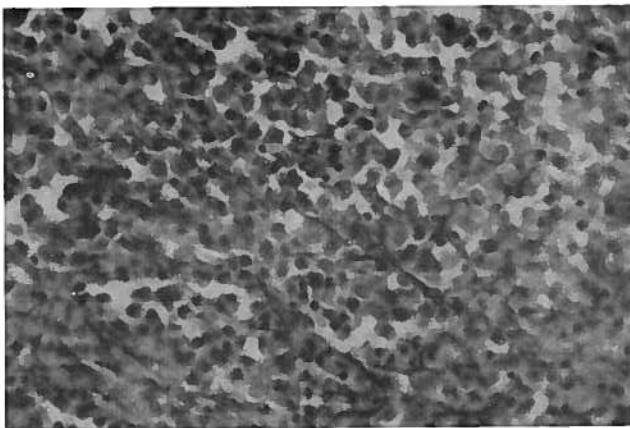


Fig. 2—Medula evidenciando poucas fibras de reticulina (×160).

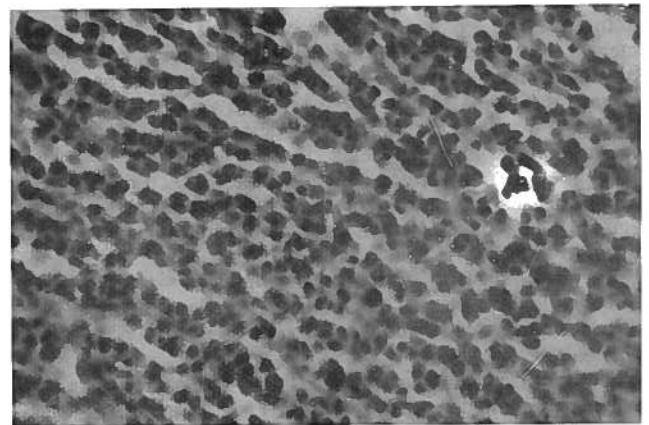


Fig. 4—Componente celular desapareceu. Células com núcleo regular com carga cromática abundante (coloração mais escura) e mitoses (×160).

Esta modificação motivou nova biópsia óssea que revelou alterações de tipo pré-leucêmico, designadamente um aumento do estroma de reticulina e do número de células, com redução dos megacariócitos e aparecimento de focos dispersos da série mieloblástica (Fig. 4 e 5).

A caracterização da população celular da medula óssea com anticorpos monoclonais revelou 65% de precursores mielóides (My 9) e 21% de megacariocíticos (C 17), permitindo afirmar o diagnóstico de leucemia megacarioblástica, com componente mieloblástico associado. Novo estudo citogenético foi normal.

Iniciou-se terapêutica com Daunorrubicina — 45 mg/m²— 1.º dia; Tioguanina — 100 mg/m²— 1.º e 5.º dias; Citosina-arabinosido — 100 mg/m²— 1.º e 7.º dias) (DAT) e Prednisona (60 mg/dia), verificando-se melhoria clínica e laboratorial, com regressão da aplasia medular (col 4—Quadro 1).

O mielograma subsequente é normal permitindo afirmar tratar-se de uma remissão completa.

A doente tem alta, em terapêutica de manutenção com tioguanina e citosina-arabinosido. O hemograma desta altura era normal (col 5—Quadro 1). Ao fim de 2 meses sofre uma

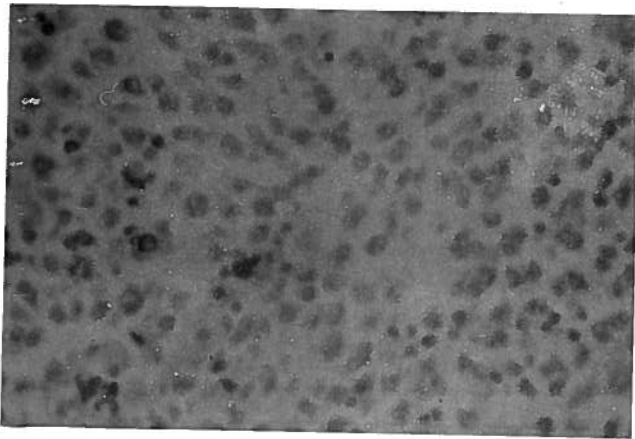


Fig. 5 — Aumento $\times 180$ evidenciando numerosas figuras de mitoses.

recaída com reaparecimento de blastos no sangue periférico (col 6 — Quadro 1). O mielograma enquadra-se então numa leucemia mieloblástica aguda tipo M2 (FAB) (Fig. 4), constatando-se o desaparecimento do componente megacarioblástico.

Reinicia quimioterapia com DAT, vindo a falecer subsequentemente por meningite a *Enterobacter cloacae*.

DISCUSSÃO

Os estudos citoquímicos utilizados na caracterização das células leucémicas não permitem, habitualmente, afirmar o diagnóstico de leucemia megacarioblástica, o que só tem sido possível com o uso de anticorpos monoclonais, específicos para esta linhagem celular, ou por microscopia electrónica^{2,3,4}.

Interessante é o facto de, nos casos descritos de leucemia megacarioblástica (M7 — FAB), alguns se apresentarem com blastos morfológicamente indiferenciados, e outros apresentarem morfologia M1 ou L2 (FAB), o que, até poderia justificar os insucessos terapêuticos deste tipo de leucemias, eventualmente algumas delas do tipo M7.

Num estudo da Clínica Mayo (Huang et al., 1984)², a leucemia megacarioblástica representa 8% de todas as leucemias agudas e 12% das leucemias agudas não linfoblásticas, constituindo ainda 8,4% dos casos de leucemia aguda estudados pelo "Grupo de Hematologistas de Puebla, México" e 5% de todas as leucemias mielóides agudas, de acordo com a Eastern Cooperative Oncology Group e FAB Cooperative Group³.

As manifestações hematológicas mais frequentes neste tipo de leucemia incluem diátese hemorrágica, anemia e/ou leucopenia, associadas a plaquetas quantitativamente normais mas morfológicamente deficientes, reflectindo mielofibrose e dismegacariocitopoiese^{2,3,4}.

As tentativas de aspiração medular são normalmente infrutíferas e a biópsia óssea revela células com elevada relação núcleo/citoplasma, citoplasma hipogranular de coloração azul-pálido com protrusões marginais e núcleo arredondado³. Em contraste com os blastos das leucemias mieloblásticas, estes são mieloperoxidase negativos. A sua identificação pode ser feita por microscopia electrónica, com determinação da actividade da peroxidase plaquetária no núcleo e retículo endoplasmico ou, mais facilmente, através de anticorpos monoclonais específicos, permitindo a demonstração de megacarcitos e plaquetas gigantes por imunofluorescência, dispensando assim o recurso à microscopia electrónica³.

A leucemia megacarioblástica é uma doença que evolui insidiosa mas rapidamente da mielodisplasia à mielofibrose maligna, culminando na leucemia megacarioblástica terminal. Nalguns casos a população leucémica inclui mieloblastos ou pode sofrer conversão mieloblástica³.

No nosso caso, esta evolução é patente no quadro inicial de pancitopenia, que correspondia a uma medula com áreas de fibrose e com poucas fibras de reticulina, levando-nos a admitir o diagnóstico de aplasia medular idiopática⁶, com progressão subsequente para a forma leucémica, quando a biópsia óssea relevava já aumento da reticulina, blastos indiferenciados, com alta relação núcleo-citoplasma, sem grânulos, com raros corpos de Auer e 40% de blastos Sudão positivos.

Só os métodos imunocitoquímicos permitiram comprovar o diagnóstico de leucemia megacarioblástica, graças à identificação de 21% de percursoros megacarioblásticos e 65% de percursoros mielóides.

Embora esta variedade de leucemia habitualmente responde mal à quimioterapia, com sobrevida raramente superior a um ano, têm sido descritos casos de remissão completa com esquemas de associação de daunorrubicina, citosina-arabinosido e tioguanina (DAT)⁵ ou similar, ou mesmo com citosina-arabinosido em doses baixas².

No nosso caso foi obtida uma remissão completa após dois ciclos terapêuticos com DAT. Todavia, este período de remissão foi muito curto, de apenas 2 meses, com conversão mieloblástica (tipo M2) na recaída. De notar o desaparecimento do clone megacarioblástico, eventualmente pela sua maior sensibilidade à terapêutica, como tem sido sustentado pelos trabalhos do grupo de Hematologistas de Puebla², ou apenas devido à sua conversão em mieloblastos³.

Agradecimentos

Centro de Estudos Hematológicos do Hospital de Sta. Maria em especial na pessoa do Dr. António Parreira.

Dra. Felicidade Graça, do Serviço de Hematologia do Hospital dos Capuchos.

Dra. Salette, do Serviço de Anatomia Patológica do Hospital de Sta. Marta.

Departamento de Genética da Faculdade de Ciências Médicas de Lisboa.

Biblioteca da Escola Nacional de Saúde Pública.

BIBLIOGRAFIA

1. CHAMPLIN R., GOLDE D.W.: Acute leukaemias, in Harrison's Principles of Internal Medicine, 11.^a ed., McGraw-Hill Book Company, 1987.
2. RUIZ-ARGUELLES G.J., MARIN-LOPEZ A., LOBATO-MENDIZÁBAL E., RUIZ-ARGUELLES A., NICHOLS W.L., KATZMAN J.A.: Acute megakaryoblastic leukemia: a prospective study of its identification and treatment. *British Journal of Haematology*, 1986; 62: 55-63.
3. JANDL J.H.: Acute myelogenous leukemia, in *Blood*, Textbook of Hematology, 1.^a ed. Little, Brown and Company, 1987.
4. DHAEMASENA F., CATCHPOLE M., ERBER W., MASON D., GORDON-SMITH E.C.: Megakaryoblastic leukemia and myelofibrosis complicating Fanconi anemia. *Scand J Haematology* 1986; 36: 309-313.
5. NINOMIYA H., NAKAZAWA M., SHIBUYA A., AOKI Y., NAGASAWA T., ABE T.: Successful treatment of acute megakaryoblastic leukemia. *Scand J Haematology* 1986; 36: 147-153.
6. CALLENDER S.T., BUNCH C.: The leukaemias, in *Oxford Textbook of Medicine*, 2.^a ed., Oxford University Press, 1987.

Pedido de Separatas:

José António Lopes Monteiro
Alameda António Sérgio, 7-9.^o D.^o
1700 Lisboa