

# Paralisia Facial Bilateral e Leucemia Mielóide Aguda: Uma Associação Pouco Comum



## *Bilateral Facial Palsy and Acute Myeloid Leukemia: An Unusual Association*

Marta Sofia PEREIRA, Frederica FARIA, Luiz MENEZES FALCÃO  
*Acta Med Port* 2012 Jul-Aug;25(4):250-253

### RESUMO

A leucemia mielóide aguda (LMA) é uma doença maligna do tecido hematopoiético. A apresentação da doença pode estar relacionada com a perda de função da medula óssea ou com sintomas gerais das doenças neoplásicas. O envolvimento extra-medular é responsável por formas de apresentação menos frequentes que podem dificultar um diagnóstico precoce. A hipertrofia gengival não é incomum na LMA mas os casos de paralisia facial bilateral são raros. Neste artigo os autores apresentam o caso de um homem de 70 anos que surge com hipertrofia gengival que inicialmente não é valorizada e que desenvolve, após três semanas, uma paralisia facial periférica bilateral. O mielograma revelou uma LMA. Com a quimioterapia dirigida o doente entrou em remissão completa mas manteve a sintomatologia de apresentação da doença.

### ABSTRACT

Acute myeloid leukemia (AML) is a malignant disease of the hematopoietic tissue. The disease presentation may be related to the loss of bone marrow function or with general symptoms of neoplastic diseases. Extramedullary involvement is responsible for less frequent presentations that may hinder early diagnosis. Gingival enlargement is not uncommon in AML but cases of bilateral facial palsy are rare. In this article the authors present the case of a man of 70 who comes up with gingival hypertrophy that initially was not valued and that developed after three weeks, a bilateral facial palsy. The myelogram revealed an AML. With directed chemotherapy the patient reached complete remission but kept the symptoms of disease presentation.

### INTRODUÇÃO

A leucemia mielóide aguda (LMA) é uma doença maligna do tecido hematopoiético, que surge após uma sequência de mutações somáticas num precursor hematopoiético da linhagem mielóide. A célula afectada prolifera de uma forma descontrolada e origina descendentes incapazes de se diferenciarem.<sup>1</sup>

A incidência da LMA é de 3,5 casos por 100.000 habitantes por ano e aumenta com o envelhecimento.<sup>2</sup> Mais de 50% dos doentes têm idade superior a 65 anos, sendo a idade mediana à data do diagnóstico de 67 anos. Esta doença é ligeiramente mais frequente no sexo masculino, sendo afectados cerca de quatro homens por cada três mulheres.<sup>2</sup>

O diagnóstico definitivo de LMA implica a realização de um mielograma. Segundo as recomendações mais recentes da Organização Mundial de Saúde (OMS)<sup>3,4</sup> o diagnóstico é confirmado por uma contagem de mieloblastos igual ou superior a 20% na medula óssea (MO) ou no sangue periférico, excepto na presença de algumas alterações citogenéticas específicas. A leucemia monocítica aguda (M5), é um subtipo de LMA. Segundo a classificação French-American-British (FAB),<sup>5</sup> na LMA-M5 pelo menos 80% das células não eritróides pertencem à linhagem monocítica. No subtipo M5a mais de 80% das células monocíticas são monoblastos, enquanto no subtipo M5b menos de 80% dessas células são monoblastos.

As manifestações clínicas da LMA estão relacionadas, por um lado, com a perda da função da MO e, por outro

lado, com a invasão dos tecidos extra-medulares por blastos leucémicos que saem da medula óssea e entram em circulação.<sup>1</sup>

O envolvimento extra-medular é mais frequente nos subtipos monocítico (M5) e mielomonocítico (M4), sendo a infiltração cutânea, gengival e do sistema nervoso central os locais mais frequentemente afectados.<sup>6</sup> O envolvimento gengival está presente em 3,6% - 3,7% dos casos de LMA,<sup>6,7</sup> contudo, poucas são as descrições de paralisia facial periférica bilateral encontradas na literatura como uma manifestação de LMA.

Apresentamos o caso clínico de um doente que surge com hipertrofia gengival como manifestação inicial de leucemia aguda e que desenvolve, em cerca de três semanas, uma paralisia facial periférica bilateral como consequência desta doença. A propósito do caso clínico discutimos o envolvimento extra-medular na LMA, particularmente a hipertrofia gengival e a paralisia facial periférica, como formas de apresentação da LMA a que os clínicos devem estar atentos.

### CASO CLÍNICO

Doente de 70 anos, do sexo masculino, raça caucasiana, natural e residente em Óbidos, admitido no Hospital de Santa Maria (HSM) por suspeita de leucemia aguda.

Apresentava um quadro clínico, com início há cerca de três semanas, de dor e aumento do volume gengival. Recorreu ao dentista habitual e foi medicado com anti-séptico

oral, sem melhoria significativa. Após uma semana, por tosse com expectoração mucosa, o doente foi medicado para infecção respiratória com amoxicilina e ácido clavulânico pelo seu médico assistente. Por manter a sintomatologia após cinco dias, a antibioterapia foi alterada empiricamente para ciprofloxacina e iniciou, ainda, nistatina, por candidíase oral. Dois dias após o início da ciprofloxacina, por aumento generalizado do volume da face, recorreu ao Centro Hospitalar das Caldas da Rainha (CHCR). O quadro clínico foi interpretado como uma reacção alérgica, a antibioterapia foi suspensa e o doente teve alta, medicado para o domicílio com hidroxizina. Por agravamento do edema facial e mal-estar geral o doente regressa, dois dias mais tarde, ao CHCR.

Como antecedentes pessoais relevantes destacava-se hipertensão arterial essencial, dislipidémia, litíase vesicular e um internamento há cerca de sete meses por uma pneumonia aguda da comunidade bilateral. Negava hábitos etanólicos, tabágicos e toxifílicos. Em ambulatório encontrava-se medicado com losartan 50 mg qd e sinvastatina 20 mg qd.

O exame objectivo no serviço de urgência do CHCR revelou de positivo taquicardia com frequência cardíaca de 112 batimentos por minuto, saturação periférica de oxigénio em ar ambiente de 91%, hipertrofia gengival marcada e mímica facial inexpressiva. O hemograma mostrou uma anemia normocítica e normocrómica com hemoglobina de 12g/dl,  $81,3 \times 10^9$  leucócitos/L com 52% das células leucocitárias não identificadas e  $80 \times 10^9$  plaquetas/L. O doente foi encaminhado para o HSM com a hipótese de diagnóstico de leucemia aguda.

No exame objectivo à chegada ao HSM destacava-se, para além da hipertrofia gengival, a existência de uma paralisia facial periférica bilateral.

A reavaliação analítica confirmou as alterações no hemograma descritas anteriormente e uma elevação da ureia, da creatinina, do fósforo, do ácido úrico e da desidrogenase láctica e uma diminuição do potássio e do cálcio. A gasimetria arterial em ar ambiente mostrava uma insuficiência respiratória parcial com hipoxémia com pressão arterial de oxigénio de 57,2mmHg. A radiografia do tórax pósterio-anterior não apresentava alterações pleuro-parenquimatosas. A insuficiência respiratória parcial foi interpretada no contexto da leucoestase pulmonar, secundária à hiperleucocitose.

No primeiro dia de internamento o mielograma realizado era compatível com LMA (Fig. 1), subtipo M5b. O estudo citogenético realizado mostrou que não existiam alterações do cariótipo e que estava presente a mutação de duplicação interna do gene FLT3 (FLT3-ITD).

Foi iniciada terapêutica citorredutora com hidroxiureia oral (1g tid). No contexto da LMA, as alterações bioquímicas na admissão foram interpretadas como uma síndrome de lise tumoral, motivo pelo qual o doente iniciou, simultaneamente, terapêutica com rasburicase endovenosa (0.2mg/kg 5 dias) e bicarbonato de sódio.

Ao terceiro dia de internamento, para esclarecimento do quadro neurológico, foi realizada tomografia axial computadorizada crânio-encefálica (TAC-CE) que não mostrou alterações. Não foi possível a realização de punção lombar por um agravamento da trombocitopénia.

Ao sétimo dia de internamento o doente foi transferido para o serviço de Hematologia do HSM e iniciou quimioterapia de indução com idarrubicina (12mg / m<sup>2</sup> / dia) durante três dias e citarabina (100mg / m<sup>2</sup> / dia) durante sete dias, tendo sido atingida a remissão completa, morfológica e citogenética.

Durante o internamento manteve-se o quadro de hipertrofia gengival e paralisia facial periférica bilateral com ausência de expressão facial e incapacidade de encerramento da boca e das pálpebras bilateralmente. Foi realizada ressonância magnética crânio-encefálica (RMN-CE) e punção lombar, já após a quimioterapia de indução, que não revelaram alterações.

Durante o período de hospitalização foi realizada, ainda, terapêutica pós-remissão com novo ciclo de quimioterapia com idarrubicina e citarabina. O doente teve alta clínica posteriormente, orientado para a consulta de Hematologia.

## DISCUSSÃO

As manifestações iniciais da LMA são pouco especí-

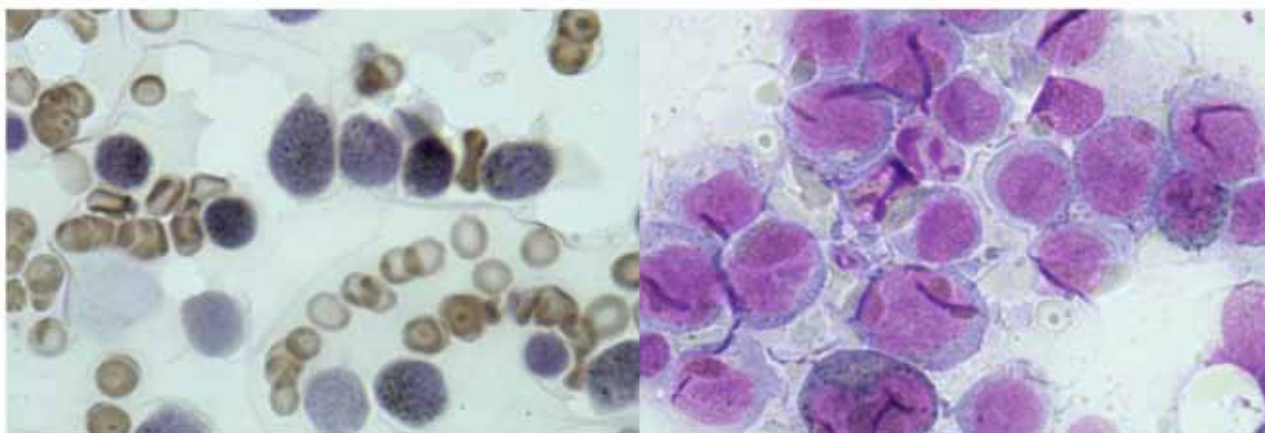


Fig. 1 – Medula óssea mostrando blastos com positividade para as colorações alfa-naftil acetato esterase (à esquerda) e sudão negro B (à direita), característico dos blastos mielóides (x1000).

ficas. Os doentes apresentam-se, na maioria dos casos, com sintomas gerais das doenças neoplásicas como a anorexia, a perda de peso ou a febre persistente, ou com sintomas relacionados com a pancitopenia. Na LMA as células mielóides imaturas acumulam-se na MO, o que resulta numa diminuição da produção de eritrócitos, plaquetas, neutrófilos e monócitos maduros, com as complicações daí inerentes. A palidez, o cansaço e as palpitações são secundárias à anemia. Petéquias, epistáxis, hemorragias gengival ou conjuntival e o prolongamento da hemorragia nas lesões cutâneas são consequência da trombocitopenia. As pústulas ou outras pequenas infecções piogénicas podem surgir como consequência da diminuição dos neutrófilos e dos monócitos.<sup>8</sup>

Os blastos produzidos na MO entram em circulação e podem infiltrar a maioria dos tecidos em pequena quantidade, sem alterações funcionais daí resultantes. Em alguns casos, sobretudo nos subtipos M4 e M5, pode verificar-se um marcado infiltrado de células blásticas em órgãos extra-medulares,<sup>6</sup> o que pode resultar em apresentações clínicas menos comuns desta doença. A infiltração cutânea, gengival e do sistema nervoso central é descrita como os locais com envolvimento extra-medular mais frequentes.<sup>6</sup>

A hipertrofia gengival pode ter várias etiologias, nomeadamente, uma má higiene oral, alguns fármacos como a nifedipina, a ciclosporina ou a fenitoína e determinadas doenças hematológicas.<sup>9</sup> A infiltração blástica do tecido gengival é comum na LMA. Na série publicada por Kobayashi, et al.,<sup>6</sup> o envolvimento gengival está presente em 3,7% dos 240 casos de LMA analisados. Dreizen, et al.<sup>7</sup> descreveram-no em 3,6% de 1076 adultos hospitalizados por leucemia. Este aspecto é mais frequentemente observado no subtipo M5 (66,7%), seguido dos subtipos M4 (18,5%), M1 e M2 (3,7%), não parecendo estar relacionado com o sexo, a idade ou a contagem de leucócitos no sangue periférico.

Na literatura existem vários casos descritos de hipertrofia gengival como manifestação inicial de LMA.<sup>9-11</sup> No caso clínico apresentado, a hipertrofia gengival parece ter sido o primeiro sinal da doença, tendo precedido o seu diagnóstico cerca de três semanas. Assim, a hipertrofia gengival tem que ser sempre valorizada e a LMA, pela sua potencial gravidade, deve ser um diagnóstico a excluir.

No início do internamento foi constatado que o doente apresentava uma paralisia facial periférica bilateral. A paralisia facial é uma complicação conhecida da leucemia aguda, podendo surgir como uma manifestação de apresentação<sup>12-15</sup> ou um sinal de recaída da doença.<sup>16</sup> Na literatura existem poucos casos descritos de paralisia facial no contexto de leucemia aguda e, nos que estão descritos, o envolvimento sintomático do nervo facial raramente é bilateral.<sup>15-17</sup>

A paralisia facial na LMA pode ser causada por uma infiltração de células leucémicas em qualquer parte do trajecto do nervo facial ou por um sarcoma mielóide na parótida,<sup>18</sup> no osso temporal ou no canal auditivo interno.<sup>19,20</sup> Neste último caso é frequente o doente apresentar, concomitantemente, diminuição da acuidade auditiva, otalgia,

zumbidos ou outras alterações sugestivas de otomastoidite aguda.<sup>20</sup>

O diagnóstico é sugerido pela clínica e a confirmação pode ser realizada por punção lombar e RMN-CE. Contudo, em vários casos clínicos descritos é frequente o líquido cefalo-raquidiano não revelar qualquer alteração e a RMN-CE não mostrar envolvimento meníngeo nem do nervo facial,<sup>12,14</sup> o que não exclui o diagnóstico.

No caso do nosso doente a paralisia facial periférica bilateral era evidente, não foi o sintoma de apresentação da doença mas surgiu numa fase aparentemente precoce. A RMN-CE e punção lombar não mostraram qualquer alteração. Isto não é surpreendente uma vez que, ao contrário do que seria desejável, ambos os exames foram realizados após a quimioterapia de indução, contudo, a causa mais provável da paralisia facial no contexto deste doente será uma infiltração leucémica do nervo facial bilateralmente.

Após o tratamento, e apesar de atingida a remissão completa, manteve-se a hipertrofia gengival e a paralisia facial periférica bilateral. A literatura mostra que a hipertrofia gengival na LMA tem resolução completa, ou pelo menos parcial, com a quimioterapia.<sup>9,11</sup> Em relação à paralisia facial periférica, apesar de existirem descrições de melhoria com a terapêutica dirigida para a LMA,<sup>12,13</sup> é frequente manter-se a semiologia de afecção deste par craniano, mesmo sendo atingida a remissão completa.<sup>12</sup>

Neste doente, que apresentava uma LMA com alterações citogenéticas pouco favoráveis em termos de prognóstico,<sup>21</sup> fica por esclarecer se a ausência de melhoria significativa da sintomatologia relacionada com a infiltração extra-medular, apesar da remissão completa, traduz ou não um prognóstico menos favorável.

## CONCLUSÃO

As formas de apresentação da LMA podem estar relacionadas com a invasão blástica extra-medular e, nesse sentido, é indispensável estar atento a manifestações menos comuns desta doença. Pela hipertrofia gengival ser, com alguma frequência, um dado semiológico da apresentação da LMA, os profissionais da saúde oral deverão estar familiarizados com esta forma de apresentação, de modo a orientar precocemente os doentes suspeitos para observação médica especializada.

Está descrita a ausência de melhoria da semiologia da LMA associada a envolvimento extra-medular, nomeadamente hipertrofia gengival e paralisia facial, após terapêutica dirigida, contudo, fica por esclarecer se esse facto estará associado ou não a um prognóstico menos favorável.

## CONFLITO DE INTERESSES

Os autores declaram não existir qualquer conflito de interesses relativamente ao presente artigo.

## FONTES DE FINANCIAMENTO

Não existiram fontes externas de financiamento para a realização deste artigo.

## REFERÊNCIAS

1. Estey E, Döhner H. Acute myeloid leukaemia. *Lancet* 2006;368:1894-1907.
2. National Cancer Institute: Acute myeloid leukemia. <http://www.seer.cancer.gov/statfacts/html/amyl.html>. [Acedido a 28 de Junho de 2011].
3. Vardiman JW, Harris NL, Brunning RD. The World Health Organization (WHO) classification of the myeloid neoplasms. *Blood* 2002;100:2292-2302.
4. Döhner H, Estey EH, Amadori S, Appelbaum FR, Büchner T, Burnett AK, et al. Diagnosis and management of acute myeloid leukemia in adults: recommendations from an international expert panel, on behalf of the European Leukemia Net. *Blood* 2010;115:453-474.
5. Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT, Flandrin G, Galton DA, Gralnick HR, et al. Proposed revised criteria for the classification of acute myeloid leukemia. A report of the French-American-British Cooperative Group. *Ann Intern Med* 1985;103:620-625.
6. Kobayashi R, Tawa A, Hanada R, Horibe K, Tsuchida M, Tsukimoto I, et al. Extramedullary infiltration at diagnosis and prognosis in children with acute myelogenous leukemia. *Pediatr Blood Cancer* 2007;48:393-398.
7. Dreizen S, McCredie KB, Keating MJ, Luna MA. Malignant gingival and skin "infiltrates" in adult leukemia. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1983;55:572-579.
8. Verschuur AC. Acute monocytic leukemia. *Orphanet Encyclopedia*. <http://www.orpha.net/data/patho/Pro/en/AcuteMonoblasticLeukemia-FRenPro8561.pdf> [acedido em Junho de 2011].
9. Demirel S, Özdemir H, Sencan M, Marakoglu I. Gingival hyperplasia as an early diagnostic oral manifestation in acute monocytic leukemia: A case report. *Eur J Dent* 2007;1:111-114.
10. Isaac AM, Tholouli E. Orthodontic treatment for a patient who develop acute myeloid leukemia. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 2008;134:684-688.
11. Cooper CL, Loewen R, Shore T. Gingival Hyperplasia complicating acute myelomonocytic leukemia. *J Can Dent Assoc* 2000;66:78-79.
12. Krishnamurthy SN, Weinstock AL, Smith SH, Duffner PK. Facial palsy, an unusual presenting feature of childhood leukemia. *Pediatr Neurol* 2002;27:68-70.
13. Eser B, Cetin M, Kontas O, Unal A, Er O, Coskun HS, et al. Facial nerve paralysis and paraplegia as presenting symptoms of acute myeloid leukemia. *Jpn J Clin Oncol* 2001;31:86-88.
14. Bilavsky E, Scheuerman O, Marcus N, Hoffer V, Garty BZ. Facial paralysis as a presenting symptom of leukemia. *Pediatr Neurol* 2006;34:502-504.
15. Özçakar L, Akinci A, Özgöçmen S, Aksu S, Çetin E. Bell's palsy as an early manifestation of acute lymphoblastic leukemia. *Ann Hematol* 2003;82:124-126.
16. Juhn YJ, Inoue S. Facial nerve palsy as an early manifestation of relapse in T-cell acute lymphoblastic leukemia. *Ear Nose Throat J* 1996;75:157-160.
17. Buyukavci M, Tan H, Akdag R. An alarming sign for serious diseases in children: bilateral facial paralysis. *Pediatr Neurol* 2002;27:312-313.
18. Sood BR, Sharma B, Kumar S, Gupta D, Sharma A. Facial Palsy as first presentation of acute myeloid leukemia. *Am J Hematol* 2003;74:200-201.
19. Chang KH, Kim DK, Jun BC, PARK YS. Temporal bone myeloid sarcoma. *Clin Exp Otorhinolaryngol* 2009;2:198-202.
20. Almadori G, Ninno M, Cadoni G, Mario A, Ottaviani F. Facial nerve paralysis in acute otomastoiditis as presenting symptom of FAB M2, T8;21 leukemic relapse. Case report and review of the literature. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 1996;36:45-52.
21. Betz BL, Hess JL. Acute myeloid leukemia diagnosis in the 21st century. *Arch Pathol Lab Med* 2010;134:1427-1433.

# O Desafio Diagnóstico de uma Neoplasia Pulmonar Rara

## The Diagnostic Challenge of a Rare Pulmonary Neoplasm



Eurico OLIVEIRA, Paula MANUEL, João ALEXANDRE, Ana CAMPOS, António SIMÕES TORRES, Fernando GIRÃO  
Acta Med Port 2012 Jul-Aug;25(4):253-256

## RESUMO

Os sarcomas pulmonares primários constituem menos de 0,5% de todos os tumores malignos torácicos. São neoplasias agressivas, que se originam de células mesenquimatosas das paredes brônquicas, vasos ou interstício pulmonar. Os autores descrevem um caso clínico de uma doente com um leiomiossarcoma pulmonar, caso que se revelou um verdadeiro desafio, ilustrativo das dificuldades no diagnóstico destes tumores, mas também da sua agressividade, uma vez que teve uma evolução rápida e fatal.

## ABSTRACT

Primary pulmonary sarcomas account for less than 0.5% of all thoracic neoplasms. They're aggressive tumors arising in mesenchymal cells from the bronchial walls, vessels or pulmonary interstitium. The authors present a patient in which the diagnostic pathway ended with the diagnosis of a primary pulmonary leiomyosarcoma. This case was a true challenge, illustrative of the difficulty associated with this type of neoplasm, but also regarding its aggressiveness, considering its rapid and fatal progression.

## CASO CLÍNICO

Doente do sexo feminino, de 68 anos de idade, não fumadora, agricultora, que recorre ao serviço de urgência por astenia, anorexia e emagrecimento com sete meses de evolução e toracalgia pleurítica à direita, tosse e expecto-

ração hemoptóica desde há três meses. Não apresentava outras queixas, nomeadamente febre, dispneia, rouquidão ou sintomas extra-pulmonares.

Tem história de hipertensão arterial e fibrilhação auri-

E.O., P.M., J.A., F.G.: Serviço de Medicina Interna 1 - Hospital de São Teotónio, Viseu, Portugal.

A.C., S.T.: Serviço de Pneumologia - Hospital de São Teotónio, Viseu, Portugal.

Recebido: 21 de Março de 2012 - Aceite: 16 de Agosto de 2012 | Copyright © Ordem dos Médicos 2012