

Relato de Caso

Síndrome mieloproliferativa transitória associada à trissomia do 21 e fibrose hepática

Anna L. Sant'Anna¹
 Adelina E. Lehmkuhl²
 Carmem M.C.M. Fiori³
 Mitsuru Miyaki²
 Mara A.D. Pianovski²
 Sérgio O. Ioshii⁴

Recém-nascidos com Síndrome de Down (SD) podem apresentar uma proliferação transitória de células imaturas no sangue periférico e medula óssea. A leucometria pode estar muito elevada, impossibilitando o diagnóstico diferencial com leucemia mielóide aguda (LMA). Em contraste com a LMA, a SMT regride espontaneamente em quatro a oito semanas.

Objetivo: Apresentar uma criança com SD, SMT e fibrose hepática, que resultou num prognóstico desfavorável.

Relato do Caso: D.M.S., masculino, estigmas da SD, hepatoesplenomegalia, sopro sistólico. Hemograma: 95.000 leucócitos/mm³, 19% blastos, 170.000 plaquetas/mm³, hemoglobina 16,2g/dL. Bilirrubina total 35,86 mg/dL, GOT 184 UI, GPT 122 UI. Ecocardiograma: canal átrio-ventricular total, hipertensão pulmonar; persistência do canal arterial. Sorologias negativas. Biópsia hepática: colestase, fibrose portal e sinusoidal, elementos mielóides imaturos. Após normalização da leucometria, manteve plaquetopenia e disfunção hepática. No 50º dia de vida, quimioterapia com Daunoblastina e Citarabina. Evoluiu com pneumonia e insuficiência renal. Óbito no 61º dia.

Comentários: A história natural da SMT gera questões intrigantes a respeito de sua origem, evolução e desenvolvimento de leucemia subsequente. A disfunção hepática e a fibrose têm impacto prognóstico. Em relato anterior, de cada oito casos de SMT com disfunção hepática, seis evoluíram para óbito, sendo que fibrose hepática difusa, associada a eritropoese extra-medular, foi encontrada em quatro casos. Acredita-se que a lesão hepática resulta da produção de citocinas pelos megacariócitos, por ser o fígado o segundo órgão hematopoético de células anormais, após a medula óssea. Rev. bras. hematol. hemoter., 2002, 24(1): 45-49

Palavras-chave: Síndrome mieloproliferativa transitória, Síndrome de Down, fibrose hepática

Introdução

As síndromes mieloproliferativas são doenças hematológicas das células mielóides. Sua principal característica é a proliferação excessiva ou maturação anormal destas células,

com tendência a evoluírem para leucemias mielóides agudas. Embora raras na criança, podem ser de primordial importância para o entendimento dos mecanismos pelos quais os distúrbios hematopoéticos resultam em leucemias. Proliferação e diferenciação são os mecanismos essenciais que permitem que as

1 - Pós-graduanda, mestrado em Pediatria, UFPR

2 - Professores do Departamento de Pediatria, UFPR

3 Médica do Ambulatório de Hematologia e Oncologia Pediátrica

4 - Professor do Departamento de Patologia, UFPR

Departamento de Pediatria do Hospital de Clínicas da UFPR - Curitiba - Paraná

Correspondência para: Anna Letícia Sant'Anna

Rua Governador Agamenon Magalhães, 98 - ap 404. Curitiba. PR. 80050-510

Fone: (41) 264-9567 . e-mail: annaletyanai@hotmail.com

células pluripotentes hematopoéticas produzam células hematológicas funcionais maduras (1).

Desde 1957, após uma pesquisa conduzida por Krivit e Good, a associação da SD com taxas aumentadas de leucemias agudas já está bem estabelecida. Em geral, crianças e adolescentes com a SD têm uma incidência 10 a 30 vezes maior de leucemia (2).

Algumas vezes, os recém-nascidos com a SD apresentam uma síndrome mieloproliferativa transitória idêntica a LMA. O número de leucócitos está elevado (5.000 a 400.000/mm³) com até mais de 95% de blastos no sangue periférico. Hepatoesplenomegalia, infiltração da pele, anemia e plaquetopenia podem ocorrer. Muitas dessas crianças evoluem para remissão espontânea em 1 a 2 meses, enquanto que outras persistem com a alteração (1, 3, 4, 5). Existem controvérsias sobre quais crianças com Síndrome Mieloproliferativa têm leucemia aguda ou regulação inefetiva e transitória da granulopoese: o mais problemático é a inabilidade em predizer qual criança terá uma remissão espontânea e qual evoluirá com uma leucemia persistente (1). Na maioria dos casos, as células blásticas desaparecem com 8 semanas em 80% e com 10 semanas em 90% dos pacientes que sobrevivem. Entretanto, algumas crianças evoluem com hepatoesplenomegalia importante, disfunção hepática, problemas respiratórios, anemia, complicações infecciosas e hemorrágicas. Em vários desses casos, os autores encontraram fibrose hepática, culminando em um desfecho fatal, sugerindo que a fibrose hepática possa desempenhar um importante papel no curso da doença (6, 7).

Relato do caso

DMS, sexo masculino, no 5º dia de vida apresentou icterícia, taquipnéia e aumento de volume abdominal. O hemograma apresentava 95.000 leucócitos/mm³ com 19% de blastos, 1% de bastonetes, 15% de segmentados, 61% de linfócitos, 4% de monócitos e 170.000 plaquetas/mm³, hemoglobina de 16,2g/dl. Bilirrubina total 35,86g/dl com BD 16,10 e BI 19,76. SGOT 184 U/l, SGPT 122 U/l, LDH 7.460 U/l. Ao exame,

hipotonia generalizada, icterícia, fígado a 7 cm da reborda costal direita e baço a 4 cm da reborda costal esquerda, sopro sistólico +++/VI e estigmas da SD.

Ecocardiograma: canal átrio-ventricular total, hipertensão pulmonar, persistência do canal arterial e regurgitação tricúspide leve. Sorologias para sífilis, toxoplasmose, rubéola e hepatite negativas. Citogenética da medula óssea: trissomia do cromossomo 21. Iniciou fototerapia, antibióticos e oxigenioterapia com FiO₂ a 50%. Evoluiu com plaquetopenia e alterações do coagulograma, persistência da icterícia, aumento da visceromegalia e maior necessidade de oxigênio.

No 40º dia de vida, foi submetido à biópsia hepática que mostrou colestase intensa, fibrose portal e sinusoidal moderadas e siderose moderada. Presença de elementos mielóides imaturos distribuídos em grupos e isolados. Embora houvesse diminuído a leucometria (14.300 leucócitos/mm³), mantinha plaquetopenia e piora da função hepática. Passou a apresentar insaturações freqüentes associadas a bradicardia, necessitando de CPAP. No 50º dia de vida, recebeu quimioterapia com Daunoblastina (45 mg/m² - D1) e Citarabina (300 mg/m² -D1, D2 e D3). Evoluiu com neutropenia, pneumonia e insuficiência renal, necessitando de ventilação mecânica e diálise peritonial. No 61º dia de vida, hipotensão progressiva, coagulação intravascular disseminada, sem resposta à transfusão de hemocomponentes, necessitando de aumento dos parâmetros do respirador. Bradicardia e insaturações à aspiração da cânula e parada cardio-respiratória sem resposta às manobras de reanimação.

Comentários

Como já está bem estabelecido, desde as pesquisas de Krivit e Good nos EUA em 1957, pacientes com SD têm maior incidência de leucemias, chegando a um risco 30 vezes maior do que a população geral (2, 8). Barber e Spiers estimaram que na Inglaterra e no País de Gales este risco chega a 100 vezes (8).

Revisando 5.406 crianças com leucemias

agudas (mielóides e linfóides) registradas no *Children's Cancer Study Group* de 1972 a 1983, Robison e cols. identificaram 115 pacientes (2,1%) com SD. A proporção de pacientes com Leucemia Linfóide Aguda e LMA foi a mesma (2). Nas décadas de 50 a 80, houve um debate considerável sobre qual leucemia era mais freqüente na criança com SD, mielóide ou linfóide, e o consenso foi de que a incidência é a mesma da população geral, quatro linfóides para uma mielóide, embora a Leucemia Não Linfóide Aguda (LNLA) predomine nas crianças com SD com menos de quatro anos de idade (2, 8). A Leucemia Megacarioblástica (LMA - FAB M7) é a mais comum, sendo que este tipo raro de LNLA costuma cursar com mielofibrose (10) e uma fase precedente de síndrome mielodisplásica (8, 10).

Nas décadas de 60 e 70, muitas crianças com SD e LMA não eram tratadas, mas a partir de 1983 passaram a ser inscritas em grandes grupos cooperativos de estudo, com bom prognóstico. Em 1997, Lange e cols. revisaram os casos de LMA e síndrome mielodisplásica e encontraram 118 crianças com SD (9,8%) contra 1.088 crianças sem SD, sendo que 20% das crianças com SD tinham história anterior de síndrome mielodisplásica e 62% tinham LMA - M7 (8).

A análise citogenética da medula óssea de pacientes com SD e SMT revelou em alguns, apenas a trissomia do 21, mas em outros, anormalidades cromossômicas adicionais que desapareceram após a resolução da SMT (1, 5, 11). Estes achados sugerem uma doença clonal leucêmica ou pré-leucêmica que regride, possivelmente, por influências hormonais ou outras que permitem que as células hematopoéticas normais adquiram dominância sobre o clone anormal (1, 3).

Como no caso descrito, nos pacientes com SD, a SMT pode se complicar pela presença de fibrose hepática que geralmente leva a um curso letal. Ruchelli e cols., 1991, relataram 18 crianças com SD e fibrose hepática grave e compararam estes casos com um grupo controle de sete pacientes com SD sem doença hepática. Onze dos pacientes com SD e fibrose hepática

apresentaram concomitantemente a SMT (6). Miyauchi e cols., em 1992, descreveram quatro necrópsias de crianças com SD e SMT e encontraram fibrose hepática. A mielofibrose é uma complicação bem conhecida da LMA-M7 (1, 6, 7, 12). Embora o mecanismo da mielofibrose não esteja bem claro, há sugestões de que citocinas secretadas por megacariócitos neoplásicos causem a fibrose medular, porque estas citocinas produzidas pelos megacariócitos estimulam o crescimento e a síntese de colágeno pelos fibroblastos. As possíveis citocinas são o *Transforming Growth Factor β* (TGF β), *Platelet-Derived Growth Factor* (PDGF) e *Platelet Factor 4* (PF 4). Além disso, o TGF β tem se mostrado um potente estimulante para a β síntese de colágeno e parece exercer o principal papel na patogênese da mielofibrose (12).

Castro-Malaspina e cols., em 1981, mostraram o efeito estimulante do PDGF causando proliferação distinta dos fibroblastos da medula óssea, em associação com aumento da síntese de colágeno, resultando em mielofibrose. Sunami e cols., em 1987, demonstraram a presença de RNAm do oncogene *c-sis*, que codifica a cadeia B do PDGF em todas as células leucêmicas megacarioblásticas de um menino de 11 meses, com LMA e SD (7). Entretanto, nos casos descritos por Miyauchi e cols., 1992; Schwab e cols, 1998; Rizzari e cols., 1999, não havia mielofibrose e apenas fibrose hepática. Com base nestas observações, Miyauchi e cols., em 1992, propuseram a seguinte hipótese para a fibrose hepática: os megacarioblastos na SMT proliferam no fígado durante o período fetal, e as citocinas, incluindo a TGF B, PDGF e PF 4, produzidas por eles, estimulariam o crescimento e produção de colágeno pelos fibroblastos, causando a fibrose hepática, como ocorre na LNLA-M7, na qual as células leucêmicas crescem na medula óssea.

Outra característica específica da SMT, diferente da LNLA, é a regressão espontânea. Se os blastos anormais na SMT originam-se no fígado fetal, a transição do local de hematopoese do fígado para a medula óssea, após o nascimento, poderia influenciar a proliferação

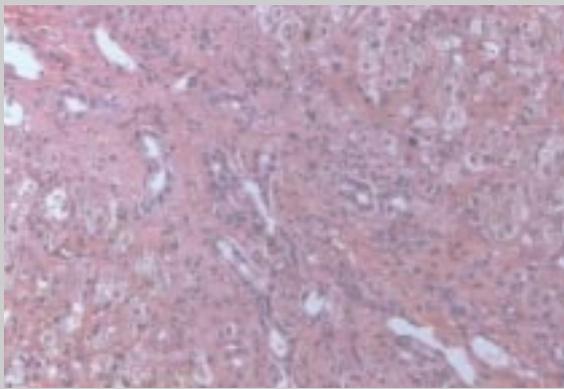


Figura 1 – Tecido hepático com hepatócitos alterados por colatoestase intensa e fibrose comprometendo espaço-porta e sinusóides. Moderada proliferação de ductos biliares. (H&E, X100).

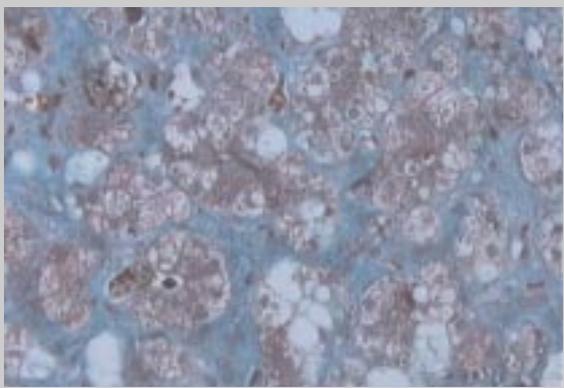


Figura 2 – Coloração tricrômica demonstrando deposição sinusoidal, peri-hepatocítica, de colágeno em moderada intensidade. (Tricrômico de Gomori, X400).

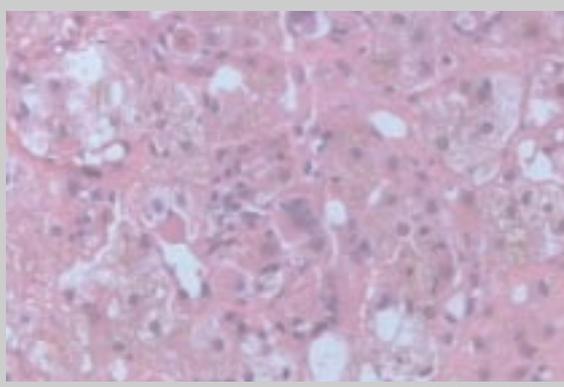


Figura 3 – Agregado intrasinusoidal de células hematopoiéticas imaturas. (H&E, X200).

destas células e até mesmo causar sua regressão (12). Como no caso relatado por Rizzari e cols. em 1999, de um recém-nato com SD e SMT com fibrose hepática, um curto ciclo de quimioterapia pode ser efetivo quando há envolvimento hepático, uma vez que contribui para a destruição mais precoce do clone leucêmico no fígado, impedindo a progressão da lesão hepática.

Transient myeloproliferative disorder associated with trisomy 21 and liver fibrosis

Anna L. Sant'Anna, Adelina E. Lehmkuhl, Carmem M.C.M. Fiori, Mitsuru Miyaki, Mara A.D. Pianovski, Sérgio O. Ioshii

Abstract

Neonates with Down's Syndrome (DS) occasionally show an excess of blast cells in their peripheral blood and bone marrow. The leukocyte counts are high and just the evolution can discriminate the diagnosis of Transient Myeloproliferative Disorder (TMD) from acute myelogenous leukemia (AML). In contrast to AML, complete spontaneous recovery takes place within 4 - 8 weeks. Liver dysfunction and fibrosis have a major prognostic impact.

The aim of this work is to relate the case of a child with TMD, DS and hepatic fibrosis.

A male infant with characteristic findings of DS, hepatosplenomegaly and cardiac murmur was examined. The white blood cell count was 95,000/mm³, 19% blast cells, platelets 170,000/mm³, total bilirubin 35.86 mg/dL, AST 184 UI and ALT 122 UI. The echocardiogram showed total atrial-ventricular septal defect, pulmonary hypertension and patent ductus arteriosus. The serology proved to be negative and a hepatic biopsy showed cholestasis, sinusoidal and portal fibrosis and immature myeloid elements. The leukocyte count diminished, the platelet count remained low and the liver function worsened. The patient received anti-neoplastic treatment with daunorubicin and cytarabine on the 50th day of life. He later developed pneumonia and renal failure and died on the 61st day.

The natural history of TMD raises intriguing questions regarding its origin, clinical course and the subsequent development of leukemia. Liver fibrosis may have a major prognostic impact. It has been reported that 6 out of 8 cases of TMD with hepatic dysfunction died, and liver fibrosis associated with extramedullary hematopoiesis was found in 4 cases. The hypothesis is that liver fibrosis could be caused by cytokines produced by the megakaryocytes in the liver.

Rev. bras. hematol. hemoter., 2002, 24(1): 45-49

Keywords: *Transient myeloproliferative disorder, Down's Syndrome, infantile liver fibrosis*

Referências Bibliográficas

1. Schwartz CL, Cohen HJ. *Myeloproliferative and Myelodysplastic Syndromes* in Pizzo PA. - Poplack DG, **Principles and Practice of Pediatric Oncology**, 3th ed. New York 1997.
2. Robison LL, Nesbit ME, Sather HN, et al. *Down Syndrome and Acute Leukemia in Children: A 10-year Retrospective Survey from Childrens Cancer Study Group.* **J Pediatr** 1984; 105:235.
3. Kalousek DK, Chan KW. *Transient Myeloproliferative Disorder in Chromosomally Normal Newborn Infant.* **Med Pediatr Oncol** 1987; 15:38-41.
4. Barnett PLJ, Clark ACL, Garson OM. *Acute Nonlymphocytic Leukemia After Transient Myeloproliferative Disorder in a Patient with Down Syndrome.* **Med Pediatr Oncol** 1990; 18:347-53.
5. Kurahashi H, Hara J, Yumura-Yagi K, et al. *Monoclonal Nature of Transient Abnormal Myelopoiesis in Down's Syndrome.* **Blood** 1991; 77: 1161-3.
6. Schwab M, Niemeyer C, Schwarzer U. *Down Syndrome, Transient Myeloproliferative Disorder, and Infantile Liver Fibrosis.* **Med Pediatr Oncol** 1998; 31:159-165.
7. Rizzari C, Malberti R, Dell'Orto M, et al. *Transient Myeloproliferative Disorder Associated With Trisomy 21: Is a Short Course of Chemotherapy Indicated in Patients With Liver Impairment and Severe Clinical Problems?* **Med Pediatr Oncol** 1999; 32:453-4.
8. Lange BJ, Kobrinsky N, Barnard DR, et al. *Distinctive Demography, Biology, and Outcome of Acute Myeloid Leukemia and Myelodysplastic Syndrome in Children with Down Syndrome: Children's Cancer Group Studies 2861 and 2891.* **Blood** 1998; 91:608-15.
9. Golub TR, Weinstein HJ, Grier HE. *Acute Myelogenous Leukemia* in Pizzo P.A. - Poplack D.G., **Principles and Practice of Pediatric Oncology**, 3th ed. New York 1997.
10. Homans AC, Verissimo AM, Vlachá V. *Transient Abnormal Myelopoiesis of Infancy Associated with Trisomy 21.* **Am J Pediatr Hematol Oncol** 1993; 15:392-9.
11. Zubizarreta P, Muriel FS, Barbieri MAF. *Transient Myeloproliferative Disorder Associated with Trisomy 21, a Wide Range Syndrome: Report of Two Cases with Trisomy Mosaicism.* **Med Pediatr Oncol** 1995; 25:60-4.
12. Miyauchi J, Ito Y, Kawano T, et al. *Unusual Diffuse Liver Fibrosis Accompanying Transient Myeloproliferative Disorder in Down's Syndrome: A Report of Four Autopsy Cases and Proposal of a Hypothesis.* **Blood** 1992; 80:1521-7.

Recebido : 13/07/01

Aceito : 09/02/02