

A Leucemia Mieloide Aguda Poderia ter se Apresentado Ainda Pior? “Causa Incomum de Trombose Multiarterial Concomitante”

Could Acute Myeloid Leukemia Have Presented Even Worse? “Uncommon Cause of Concurrently Multivessel Thrombosis”

Kutluhan Eren Hazir,¹ Ersin Cagri Simsek,¹ Esra Baldan,² Hakan Gökalp Uzun,¹ Hale Bulbul,³ Bengisu Yarci,⁴ Elif Busra Ozcan²

Izmir Tepecik Training and Research Hospital – Cardiology,¹ Izmir – Turquia

Izmir Tepecik Training and Research Hospital – Internal Medicine,² Izmir – Turquia

Izmir Tepecik Training and Research Hospital – Hematology,³ Izmir – Turquia

Izmir Bozyaka Training and Research Hospital – Neurology,⁴ Izmir – Turquia

Resumo

A leucemia promielocítica aguda (LPA) é um subgrupo da leucemia mieloide aguda (LMA). Embora se saiba que as complicações hemorrágicas são comuns, as complicações trombóticas não são tão raras quanto se pensa. No entanto, infarto do miocárdio e incidência de acidente vascular cerebral isquêmico são muito raros durante a LMA. Aqui, apresentamos o caso surpreendente de LPA diagnosticada com pancitopenia em sua apresentação com infarto agudo do miocárdio e acidente vascular cerebral isquêmico.

Introdução

A leucemia promielocítica aguda (LPA ou LMA-M3) é um subgrupo de leucemia mieloide com um curso clínico e fisiopatologia diferente de outras formas de leucemia mieloide aguda (LMA).¹ É bem conhecido que a coagulação intravascular disseminada (CID) e a leucocitose que se desenvolvem durante a LMA podem causar hipercoagulopatia.² Sabe-se também que a frequência de eventos cardiovasculares aumenta durante as doenças malignas; no entanto, infarto do miocárdio (IM) e acidente vascular cerebral isquêmico são muito raros no curso da LMA.³

Relato de Caso

Paciente do sexo masculino, 49 anos, com história médica de hipertensão e doença arterial coronariana, deu entrada no pronto-socorro com quadro de angina. Dois anos antes da admissão, foi realizado implante de Stent na descendente anterior esquerda (DAE), circunflexa (Cx) e artéria coronária direita (CD) devido à síndrome coronariana aguda. Desde

Palavras-chave

Leucemia Promielocítica Aguda; Infarto do Miocárdio; Infarto Cerebral

Correspondência: Kutluhan Eren Hazir •

Izmir Tepecik Training and Research Hospital – Cardiology – Güney mah

Tepecik Eah Konak Izmir Konak 35180 – Turquia

E-mail: kutluhanerenhazir@gmail.com

Artigo recebido em 30/11/2022, revisado em 11/04/2023,

aceito em 17/05/2023

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20220808>

então, o paciente faz uso de ácido acetilsalicílico 100 mg uma vez ao dia, perindopril 5 mg e nebivolol 5 mg uma vez ao dia para hipertensão, que estava bem controlada no momento da admissão. O paciente foi encaminhado ao laboratório de cateterismo cardíaco após constatação de supradesnívelamento do segmento ST nas derivações anteriores ao eletrocardiograma (Figura 1). Uma coronariografia de emergência revelou oclusões totais nas três principais artérias coronárias (Figura 2). Os stents DAE, OM1 e CD foram feitos com sucesso com stent farmacológico (SF) 3,02x24mm, SF 2,75x31mm e SF 2,75x16mm. O fluxo TIMI 3 foi fornecido em todos os 3 vasos. Após revascularização ad hoc de 3 vasos com sucesso (Figura 3), o paciente iniciou ácido acetilsalicílico 100 mg, clopidogrel 75 mg, atorvastatina 80 mg, metoprolol 50 mg, ramipril 2,5 mg e pantoprazol 40 mg e foi acompanhado na unidade de terapia intensiva coronariana.

A ecocardiografia transtorácica revelou que a fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) era de 30%. Havia aneurismas e hipocinesia grave no ápice, hipocinesia grave na parede anterior e hipocinesia leve nas paredes inferior e lateral. Não foi observado trombo intracardíaco. Testes laboratoriais revelaram que a contagem de glóbulos brancos (CGB) era de 0,6 10⁹/L, a hemoglobina era de 6,5 g/dL, a contagem de plaquetas era de 61109/L, o dímero D era de 3 mg/L e o fibrinogênio (FIB) era de 2,69 g/L. O paciente apresentava pancitopenia nos exames de sangue realizados após revascularização de emergência sem hepatoesplenomegalia e linfadenopatia ao exame físico. Petéquias, púrpura e equimoses não foram observadas. A fim de determinar a etiologia subjacente da pancitopenia grave observada no hemograma completo do paciente, uma biópsia de medula óssea foi realizada. Os esfregaços do aspirado e da biópsia de medula óssea mostraram uma medula hiperclular com infiltração difusa de blastos finamente granulados cujos núcleos eram frequentemente bilobados com contorno dobrado (Figura 4). O tempo de protrombina (TP), tempo de tromboplastina parcial ativada (aPTT) e FIB estavam todos dentro da faixa normal.

O paciente relatou perda de visão no segundo dia de acompanhamento na unidade de terapia intensiva. Apenas hemianopsia homônima esquerda foi descoberta no exame neurológico como achado patológico. A imagem neurocraniana revelou um infarto subagudo nas regiões occipital direita e lobo temporal posteromedial direito compatível com a área de suprimento da artéria cerebral posterior (ACP) (Figura 5).

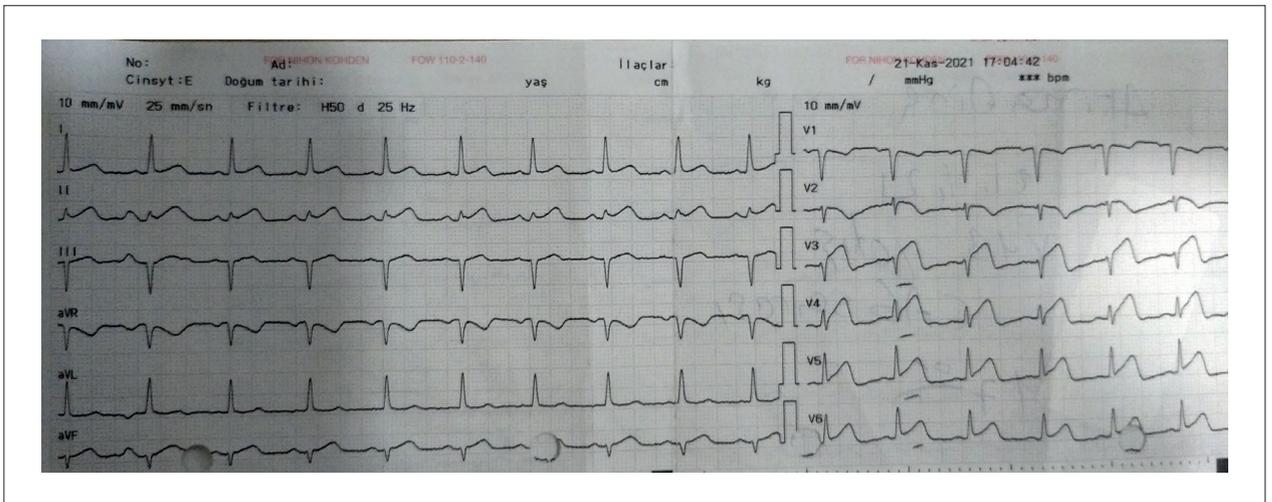


Figura 1 – Supradesnivelamento do segmento ST observado em D1, D2, V3, V4, V5, V6 no momento da admissão.

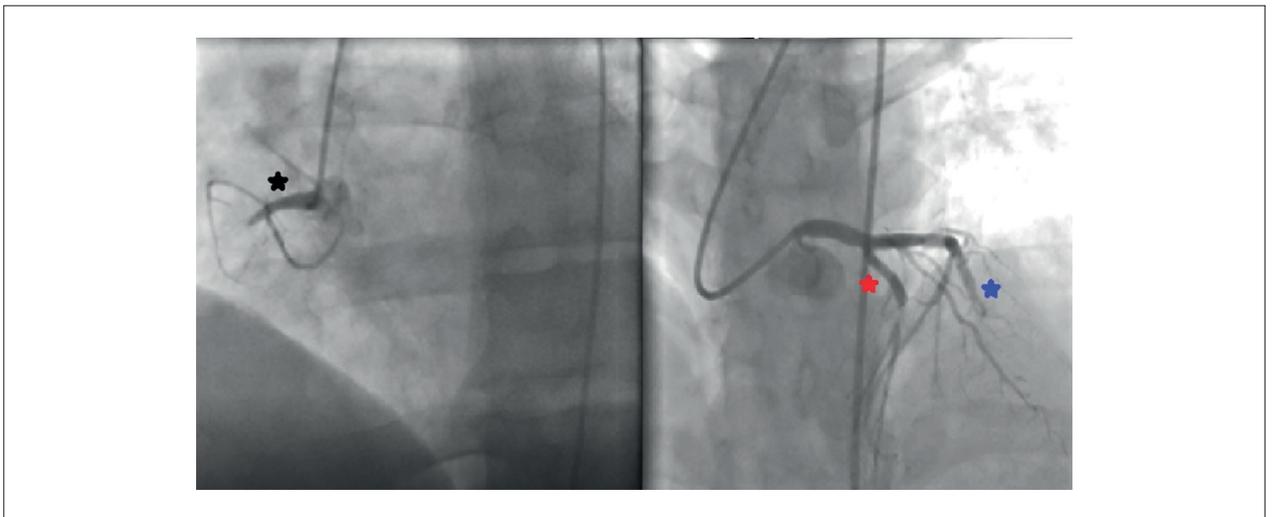


Figura 2 – A angiografia coronária mostra 100% de lesões trombosadas nas artérias artéria coronária direita, descendente anterior esquerda e circunflexa.

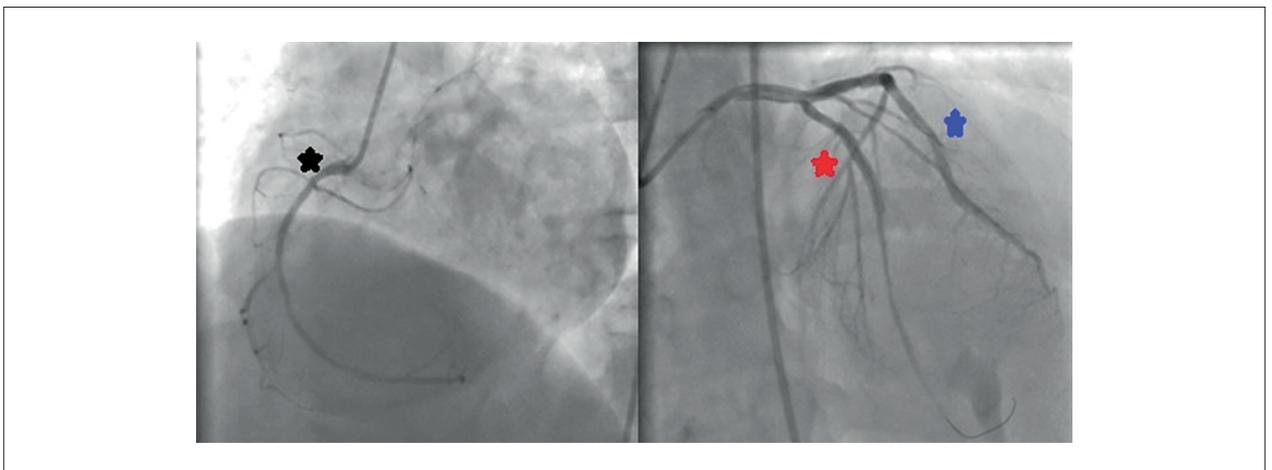


Figura 3 – Descendente anterior esquerda (DAE), circunflexa (Cx) e artéria coronária direita revascularizadas.

Relato de Caso

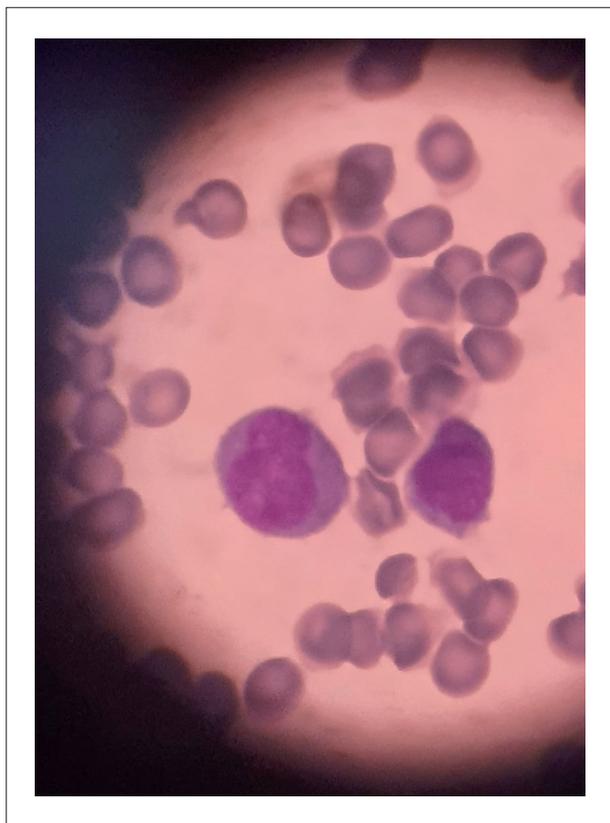


Figura 4 – Blastos finamente granulados com núcleos bilobados observados ao microscópio em esfregaços de aspirado de medula óssea.

A tomografia computadorizada de cabeça e pescoço com contraste revelou que as artérias carótidas comuns (ACC), carótidas internas (ACI) e carótidas externas (ACE) bilaterais eram normais. Não havia estenose significativa ou dilatação aneurismática.

A terapia antiplaquetária (ácido acetilsalicílico e clopidogrel) que o paciente vinha fazendo foi mantida. Em um exame mais aprofundado do paciente com múltiplos eventos trombóticos, o anticorpo antinuclear (ANA) e o painel de trombofilia hereditária foram negativos. A translocação cromossômica t(15;17) foi detectada. O estudo de citometria de fluxo do aspirado de medula óssea revelou 62% de blastos com CD117, CD33 e forte positividade para CD34 e imunofenótipo HLA-DR negativo. À luz desses achados clínicos, o paciente foi diagnosticado com a variante microgranular de (LPA).

Durante a preparação para a quimioterapia, o paciente apresentou colapso hemodinâmico súbito. Uma patologia cardíaca aguda não foi considerada porque não foram observadas alterações isquêmicas ativas no ECG. Devido à insuficiência respiratória e hipotensão, o paciente morreu em um curto período. A autópsia não pôde ser realizada no caso. A angiografia neurocraniana e da artéria pulmonar não pôde ser realizada devido aos esforços de ressuscitação cardiopulmonar. No entanto, a parada respiratória pode ter se desenvolvido devido à hemorragia pontina no paciente pancitopênico recebendo terapia antiplaquetária ou

uma embolia pulmonar recém-desenvolvida, além de eventos trombóticos coronarianos. Além disso, no paciente com FEVE baixa, a causa do colapso hemodinâmico súbito pode estar relacionada ao choque cardiogênico.

Discussão

Neste caso, apresentamos um caso recém-diagnosticado de LMA-variante microgranular com múltiplas trombozes catastróficas nas artérias coronárias e complicadas com acidente vascular cerebral no momento do diagnóstico.

A variante microgranular é responsável por cerca de 25% de todos os casos de LMA. A variante microgranular da LPA foi considerada em nosso paciente por causa dos blastos finamente granulados com núcleos bilobados na avaliação morfológica. Ao contrário da variante hipergranular, a positividade de CD34 é mais comum na variante microgranular. Da mesma forma, a forte positividade de CD34 em nosso caso apoiou o diagnóstico de LPA microgranular. O CD34 fraco/ausente é patognomônico para o diagnóstico de LPA. No entanto, em casos raros, a LPA pode apresentar um forte imunofenótipo positivo para CD34.⁴ Por outro lado, em casos de forte positividade para CD34, os subtipos de LMA não-LPA devem ser considerados no diagnóstico diferencial. Em nosso paciente com múltiplas trombozes catastróficas, CID não foi considerado como FIB, aPTT, TP e INR foram todos considerados normais. Foi diagnosticado por fenotipagem morfológica e imunológica. Embora as complicações hemorrágicas e relacionadas à infecção sejam encontradas principalmente (10-20%) no curso clínico da LPA, as complicações trombóticas devido à CID também podem ser raramente observadas.⁵⁻⁹ O número de estudos sobre a incidência de desenvolvimento de trombose no momento do diagnóstico antes da terapia de indução é muito limitado.⁷

O infarto agudo do miocárdio (IAM) durante a LMA não é frequentemente encontrado na prática clínica. O IAM ocorre mais comumente devido à trombose aguda, que, juntamente com a ruptura ou erosão das placas desenvolvidas por um fundo aterosclerótico, obstrui as artérias coronárias secundárias à trombogênese local e sistêmica.⁹ Além disso, condições que causam desequilíbrio na oferta e na demanda de oxigênio pelo miocárdio também podem causar IAM não obstrutivo.^{9,10} Doenças malignas também são conhecidas por causar um aumento na frequência de IAM devido a vasoespasmo, trombose, aterosclerose acelerada e dano endotelial relacionado à radiação.^{3,11} Um relato de caso afirmou que IAMSST inferior se desenvolveu em um paciente LPA com CID, e a síndrome coronariana aguda regrediu dramaticamente em um curto período de tempo com infusão de heparina.¹² Os autores consideraram que a etiologia da síndrome coronariana aguda do paciente foi devida à CID e não à ruptura da placa aterosclerótica.¹² Casos de IAM não trombótico secundário a hiperleucocitose e leucostase e IAM trombótico secundário a CID têm sido relatados na literatura.^{13,14} Curiosamente, neste caso que apresentamos, não houve hiperleucocitose, leucostase ou CID. Sabe-se também que, principalmente na LPA, os promielócitos leucêmicos podem aumentar a expressão do fator tecidual (FT) e do pró-coagulante do câncer (PC), levando à trombose.⁷ O desenvolvimento de trombose existente sem coagulopatia pode ser considerado secundário ao conteúdo pró-coagulante nos grânulos de promielócitos anormais.



Figura 5 – Infarto subagudo em occipital direito e lobo temporal posteromedial direito visto na tomografia computadorizada do paciente.

A coocorrência de doenças cerebrovasculares (DCV) com leucemia, que possuem fatores de risco semelhantes ao IAM, não é comum na comunidade. No entanto, um estudo mostrou que o risco de desenvolvimento de doença cerebrovascular é maior em pacientes com leucemia em comparação com a população normal. A taxa de mortalidade aumenta cinco vezes mais em pacientes com leucemia com desenvolvimento de DCV em comparação com pacientes com leucemia sem ela.^{15,16} As DCV isquêmicas são uma complicação extremamente rara na leucemia.¹⁵ Além disso, foi relatado um caso nos EUA em que um paciente apresentou trombose aguda de stent coronariano de extremidade inferior e tardia, que se pensava ser secundária a CID, e foi diagnosticado com LMA-M3 durante a hospitalização.¹⁴ Além disso, eventos tromboembólicos arteriais-venosos recorrentes com risco de vida (como trombose venosa profunda, embolia pulmonar, infarto esplênico, infarto renal, etc.) foram relatados em pacientes com LPA na literatura, principalmente durante a terapia de indução de quimioterapia.¹⁷

Xiao et al. relataram que CGB/dímero-D alta (>5) e FIB/dímero-D baixa (<5) poderiam ser preditores independentes para trombose em seu estudo em pacientes com LPA.¹⁸ No caso que apresentamos, a relação FIB/dímero-D foi baixa em correlação com este estudo (1,1), mas diferentemente, a relação CGB/dímero-D não foi alta (0,2). Essa diferença pode ser explicada pelo fato de nosso caso ser pancitopênico, enquanto pacientes com leucócitos muito altos foram incluídos no estudo de referência.

Pensamos que os múltiplos eventos trombóticos experimentados pelo paciente eram principalmente devidos à LMA causando coagulopatia secundária ao conteúdo pró-coagulante nos grânulos de promielócitos anormais. Ao mesmo tempo, aneurisma apical e hipocinesia grave no ápice também são possíveis na etiologia do AVC cardioembólico, apesar da ausência de trombo intracardíaco na ecocardiografia após IAM.

Neste relato de caso, apresentamos um paciente com IAM que desenvolveu *acidente vascular cerebral* durante o acompanhamento e foi diagnosticado com LMA-M3 com resultados catastróficos. Embora a LMA-M3 tenha o melhor prognóstico entre as leucemias mieloides, é óbvio que o prognóstico é prejudicado pela coexistência de IAM e acidente

vascular cerebral. Embora a CID e a leucostase sejam as culpadas na maioria dos casos de IAM relacionados à LMA relatados na literatura, esses quadros clínicos não estavam presentes em nosso caso. A LPA deve ser considerada no diagnóstico diferencial de trombose acompanhada de pancitopenia.

Nos casos que causam isquemia multiarterial, as doenças hematológicas devem ser incluídas na investigação etiológica. Possíveis patologias devem ser avaliadas por estudo de hemograma completo, dímero D e FIB. O diagnóstico da doença primária subjacente é importante para determinar o método de tratamento (como medicação antitrombótica, leucaférese ou intervenções arteriais percutâneas) e o prognóstico.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Hazir KE, Simsek EC; Obtenção de dados: Hazir KE, Baldan E, Uzun HG, Bulbul H, Yarci B; Análise e interpretação dos dados: Simsek EC, Uzun HG, Bulbul H; Redação do manuscrito: Hazir KE, Simsek EC, Baldan E, Yarci B, Ozcan EB; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Hazir KE, Simsek EC, Uzun HG, Bulbul H.

Potencial conflito de interesse

Não há conflito com o presente artigo.

Fontes de financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

Vinculação acadêmica

Não há vinculação deste estudo a programas de pós-graduação.

Aprovação ética e consentimento informado

Este artigo não contém estudos com humanos ou animais realizados por nenhum dos autores.

Referências

1. Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, Thiele J, Borowitz MJ, Le Beau MM, et al. The 2016 Revision to the World Health Organization Classification of Myeloid Neoplasms and Acute Leukemia. *Blood*. 2016;127(20):2391-405. doi: 10.1182/blood-2016-03-643544.
2. Mantha S, Tallman MS, Soff GA. What's New in the Pathogenesis of the Coagulopathy in Acute Promyelocytic Leukemia? *Curr Opin Hematol*. 2016;23(2):121-6. doi: 10.1097/MOH.0000000000000221.
3. Sayin BY, Oto MA. Acute Coronary Syndrome in Cancer Patients. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2018;18(5):361-372. doi: 10.1007/s40256-018-0286-z.
4. Nargund AR, Patil GV, Raghuram CP, Venkataswamy E. CD34 Positive-Microgranular Variant of Acute Promyelocytic Leukemia in a Child. *Indian J Pathol Microbiol*. 2012;55(4):574-7. doi: 10.4103/0377-4929.107828.
5. Ziegler S, Sperr WR, Knöbl P, Lehr S, Weltermann A, Jäger U, et al. Symptomatic Venous Thromboembolism in Acute Leukemia. Incidence, Risk Factors, and Impact on Prognosis. *Thromb Res*. 2005;115(1-2):59-64. doi: 10.1016/j.thromres.2004.07.016.
6. De Stefano V, Sorà F, Rossi E, Chiusolo P, Laurenti L, Fianchi L, et al. The Risk of Thrombosis in Patients with Acute Leukemia: Occurrence of Thrombosis at Diagnosis and During Treatment. *J Thromb Haemost*. 2005;3(9):1985-92. doi: 10.1111/j.1538-7836.2005.01467.x.
7. Rashidi A, Silverberg ML, Conkling PR, Fisher SI. Thrombosis in Acute Promyelocytic Leukemia. *Thromb Res*. 2013;131(4):281-9. doi: 10.1016/j.thromres.2012.11.024.
8. Sanz MA, Montesinos P. Open Issues on Bleeding and Thrombosis in Acute Promyelocytic Leukemia. *Thromb Res*. 2010;125(Suppl 2):S51-4. doi: 10.1016/S0049-3848(10)70013-X.
9. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Chaitman BR, Bax JJ, Morrow DA, et al. Fourth Universal Definition of Myocardial Infarction (2018). *Eur Heart J*. 2019;40(3):237-69. doi: 10.1093/eurheartj/ehy462.
10. Collet JP, Thiele H, Barbato E, Barthélémy O, Bauersachs J, Bhatt DL, et al. 2020 ESC Guidelines for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation. *Eur Heart J*. 2021;42(14):1289-367. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa575.
11. Costa IBSDS, Andrade FTA, Carter D, Seleme VB, Costa MS, Campos CM, et al. Challenges and Management of Acute Coronary Syndrome in Cancer Patients. *Front Cardiovasc Med*. 2021;8:590016. doi: 10.3389/fcvm.2021.590016.
12. Özkurt ZN, Aypar E, Sarifakiogullari S, Taçoy G, Özdag M, Kahraman S, et al. Acute Myocardial Infarction as a Finding of Acute Promyelocytic Leukemia-Related Coagulation Disorder. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2015;26(8):949-52. doi: 10.1097/MBC.0000000000000331.
13. Chang H, Lin TL, Ho WJ, Hsu LA. Acute Myeloid Leukemia Associated with Acute Myocardial Infarction and Dural Sinus Thrombosis: The Possible Role of Leukemia-Related Hyperhomocysteinemia. *J Chin Med Assoc*. 2008;71(8):416-20. doi: 10.1016/S1726-4901(08)70093-5.
14. Chavez MA, Heidari B, Thacker S, Samuel LL, Ogbonna M. Acute Promyelocytic Leukemia Presenting as Bilateral Acute Limb Ischemia and ST Elevation Myocardial Infarction: A Case Report. *Cureus*. 2020;12(6):e8495. doi: 10.7759/cureus.8495.
15. Dardiotis E, Aloizou AM, Markoula S, Siokas V, Tsarouhas K, Tzanakakis G, et al. Cancer-Associated Stroke: Pathophysiology, Detection and Management (Review). *Int J Oncol*. 2019;54(3):779-96. doi: 10.3892/ijo.2019.4669.
16. Wei YC, Chen KF, Wu CL, Lee TW, Liu CH, Shyu YC, et al. Stroke Rate Increases Around the Time of Cancer Diagnosis. *Front Neurol*. 2019;10:579. doi: 10.3389/fneur.2019.00579.
17. MacDougall K, Chukkalore D, Rehan M, Kashi M, Bershadskiy A. Acute Promyelocytic Leukemia Presenting as Recurrent Venous and Arterial Thrombotic Events: A Case Report and Review of the Literature. *J Community Hosp Intern Med Perspect*. 2021;11(6):832-8. doi: 10.1080/20009666.2021.1973657.
18. Xiao M, Zhou P, Liu Y, Wei S, Li D, Li W, et al. Predictive Factors for Differentiating Thrombohemorrhagic Disorders in High-Risk Acute Promyelocytic Leukemia. *Thromb Res*. 2022;210:33-41. doi: 10.1016/j.thromres.2021.12.020.

