

Relato de Caso / Case Report

Leucemia mielomonocítica juvenil: relato de caso

Juvenile myelomonocytic leukaemia: case report

Mariela G. Farias¹

Natália P. Lucena²

Suzane D. Bó¹

Christina M. Bittar³

Cláudio G. Castro Júnior⁴

Lauro J. Gregianin⁴

Algemir L. Brunetto⁵

A leucemia mielomonocítica juvenil (LMMJ) é uma doença rara, que representa de 2% a 3% de todas as leucemias pediátricas. É uma doença clonal de células da linhagem mieloide, que apresenta características de mieloproliferação e de displasia. Os sinais e os sintomas são resultantes da infiltração de células monocíticas malignas em órgãos não hematopoéticos. Os sintomas mais comuns são febre, tosse, infecção, fraqueza, palidez, linfadenopatia, hepatoesplenomegalia, lesões cutâneas e manifestações hemorrágicas. Como a LMMJ exibe um curso clínico muito agressivo e responde pobremente à quimioterapia, o transplante de células-tronco hematopoéticas é a única modalidade terapêutica curativa. Neste estudo, relatamos o caso de um paciente do sexo masculino, com um ano e dez meses de idade, que compareceu na emergência do Hospital de Clínicas de Porto Alegre por apresentar febre, com diagnóstico prévio de mononucleose feito em outra Instituição. A apresentação clínica, em conjunto com os achados laboratoriais, permitiu o diagnóstico correto. O paciente foi tratado com quimioterapia e submetido a transplante de células-tronco hematopoéticas. *Rev. Bras. Hematol. Hemoter.* 2010;32(2):173-176.

Palavras-chave: Leucemia mielomonocítica juvenil; imunofenotipagem; diagnóstico; tratamento.

Introdução

A leucemia mielomonocítica juvenil (LMMJ) é uma doença rara que compreende de 2% a 3% de todas as leucemias pediátricas.¹ Acomete lactentes e crianças menores de 2 anos de idade. Os sinais são resultantes da infiltração de células monocíticas malignas em órgãos não hematopoéticos, tais como pulmões e intestino. Os sintomas mais comuns são febre, tosse, infecção, palidez, linfadenopatia, hepatoesplenomegalia, lesões cutâneas e manifestações hemorrágicas.^{2,3,4}

Segundo a atual classificação da Organização Mundial da Saúde (OMS), a LMMJ enquadra-se no grupo de neoplasias mieloproliferativas/SMDs (síndromes mielodisplásicas),⁵ e caracteriza-se pela superprodução monoclonal de células da linhagem mieloide.⁶ O sangue periférico (SP) mostra anemia, leucocitose, monocitose absoluta com formas imaturas e displásicas.⁷ Além disso, há a presença de precursores mieloides, eritroblastos, 10% a 15% de blastos, trombocitopenia e hemoglobina fetal (HbF) elevada. A medula óssea (MO) apresenta hiperplasia mieloide com poucos megacariócitos.^{8,9,10} Como diagnóstico diferencial dessa

¹ Farmacêutica bioquímica. Unidade de Hematologia do Serviço de Patologia Clínica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA) – Porto Alegre-RS.

² Biomédica. Laboratórios Weimnan - Porto Alegre-RS.

³ Médica hematologista. Unidade de Hematologia do Serviço de Patologia Clínica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA) – Porto Alegre-RS.

⁴ Médico oncologista pediátrico. Serviço de Oncologia Pediátrica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA) – Porto Alegre-RS.

⁵ Médico oncologista pediátrico. Chefe do Serviço de Oncologia Pediátrica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA) – Porto Alegre-RS.

Correspondência: Mariela Granero Farias

Unidade de Hematologia, Serviço de Patologia Clínica – Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

Rua Ramiro Barcelos, 2350

90035-903 – Porto Alegre-RS – Brasil

Tel.: (55 51) 3359-8674

E-mail: mg.farias@yahoo.com.br

Doi: 10.1590/S1516-84842010005000041

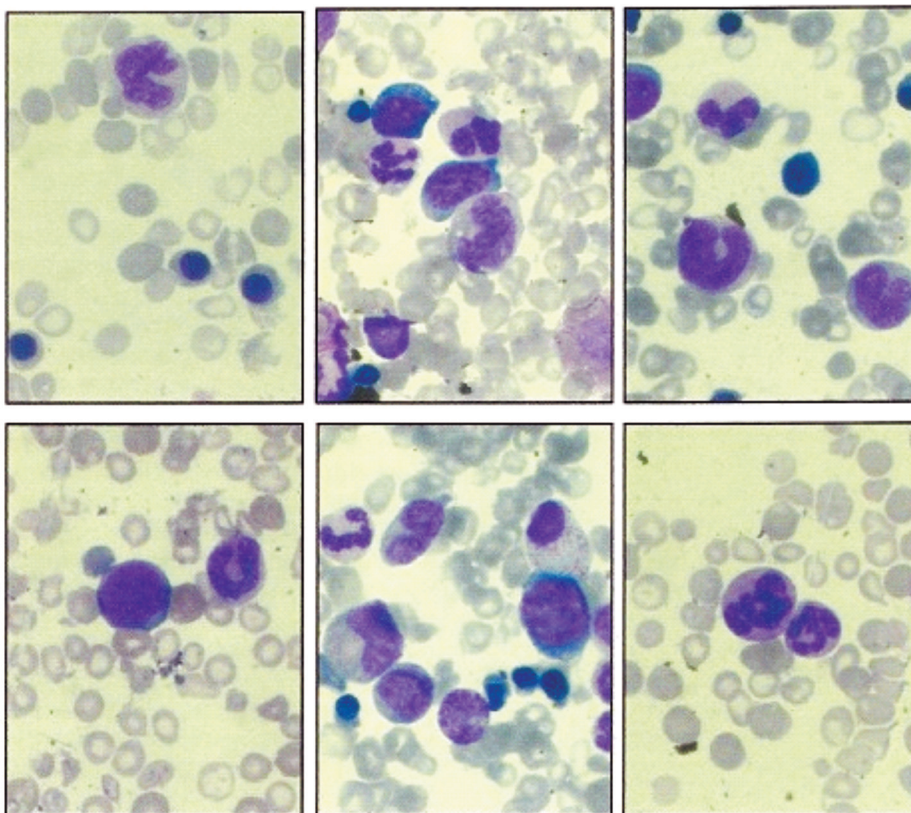


Figura 1. Distensão de medula óssea, corada com May-Grünwald-Giemsa (X1000), mostrando hiper celularidade e hiperplasia dos setores granulocítico e eritróide. Granulócitos gigantes, hipersegmentados, pseudo Pelger-Hüet, monocitose e moderado aumento de blastos.

patologia, há a leucemia mieloide crônica, a mononucleose infecciosa e a síndrome hemofagocítica.

A patogênese da LMMJ surge da desregulação do sinal de transdução da via RAS e resulta numa contínua ativação do receptor do GM-CSF, o que explica sua hipersensibilidade *in vitro*. Isso ocorre em virtude de mutações de ativação do gene RAS, mutações somáticas no gene PTPN,¹¹ ou de perda de heterozigose no gene NF1, ficando todos os genes citados posicionados nos granulócitos e monócitos.^{1,2,11} Um terço dos pacientes apresenta mutações no gene PTPN.¹¹ Há também incidência das mutações nos genes RAS e NF1 de 15% a 20%.^{10,12} A LMMJ é frequentemente associada com monossomia do cromossomo 7, cuja presença é um fator de mau prognóstico e indicativo de transplante de células-tronco hematopoéticas.^{10,13}

Este trabalho objetiva descrever um caso de LMMJ, enfatizando as características laboratoriais, os critérios diagnósticos e o tratamento dessa rara doença hematopoética da infância.

Relato do Caso

Em agosto de 2007, um paciente do sexo masculino, com um ano e dez meses de idade, compareceu à emergência do Hospital de Clínicas de Porto Alegre por apresentar febre,

já com três semanas de evolução. Sua mãe havia percebido não só uma palidez cutânea, mas também aumento dos linfonodos cervicais. O paciente, já avaliado em outra Instituição, havia recebido o diagnóstico de mononucleose. No exame clínico, ele se mostrou ativo, hidratado, com palidez cutânea, rash cutâneo facial e adenomegalias cervicais. Pela palpção abdominal, evidenciou-se que o fígado estava 4 cm abaixo do rebordo costal direito e o baço seis centímetros abaixo do esquerdo. O hemograma mostrou Hb 5,6g/dL, Ht 21,0%; leucócitos totais: $48,6 \times 10^9/L$; neutrófilos: 45%; eosinófilos: 1%; basófilos: 3%; linfócitos: 27%; monócitos: 15%; metamielócitos: 6%; e blastos: 3%; plaquetas: $60 \times 10^9/L$ e 138 eritroblastos; além de policromatofilia e presença de macroplaquetas. A eletroforese de hemoglobina, em pH alcalino, revelou 53,8% de HbF. O aspirado de medula óssea apresentou hiper celularidade e hiperplasia dos setores granulocítico e eritróide; alterações nos granulócitos, tais como elementos gigantes, hipersegmentados, pseudo-anomalia de Pelger-Hüet; monocitose e moderado aumento de blastos (14%) (Figura 1).

O estudo imunofenotípico revelou 10% de células mieloides imaturas (CD117, CD34), 47% de granulócitos diferenciados (mieloperoxidase, CD13, CD15, CD33), sem expressão de CD10 e 9% de células monocíticas maduras (CD14) (Figura 2). A citogenética, identificou cariótipo mas-

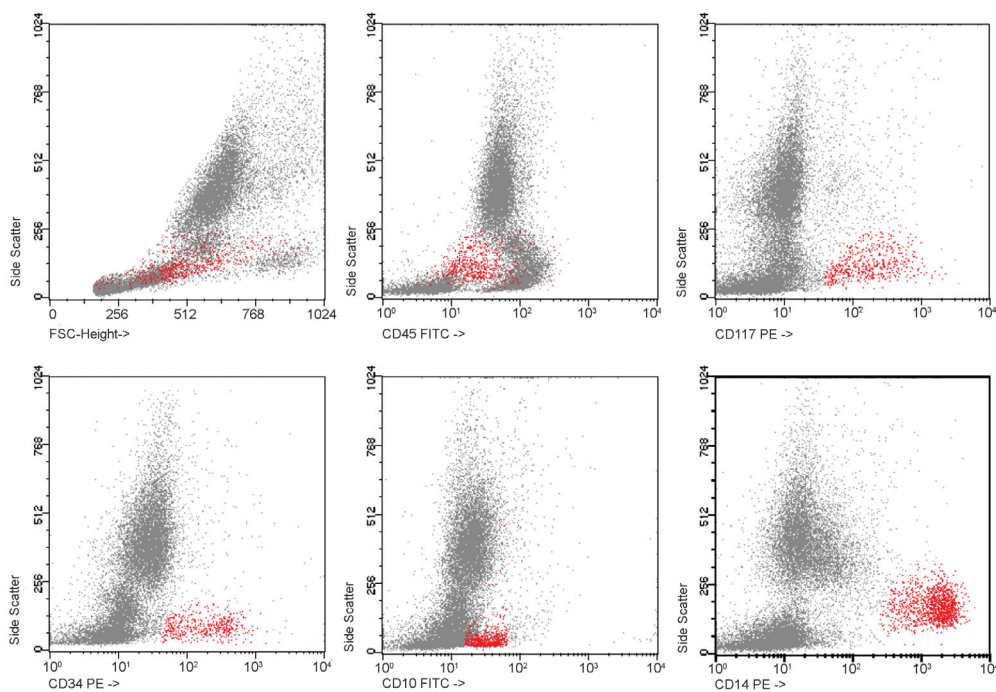


Figura 2. Resultados de dados adquiridos em citômetro de fluxo FACSCalibur (Becton Dickinson-BD), usando o programa CellQuest (BD). Adquiridos 20000 eventos

culino normal. O rearranjo BCR-ABL foi negativo na MO e no SP, em avaliação por PCR.

Ao ser estabelecido o diagnóstico de LMMJ, iniciou-se a busca de um doador para a realização de um transplante de células progenitoras hematopoéticas. Como o paciente estava sintomático e o tempo de espera para o transplante seria longo, foi prescrito o seguinte tratamento quimioterápico: citarabina 100 mg/m²/dia (d1-6), etoposídeo 100 mg/m² (d1-4), vincristina 1,5 mg/m² (d8) e isotretinoína via oral 100 mg/m² (d9-21).¹⁴

Houve melhora dos sintomas clínicos após o primeiro curso de quimioterapia (QT) e melhora das contagens de plaquetas. Entre agosto/07 e fevereiro/08 o paciente recebeu oito cursos de QT. Em abril/08 foi submetido a transplante de células-tronco hematopoéticas, utilizando como condicionamento o esquema com bussulfano, melfalano e ciclofosfamida; imunossupressão com ciclosporina, metilprednisolona e timoglobulina. A fonte de células-tronco foi uma unidade de sangue de cordão umbilical não aparentado, que apresentava compatibilidade HLA 4x6. A quantidade total de células CD34+ infundidas foi de 16x10⁷/kg. Observou-se *engraftment* dos neutrófilos nos d+18 (>0,5x10⁹/L) e d+20 (>1x10⁹/L). No d+24, o paciente iniciou com quadro de febre e diarreia. Houve progressão com os antibióticos, no entanto, no d+28 o paciente desenvolveu um choque séptico sendo necessária sua transferência para UTI. Ele desenvolveu um quadro de síndrome de angústia respiratória, não sendo identificado o agente infeccioso. Veio a falecer no d+53 do pós-transplante.

Discussão

O caso aqui descrito preenche os critérios diagnósticos segundo o International Juvenile Myelomonocytic Leukemia Working Group: presença de blastos na MO inferior a 20%, HbF elevada para a idade, leucometria >10x10⁹/L, monócitos >1x10⁹/L, células precursoras mielóides no SP, ausência de cromossomo Ph e do rearranjo BCR-ABL. A apresentação clínica em conjunto com os achados laboratoriais, incluindo a eletroforese de hemoglobina, permitem o diagnóstico correto.³

Os critérios utilizados pela classificação da OMS para LMMJ seguem as diretrizes estabelecidas pelo International JMML Working Group. Esta entidade incorpora as leucemias da infância anteriormente classificadas como leucemia mielomonocítica crônica (CMML), leucemia mielóide crônica juvenil e a síndrome infantil da monossomia do 7, pois suas semelhanças clínicas e biológicas sugerem tratar-se da mesma doença.⁵

Como a medula apresenta-se com contagem de blastos inferior a 25% e esta é uma doença rara, o atraso diagnóstico, ou mesmo um diagnóstico incorreto, pode ocorrer. O perfil imunofenotípico, embora não seja critério maior de diagnóstico, tem utilidade na identificação dos diversos estágios da diferenciação monocítica.¹⁵ O profissional que realiza o exame deve estar atento para as informações clínicas e laboratoriais do paciente e ter em mente tal diagnóstico diferencial.

A elevação de HbF pode ser resultante tanto de uma eritropoese defeituosa quanto do aumento da população de

suas células produtoras (células F). Altas concentrações de HbF tendem a se correlacionar com esplenomegalia e/ou hepatomegalia.^{16,17}

A LMMJ apresenta um curso clínico muito agressivo com sobrevida média de 12 meses pós-diagnóstico.¹ A progressão para uma crise blástica é infrequente. A maioria das crianças evolui para óbito em decorrência de insuficiência respiratória progressiva e também da falência de múltiplos órgãos.^{2,9} A LMMJ responde pobremente à quimioterapia, independente do esquema. Atualmente, o transplante de células-tronco hematopoéticas é a modalidade terapêutica curativa de escolha.⁹

É importante que a LMMJ seja sempre lembrada como um diagnóstico diferencial, particularmente nos pacientes com menos de cinco anos de idade. Como a LMMJ não apresenta aumento expressivo do número de blastos no diagnóstico, pode ser confundida com outras doenças hematológicas.

Com base nos resultados acima descritos, foi possível fazer o diagnóstico de LMMJ. Em virtude do mau prognóstico dessa patologia e da má resposta à terapia, o paciente foi submetido ao TMO. Infelizmente, este evoluiu para infecção grave e óbito, mas a descrição do caso permitiu enfatizar os critérios clínicos e laboratoriais e as alternativas terapêuticas recomendáveis para pacientes com LMMJ.

Abstract

Juvenile myelomonocytic leukemia (JMML) is a rare hematopoietic malignancy, which accounts for 2 to 3% of all pediatric leukemia. JMML is a myeloproliferative disorder characterized by monoclonal overproduction of myeloid cells. The signs and symptoms are a result of the infiltration of monocytic cells into non-hematopoietic organs; the most common symptoms are fever, cough, infection, weakness, pallor, lymphadenopathy, hepatosplenomegaly, skin lesions and bleeding. JMML runs an aggressive clinical course and responds poorly to chemotherapy. Hematopoietic stem cell transplantation is the only curative treatment. We describe the case of a 22-month-old male child, who appeared in the emergency room of Hospital de Clínicas de Porto Alegre because of fever and with a previous diagnosis of mononucleosis made at another Institution. The clinical presentation together with laboratory findings allowed the correct diagnosis. The patient was treated with chemotherapy and underwent hematopoietic stem cell transplantation. Rev. Bras. Hematol. Hemoter. 2010;32(2):173-176.

Key words: Juvenile myelomonocytic leukemia; immunophenotyping; diagnosis; therapeutics .

Referências Bibliográficas

- Siddiqui EU, Hanif S. Juvenile myelomonocytic leukaemia. Pak J Med Sci. 2008;24(1):175-7.
- Emanuel PD, Snyder RC, Wiley T, et al. Inhibition of juvenile myelomonocytic leukemia cell growth in vitro by farnesyltransferase inhibitors. Blood. 2000;95(2):639-45.
- Koike K, Matsuda K. Recent advances in the pathogenesis and management of juvenile myelomonocytic leukaemia. Br J Haematol. 2008;141(5):567-75.
- Matthes-Martin S, Mann G, Peters C, Lion T, Fritsch G, Haas OA, et al. Allogeneic bone marrow transplantation for juvenile myelomonocytic leukemia: a single centre experience and review of the literature. Bone Marrow Transplant. 2000;26(4):377-82.
- Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al. eds. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Lyon, France: IARC; 2008.
- Cooper LJ, Shannon KM, Loken MR, Weaver M, Stephens K, Sievers EL. Evidence that juvenile myelomonocytic leukemia can arise from a pluripotential stem cell. Blood. 2000;96(6):2310-3.
- Lopes LF, Lorand-Metze I, Mendes WL, et al. Síndrome mielodisplásica na infância. Rev Bras Hematol Hemoter. 2006;28(3):226-37.
- Aricò M, Biondi A, Pui CH. Juvenile myelomonocytic leukemia. Blood. 1997;90(2):479-485.
- Flotho C, Kratz CP, Niemeyer CM. How a rare pediatric neoplasia can give important insights into biological concepts: a perspective on juvenile myelomonocytic leukemia. Haematologica. 2007;92(11):1441-6.
- Tefferi A, Gilliland DG. Oncogenes in myeloproliferative disorders. Cell Cycle. 2007;6(5):550-66.
- de Vries AC, Stam RW, Schneider P, Niemeyer C, et al. Role of mutation independent constitutive activation of FLT3 in juvenile myelomonocytic leukemia. Haematologica. 2007;92(11):1557-60.
- Matsuda K, Shimada A, Yoshida N, Ogawa A, Watanabe A, Yajima S, et al. Spontaneous improvement of hematologic abnormalities in patients having juvenile myelomonocytic leukemia with specific RAS mutations. Blood. 2007;109(12):5477-80.
- Manabe A, Okamura J, Yumura-Yagi K, Akiyama Y, Sako M, Uchiyama H, et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for 27 children with juvenile myelomonocytic leukemia diagnosed based on the criteria of the International JMML Working Group. Leukemia. 2002;16(4):645-9.
- Kang HJ, Shin HY, Choi HS, Ahn HS. Novel regimen for the treatment of juvenile myelomonocytic leukemia (JMML). Leuk Res. 2004;28(2):167-70.
- Sun T. Flow cytometry and immunohistochemistry for hemato. Lippincott USA. 2008.
- Niemeyer CM, Aricò M, Basso G, Biondi A, Cantu Rajnoldi A, Creutzig U, et al. Chronic myelomonocytic leukemia in childhood: a retrospective analysis of 110 cases. European Working Group on Myelodysplastic Syndromes in Childhood (EWOG-MDS). Blood. 1997;89(10):3534-43.
- Mendek-Czajkowska E, Slomkowski M, Zdebska E, Mokras U, Sikorska A, Maryniak R, et al. Hemoglobin F in primary myelofibrosis and in myelodysplasia. Clin Lab Haem. 2003; 25 (5): 289-92.

Avaliação: Editor e dois revisores externos
Conflito de interesse: sem conflito de interesse

Recebido: 13/06/2009
Aceito após modificações: 21/09/2009