

FORMA POUCO HABITUAL DE APRESENTAÇÃO DE LEUCEMIA MONOCÍTICA AGUDA A PROPÓSITO DE UM CASO CLÍNICO QUE EVOLUIU COM ENDOCARDITE

GRAÇA COUTINHO, BERNARDINO PINHO, JOSÉ A. CARMO, ANTERO P. CARLOS

Serviço de Medicina III do Hospital de Santa Maria, Clínica Universitária de Medicina I, Centro de Hematologia e Imunologia da Universidade de Lisboa, I.N.I.C. Lisboa

RESUMO

Os AA descrevem um caso de Leucemia Monocítica aguda (LMA-M5), num jovem de 16 anos em que a apresentação inicial decorreu com quadro clínico de síndrome febril indeterminado, vegetações na válvula aórtica, bicitopenia e dismielopoiese.

SUMMARY

Unusual form of acute monocytic leukemia in a clinical case which was presented as endocarditis

The authors describe an acute monocytic leukemia (M5) developed in a 16-year-old boy with febril syndrome, aortic valve vegetations, bicytopenia and dismyelopoieses.

INTRODUÇÃO

Os critérios de diagnóstico de leucemia aguda (L.A.) estão actualmente bem estabelecidos, de acordo com a classificação do grupo FAB¹.

No entanto no caso que descrevemos num rapaz de 16 anos, o diagnóstico de L.A., só se tornou possível no decurso da doença. Previamente tinham sido efectuadas interativamente, três exames de medula óssea que nunca mostraram a presença de células blásticas. As alterações morfológicas encontradas, embora discretas, poderiam apontar para uma situação de dismielopoiese e subsequentemente para a suspeição de um quadro de preleucemia.

As manifestações clínicas que dominaram o quadro inicial da doença eram predominantemente de endocardite. De acordo com os critérios clássicos² o diagnóstico de endocardite infecciosa (E.I.) baseia-se nos seguintes achados: anemia, febre, aparecimento de sopros ou alterações dos pré-existentes, esplenomegalia, hemoculturas positivas e fenómenos embólicos. Pode surgir em válvulas previamente normais ou em válvulas alteradas³. Em cerca de 20% a 30% dos casos⁴ não se reconhece doença cardíaca pré-existente.

As hemoculturas são positivas em 95% dos doentes, mas a sua negatividade não exclui o diagnóstico⁵⁻⁷.

Na sua forma de apresentação a E.I., simula sintomas constitucionais, sugestivos de neoplasia maligna, hemopatia ou doença do colagénio^{8,9}.

No caso clínico que relatamos, os sintomas constitucionais eram predominantes e a ecografia mostrou vegetações valvulares, contudo as hemoculturas foram persistentemente negativas.

Porque se trata de um caso muito pouco habitual de LMA-M5, em que a forma de apresentação foi de síndrome preleucémica, associado a endocardite, pareceu-nos de interesse a sua publicação.

CASO CLÍNICO

L.M.F.R.F., do sexo masculino de 16 anos de idade, casiano, natural de Lisboa, estudante. Foi observado no Serviço de Urgência (S.U.) do H. Sta. Maria em Fevereiro de 1988 por síndrome febril com um mês de evolução (38°C-40°C), acompanhado de astenia, adinamia e odinofagia. Fora-lhe diagnosticado uma faringite aguda e instituído tratamento com Penicilina, mantendo todavia febre e diaforese assim como mialgias e emagrecimento significativo.

Os antecedentes pessoais não forneciam dados relevantes e nos antecedentes familiares havia a referir a morte da avó materna por neoplasia da mama, e que a mãe fora operada a lipossarcoma do mesentério.

O exame objectivo mostrava um doente emagrecido, febril (37,8°C), com pele e mucosas de palidez acentuada. Palpavam-se microadenomegalias occipitais dolorosas, cervicais e inguinais. Na auscultação cardíaca era audível um sopro sistólico grau III/VI em todo o precórdio com irradiação para a base do pescoço. A auscultação pulmonar era normal. Na palpação abdominal verificava-se discreta esplenomegalia (cerca de 1 cm abaixo de rebordo costal).

As análises efectuadas um mês antes do internamento mostravam: G.V. 4220 000 por mm³, Hb 11,5 gr/dl, Hct 37,8%, V.G.M. 90 fl, G.B. 4900 por mm³ (55-1-0-40-4), Vs 40 mm. As reacções de Widal, Huddleson, Paul-Bunnell e o Monoteste foram negativas.

Os resultados laboratoriais na altura da admissão hospitalar eram os seguintes: G.V. 2030 000 por mm³, Hb 6,2 gr/dl, Hct 16,3%, V.G.M. 88 fl, G.B. 1700 por mm³ com predomínio de linfócitos, plaquetas 270 000 por mm³, V.S. 70 mm. A radiografia do Tórax era normal. Os restantes exames laboratoriais não mostravam alterações.

A serologia para a brucelose, toxoplasmose, citomegalovírus (CMV), vírus da hepatite B (VHB), Adenovírus, HIV-I e

micobactérias atípicas foi negativa. A serologia para vírus Epstein Barr (EBV), antígeno da cápside viral (VCA), positivou-se às seis semanas (2.^a colheita: IgG anti-VCA pos., IgM anti-VCA neg., 3.^a colheita: IgG e IgM anti-VCA pos.).

O mielograma efectuado mostrava medula muito pobre de células da série eritrócítica e granulocítica (Fig. 1). Os raros eritroblastos observados evidenciavam sinais de desertropoiese. Não se observavam elementos atípicos.

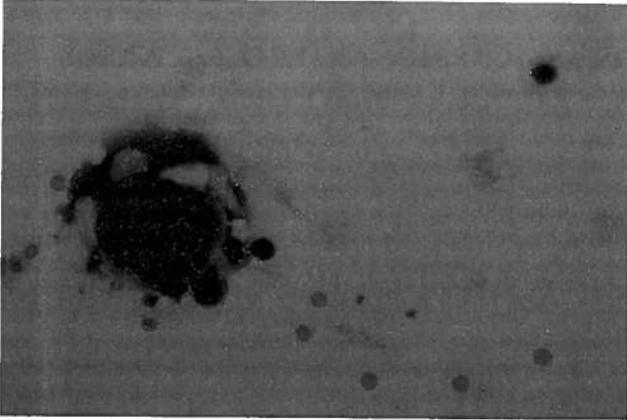


Fig. 1 — Medula óssea. Coloração MGG. Hipoplasia marcada (ampliação $\times 400$)

A biopsia da medula óssea realizada 5 dias depois mostrava medula óssea escassa, celularidade diminuída (à custa da série eritróide), a série mielóide tinha apreciável maturação embora se observassem numerosas formas imaturas.

Repetiu-se o mielograma após três semanas. O resultado foi celularidade inferior ao normal, desvio da relação leuco-eritroblástica por hipoplasia da série granulocítica, na série eritrócítica havia sinais de desertropoiese. Na série granulocítica havia desvio esquerdo da curva maturativa (granulações tóxicas?). O estudo dos marcadores celulares no sangue medular não revelou alterações.

Efectuaram-se também marcadores celulares no sangue periférico, tendo sido encontradas subpopulações linfocitárias periféricas normais.

Foram efectuadas hemoculturas seriadas em Thiol, Trip-tose, Lowenstein, em meio para fungos e anaeróbios, assim como mieloculturas nos mesmos meios, sendo os resultados sempre negativos.

O ecocardiograma Modo M mostrou vegetações na válvula aórtica e na válvula tricúspide, Fig. 2, sem sinais de

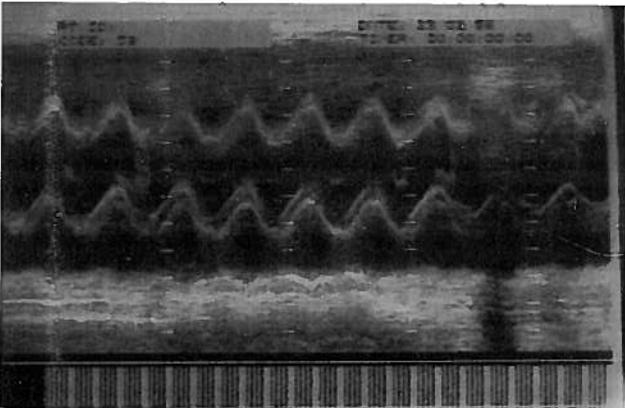


Fig. 2 — Ecocardiografia: Modo M. Presença de vegetações na válvula aórtica visíveis em diástole.

insuficiência aórtica e sem alargamento do ventrículo esquerdo que era hiperdinâmico. Ausência de derrame pericárdio.

Instituiu-se terapêutica antibiótica com Amicacina 1 gr/dia ev., Piperacilina 12 gr/dia ev., Cotrimoxazol 1 gr/dia peros. Após 3 semanas associou-se Vancomicina 1 gr/dia ev.

A situação clínica evoluiu favoravelmente com melhoria do estado geral, remissão da febre e recuperação parcial dos valores hematológicos (G.V. 3 900 000/mm³ G.B. 4000). Verificou-se também regressão ecocardiográfica das vegetações da válvula aórtica e tricúspide.

Às 6 semanas de terapêutica o doente reinicia um quadro febril (39°-40°C), surge uma vestibulite nasal e verifica-se um agravamento do estado geral, assim como o reaparecimento do sopro cardíaco. Verifica-se pela primeira vez leucocitose (13 000 por mm³).

É realizado novo mielograma que mostra marcada infiltração por elementos indiferenciados (93%) com atipias nucleares e nucleolares com características morfológicas e citoquímicas (Sudan Negro e Esterases) de monoblastos (tipo M5a da classificação FAB) Fig. 3.

Foi iniciada poliquimioterapia com esquema DAT: Daunoblastina (100 mg/m², e.v., 3 dias), Citosina-arabinosido (100 mg/m² em perfusão contínua, durante 7 dias), 6-Tioguanina (200 mg/m²/dia peros, durante 7 dias). Houve resposta parcial, instituindo-se em seguida terapêutica com Citosina-arabinosido em dose elevada. O doente faleceu no decurso da reindução, por sépsis.

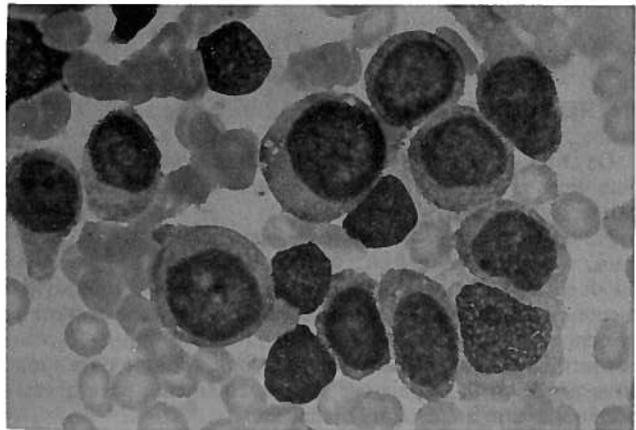


Fig. 3 — Medula óssea. Coloração MGG. Infiltração por monoblastos (ampliação $\times 400$)

DISCUSSÃO

Perante um quadro clínico de síndrome febril indeterminado com um mês de evolução, esplenomegalia, microadenopatias, sopro sistólico com irradiação para os vasos do pescoço, anemia e leucopenia, foi posto como primeiro diagnóstico o de endocardite infecciosa (E.I.) e também aventadas as hipóteses de hemopatia maligna e mononucleose. Outras situações como a toxoplasmose, tuberculose, brucelose, L.E.S. e a febre reumática foram excluídas pela evolução clínica e pelos exames complementares de diagnóstico.

Favorecendo o diagnóstico de E.I. havia a presença de vegetações valvulares demonstradas por ecocardiografia, o quadro febril e a esplenomegalia.

A negatividade das várias hemoculturas e mieloculturas não excluía aquela hipótese⁶. Após a terapêutica antibiótica instituída verificou-se boa resposta clínica durante as primeiras semanas e o ecocardiograma mostrou regressão das vegetações.

O nosso doente não tinha aparentemente factores de risco para E.I., nomeadamente doença cardíaca prévia, toxicodpendência ou imunodepressão.

Num estudo de 101 casos de E.I., 65 doentes não tinham lesão cardíaca prévia e 21 eram portadores de doença neoplásica, do colagénio, insuficiência renal crónica ou estavam imunodeprimidos (cit. 4,10).

A endocardite trombótica não bacteriana que pode surgir em doenças neoplásicas, sobretudo nos casos de tumores produtores de mucinas¹¹ acompanha-se frequentemente de fenómenos embólicos, situação que nunca se verificou neste doente. A endocardite marasmática caracterizada pela formação de trombos estéreis nas válvulas mitrais e aórticas é muitas vezes um achado de necropsia em indivíduos com doença maligna⁴ e não regride com terapêutica antibiótica, como aconteceu no caso presente.

Embora a infecção seja uma complicação frequente nos casos de falência medular¹², a endocardite é um achado pouco habitual nas situações de leucemia. A pesquisa bibliográfica sobre trabalhos referenciados desde 1982 nos centros de documentação a que tivemos acesso, não revelou nenhum caso de endocardite como apresentação inicial de leucemia monocítica aguda.

O diagnóstico de leucose aguda, só foi confirmado durante a evolução da doença. Assim, durante as quatro primeiras semanas, realizaram-se três exames de medula óssea, dois por punção esternal e um por biópsia óssea da crista ilíaca postero-superior. A medula evidenciava, celularidade diminuída sinais de diseritropoiese, megacariócitos com núcleo hipersegmentado e alguns micromegacariócitos. Em nenhum destes exames se evidenciou a presença de elementos celulares atípicos.

O diagnóstico de leucemia monocítica aguda (LMA-M5), foi efectuado, cerca de três meses após o início da doença, numa altura em que durante a terapêutica antibiótica, se verifica melhoria clínica e laboratorial significativa. Contudo o reaparecimento súbito de febre e leucocitose até aí inexistente, condicionaram a realização de novo mielograma, que mostrou infiltração por monoblastos (LMA-M5) que representavam 93% da celularidade medular.

A leucemia monocítica aguda, manifesta-se geralmente por hipertrofia gengival, infiltrações cutâneas, linfadenopatias, esplenomegalia e por vezes infiltração do Sistema Nervoso Central. A hiperleucocitose é um achado frequente e dela depende o nível de lisosima, assim como a insuficiência renal, a hipocaliemia e alterações de coagulação¹³. Neste doente, não se evidenciaram os achados mais significativos desta leucemia.

Algumas das manifestações verificadas no nosso doente, são comuns ao síndrome dismielopoietico e à endocardite, nomeadamente a anemia e a esplenomegalia^{8,14}. Contudo as alterações observadas a nível da medula, bastavam para retrospectivamente confirmar o diagnóstico de preleucemia, antecedendo este caso pouco habitual de leucemia monocítica aguda.

Esta designação surgiu em 1953¹⁵, aceitando-se hoje como preleucemia apenas os casos em que se reconhece um quadro de falência medular, antecedendo a eclosão de uma leucemia aguda^{14,16}. Corresponde muito possivelmente a um tipo de preneoplasia que cursa com alterações displásticas da medula óssea¹⁶. Há aumento do ritmo proliferativo e maturação inadequada dos elementos precursores das três linhagens celulares medulares.

A expressividade clínica e laboratorial, dependerá da gravidade das citopenias (mono, bi ou pancitopenia) que defi-

nem a doença^{14,17}. O quadro preleucémico pode manifestar-se portanto por uma anemia refractária, sendo a morfologia medular próxima da normalidade, ou por uma medula hiperclular com alterações bizarras na forma, dimensões e estrutura dos diferentes elementos celulares, acompanhada de pancitopenia de grau variável¹⁷.

Estas citopenias refractárias, que surgem no contexto de quadros desmielopoieticos, podem anteceder o desenvolvimento de uma leucemia mieloblástica aguda, em vários meses ou anos^{15,18,19}.

As situações referidas deverão ser segregadas dos síndromes mielodisplásicos (SMD), sistematizados pelo grupo FAB e que são mais frequentes no grupo etário acima dos 50 anos^{20,21}. Assim, a anemia refractária com ou sem sideroblastos em anel, a anemia refractária com excesso de blastos (AREB), a leucemia mielomonocítica crónica (LMM ou C) e a anemia refractária com blastos em transformação (AREB-T), são pois entidades bem caracterizadas, com evolução variável mas previsível para leucemia aguda¹⁶.

As alterações morfológicas dos quadros dismielopoieticos a nível do sangue periférico incluem macrocitose, neutrófilos hipogranulares com anomalias dos núcleos (tipo Pelger Huet) e plaquetas gigantes. A medula óssea é quase sempre hiperclular e os precursores eritróides podem ter multinuclearidade e alterações do tipo megaloblástico. Na série megacariocítica, encontram-se frequentemente, micromegacariócitos com núcleos pequenos e múltiplos^{13,16}.

No caso do nosso doente em que havia sinais medulares de diseritropoiese e alterações na série megacariocítica foi pois lícito fazer-se o diagnóstico de preleucemia, dado que as alterações desmielopoieticas antecederam em cerca de três meses o quadro leucémico. Só então, a realização de novo mielograma, mostrou infiltração blástica, com características morfológicas e citoquímicas compatíveis com o diagnóstico de leucemia monocítica aguda (LMA-M5 da classificação do FAB).

Agradecimentos

Na elaboração deste trabalho devemos destacar a valiosa contribuição do Dr. Castro Guimarães nos estudos dos exames ecográficos associados a este caso clínico, da Dr.^a Margarida Carneiro de Moura na execução e análise dos mielogramas, do Dr. António Parreira nos estudos com marcadores celulares e da Dr.^a Conceição Santos na execução do exame com marcadores linfocitários do sangue periférico.

BIBLIOGRAFIA

1. BENETT J.M. ET AL.: Proposals for the classification of the acute leukaemias. French-American-British (FAB) Cooperative Group. Br. J. Haematology 1976; 33: 461.
2. Nomenclature and Criteria for Diagnosis of Disease of the Heart and Great Vessels, ed. 8. The Criteria Committee of the New York Heart Association. Boston: Little, Brown & Co, 1979: 61-62.
3. KARP, R.B.: Role of Surgery in Infective Endocarditis. Cardiac Surgery (edition 2) 1987: 141.
4. BENSON P.B., MCDERMOTT, W., WYNGAARDEN J., B. CECIL: Textbook of Medicine. Endocarditis. Cap IX 131. Philadelphia: W.B. Saunders Company 1979: 386-395.
5. PAZIN G.J., SAUL S., THOMPSON M.E.: Blood culture positivity. Suppression by outpatient antibiotic therapy in patients with bacterial endocarditis. Arch Inter Med 1982; 142: 263.
6. PESANTI E.L., SMITH I.M.: Infective endocarditis with negative blood cultures. An analysis of 52 cases. Am J Med 1979; 66: 43.

7. VAN SCOY R.E.: Culture-negatives endocarditis. Mayo Clinic Proc 57, 1982: 149-154.
8. STEIN J.H.: Internal Medicine. Infective Endocarditis. Cap. III 77. Boston: Little Brown and Company, 1983: 537-546.
9. WEINSTEIN L.: Life-threatening complications of infective endocarditis and their management. Arch Intern Med 1986; 146: 953.
10. GARVEY G.J., NEU H.C.: Infective endocarditis — an evolving disease. A review of endocarditis at the Columbia-Presbyterian Medical Center, 1968-1973. Medicine 1978; 57: 105.
11. SCHAPS A.I.: The hypercoagulate states. Annals of Internal Medicine 1985; 102: 818.
12. PRENTICE H.G., HANN I.M.: The prophylaxis and treatment of infections in patient with bone marrow failure. Recent Advances in Haematology. Churchill Livingstone 1985; N4: 200-219.
13. DOFFBRAND, LEWIS: Prograduate Haematology. William Heinemann Medical Books. Second Edition 1981.
14. WINTROBE M.M., LEE R.L., BOGGS D.R., BITHEL T.C., FORESTER J., ATHENS J.W., LUKENS J.N.: Clinical Hematology. Philadelphia, Lea and Febiges, 1981.
15. BLOCK M., JACOBSON L.O., BETHARD W.F.: Preleukemia — acute human leukemia. Journal of American Medical Association. 1963; 152: 1018-1028.
16. FRANCIS G.E., HOFFBRAND A.V.: The myelodysplastic syndromes and preleukemia. Advances in Haematology. Churchill Livingstone. 1985; N4: 239-267.
17. WILLIAMS W.J., BEUTLER E., ERSLEV A.J., LECHTMAN M.A.: Hematology. New York. McGraw-Hill Book Company 1983.
18. JANDL J.W.: Blood. Textbook of Hematology. Boston: Little Brown Company, 1987.
19. LINMAN J.W., BAGBY G.C. Jr.: The preleukemia syndrome. Cancer 1978; 42: 854.
20. BENETT J.M., CATOVSKY D., DANIEL M.T., FLANDRIN G., GALTON D.A.G., GRANILK H.R., SULTAN C.: Proposals for the classification of the myelodysplastics syndromes. British Journal of Haematology. 1982; 51: 189-199.
21. BENETT J.M.: Classification of the myelodysplastic syndromes. Clinics in Haematology. 1986; 15 (n.4): 909-923.

Pedido de Separatas:
Graça Coutinho
Unidade de Imuno-Alergologia
Serviço de Medicina III
Hospital de Santa Maria
Av. Egas Moniz
1699 Lisboa



Hospital Santa Maria -vista aérea.