

Leucemia Aleucêmica

Marisa Carvalho¹, Teresa Oliva², Isabel Silva², Marta Almeida², Norberto Estevinho³, Vítor Costa², Lucília Norton²

RESUMO

Introdução: O termo leucemia aleucêmica é usado quando ocorre infiltração cutânea por células leucêmicas na ausência de blastos no sangue periférico e medula óssea, podendo ser a primeira manifestação da doença. Em cerca de 25-30% das leucemias congénitas é documentada infiltração cutânea no decorrer da doença ou como manifestação inicial. A maioria está associada ao tipo mieloide e a detecção do gene MLL (mixed-lineage leukemia gene) confere mau prognóstico, exigindo tratamento com quimioterapia intensiva.

Caso Clínico: Apresenta-se o caso de uma lactente do sexo feminino e de raça negra, com diagnóstico de Leucemia Aguda Linfoblástica linhagem B, efectuado aos seis meses de vida, no Hospital de Joanesburgo, através de biópsia de nódulo subcutâneo com três meses de evolução. Admitida no Instituto de Oncologia do Porto, a pedido da mãe, para realização de quimioterapia.

Discussão: O caso apresentado documenta uma entidade rara e de mau prognóstico mas que, neste caso, teve uma boa resposta à terapêutica instituída.

Palavras-chave: Gene MLL, infiltração neoplásica cutânea, leucemia aleucêmica.

Nascer e Crescer 2010; 19(4): 282-284

INTRODUÇÃO

As leucemias agudas representam 30% dos tumores diagnosticados em crianças e adolescentes com menos de

15 anos. Cerca de 80% dos casos, são leucemias agudas linfoblásticas (LAL), 20% são leucemias agudas mieloblásticas (LAM) e menos de um por cento são leucemias mieloides crónicas (LMC). O diagnóstico é feito quando se identificam mais de 25% de blastos na medula óssea⁽¹⁾. A infiltração da pele por células leucêmicas usualmente representa uma disseminação sistémica ou precede o aparecimento de blastos no sangue periférico – leucemia cutânea aleucêmica⁽²⁾. A incidência de infiltração cutânea é elevada (25 a 30%) na leucemia congénita, entidade rara, que ocorre em um por cada cinco milhões de nascimentos. Clinicamente, a leucemia cutânea caracteriza-se pela presença de nódulos múltiplos, duros, violáceos, com base purpúrica, com 1 a 2,5 cm de diâmetro. Estão descritas apresentações aleucêmicas em que a primeira manifestação é na pele e o sangue periférico e a medula óssea não estão atingidos⁽³⁾. O diagnóstico é confirmado pela biópsia do nódulo cutâneo. A história natural da leucemia congénita é usualmente fatal, no entanto há casos descritos de remissão espontânea temporária ou permanente⁽⁴⁻⁵⁾.

RELATO DO CASO CLÍNICO

Lactente de sete meses, do sexo feminino e de raça negra, natural e residente em Luanda. Fruto de uma gravidez vigiada, com ameaça de abortamento no primeiro trimestre. Mãe de 27 anos, saudável, primeira gesta, grupo de sangue ORh positivo, antígeno de superfície da hepatite B negativo, vírus da imunodeficiência humana (VIH) negativo, teste VDRL negativo, imune à rubéola e não imune à toxoplasmose. Durante a gravidez fez medicação com: salbutamol, fenobarbital, ácido nalidixico, etilefrina,

amoxicilina com ácido clavulânico, nimesulide e mebendazol. Nascimento às 37 semanas, por cesariana, com Índice de APGAR ao primeiro e quinto minuto de sete e oito respectivamente. Peso aos nascer de 3000 g, 46 cm de comprimento e 34 cm de perímetro cefálico. Alta hospitalar ao quarto dia de vida, a fazer aleitamento materno exclusivo, que manteve até ao quarto mês de vida.

Crescimento e desenvolvimento adequados, sem intercorrências até aos três meses de vida. Foi notado então nódulo cutâneo na região frontoparietal, com cerca de meio centímetro de diâmetro, associado a febre, que motivou observação e internamento em clínica privada em Luanda e posterior seguimento em consulta, por anemia. Verificou-se progressão da doença, com generalização dos nódulos. Aos quatro meses e meio, foi observada num Hospital da Namíbia e realizou biópsia do maior nódulo, cujo resultado foi compatível com neoplasia de células pequenas, redondas e azuis (provável neuroblastoma). Foi transferida para um Centro Oncológico na África do Sul aos seis meses de vida. Efectuou mielograma: morfologia e imunofenótipo compatíveis com leucemia aguda linfoblástica células nulas; CD79a positivo, CD3 positivo, Tdt negativo na maioria das células e positividade em algumas células; genética molecular-rearranjo gene MLL por FISH. A biópsia de nódulo cutâneo revelou extensa infiltração por neoplasia linfoproliferativa de alto grau; imunofenótipo: CD20 negativo, CD3 negativo, Tdt negativo, CD79a positivo e CD45 positivo, CD10 positivo nas células dendríticas da derme e negativo nas células tumorais, CD5 positivo, muramidase positivo, mieloperoxidase positivo em algumas células, CD117 negativo na maioria das

¹ Serviço de Pediatria, CH Trás-os-Montes e Alto Douro

² Serviço de Pediatria, IPOPF-G

³ Serviço de Cirurgia Pediátrica, IPOPF-G

células e CD15 negativo. Cintigrama ósseo com Tecnésio 99: sem evidência de metástases. Tomografia axial computadorizada cerebral: múltiplos nódulos subcutâneos e periosteais, massa com 4,5x4x1,5 cm junto à fontanela anterior expandindo o osso e sem lesões cerebrais centrais. Tomografia axial computadorizada torácica e abdominal: nódulos subcutâneos e cutâneos envolvendo o tórax; lesão com 1,4x1,3x1,5cm envolvendo a parede torácica próximo do ventrículo esquerdo; múltiplos nódulos subcutâneos na região dorsal; infiltração renal que condiciona o aumento das suas dimensões; baço normal com fígado e pâncreas aumentados mas sem lesões focais; gânglios paraaórticos e mesentéricos pericentimétricos, axilares e inguinais aumentados. Perante estes resultados, foi feito o diagnóstico de Leucemia Aguda Linfoblástica da linhagem B e, dada a gravidade do quadro clínico, com prognóstico muito reservado, foi decidido não efectuar quimioterapia.

Foi admitida a 11 de Setembro de 2008, aos sete meses de vida, no Serviço de Pediatria do Instituto Português de Oncologia Francisco Gentil do Porto, a pedido dos pais.

À admissão, tinha um razoável estado geral, com peso de 6120gr e um comprimento de 63,5 cm. O exame físico mostrou múltiplos nódulos duros, purpúreos, dispersos por todo o corpo, em maior número no couro cabeludo e o maior dos quais localizado à região fronto-parietal, com 4x5 cm de diâmetro (Figura 1).

O baço e o fígado não se encontravam aumentados e não existiam outras alterações relevantes no exame físico. O

estudo analítico revelou: hemoglobina – 9,8 g/dl, plaquetas – $306 \times 10^9/l$, leucócitos – $5,75 \times 10^9/l$ (neutrófilos $2620/mm^3$), sem blastos no sangue periférico. Ureia e creatinina normais para a idade, ácido úrico – 515 mg/dl, AST – 44 U/l, ALT – 33 U/l e DHL – 530 U/l. Serologia para hepatite B e C, vírus T linfotrófico humano (HTLV) um e dois e VIH negativas. Na ecografia abdominal, o fígado e as vias biliares eram normais. O aspirado da medula óssea revelou uma medula óssea normocelular com 2,1% de blastos. Em 6% dos núcleos analisados foi identificada a translocação envolvendo a banda cromossómica 11q23 (gene MLL). Imunofenotipagem – sem células patológicas. O exame do líquido cefalo raquidiano (LCR) revelou envolvimento meníngeo com 99,4% de células linfóides B patológicas. O exame anatomopatológico da biópsia do nódulo inguinal mostrou células de tamanho pequeno a intermédio, com citoplasma escasso e núcleo irregular, que exibiam imunofenótipo B (CD79a positivo, CD20 negativo, CD3 negativo, CD10 negativo, TdT negativo, mieloperoxidase negativa), consistente com Linfoma/Leucemia linfoblástica de células precursoras B (classificação da O.M.S.).

Iniciou tratamento, fase de indução, com prednisolona 60 mg/m²/dia de acordo com o protocolo INTERFANT 06 (International collaborative treatment protocol for infants under one year with acute lymphoblastic or biphenotypic leukemia) – risco médio. Após a pré-fase de oito dias com corticóides, verificou-se uma boa resposta clínica, com diminuição gradual das lesões cutâneas. Antes do início da quimioterapia de manutenção realizou ressonância magnética cerebral e tomografia axial computadorizada toracoabdominal, que foram normais. Também não foram observadas células patológicas no líquido cefalorraquidiano e medula óssea.

A doente, actualmente com 32 meses, terminou o tratamento de manutenção com metotrexato semanal e 6-mercaptopurina diária em Outubro de 2010, após o que manteve seguimento em consulta externa, nesta instituição. O exame clínico e o desenvolvimento estatura-ponderal são normais.

DISCUSSÃO

A leucemia cutânea pode surgir em vários subtipos de leucemias e a sua incidência mantém-se desconhecida. Na maioria dos casos, a doença sistémica precede a infiltração cutânea e apenas raramente é a primeira manifestação da doença (leucemia aleucémica). Na apresentação no IPO, tratava-se, neste caso, de uma leucemia extramedular, em que a biópsia das lesões foi fundamental para estabelecer o diagnóstico e programar o tratamento adequado. De notar o facto de estar descrita invasão medular por células leucémicas aos cinco meses de vida o que já não se verificava dois meses mais tarde aquando da admissão no nosso serviço, apenas tendo sido detectado o rearranjo MLL no aspirado medular. Na colheita da história clínica não foi possível documentar qualquer tratamento prévio, nomeadamente corticoterapia. No entanto o exame histológico do gânglio inguinal revelou um número reduzido de células neoplásicas e fenómenos de apoptose que poderiam resultar de alguma terapêutica, embora nunca mencionada.

Na leucemia congénita (por definição, surge no primeiro mês de vida), a manifestação cutânea ocorre em mais de metade dos doentes. No nosso caso não conseguimos avaliar correctamente o início da doença, havendo referência a um primeiro nódulo aos três meses de vida. O quadro clínico da leucemia cutânea caracteriza-se pelo aparecimento de máculas, pápulas, placas, nódulos, púrpura, úlceras ou erupções exantematosas. É necessário um alto índice de suspeição para efectuar o diagnóstico, uma vez que não são evidentes alterações no sangue periférico. Está frequentemente associada a leucemia mieloblástica e raramente a leucemia linfoblástica⁽⁶⁾, como no nosso caso. O diagnóstico pode ser obtido por biópsia dos nódulos cutâneos. A identificação do rearranjo MLL é considerada um factor de mau prognóstico⁽⁹⁾; no entanto, a resposta ao tratamento instituído e a evolução na nossa doente, têm sido favoráveis. Existem casos de remissão espontânea, habitualmente em doentes sem factores de mau prognóstico. A progressão para leucemia aguda va-



Figura 1: Múltiplos nódulos leucémicos no couro cabeludo.

ria de um a 20 meses e a morte ocorre frequentemente no primeiro ano após o diagnóstico.

Este caso é divulgado, pela sua raridade, boa resposta à terapêutica e evolução favorável, apesar da presença de factores de mau prognóstico.

ALEUKEMIC LEUKEMIA

ABSTRACT

Introduction: The term aleukemic leukemia is used when there is skin infiltration by malignant leukocytes in the absence of blasts in peripheral blood and bone marrow, and it can be the first signal of the disease. Infiltration of the skin has been documented in 25-30% of patients with congenital leukemia. Leukemia cutis may be the first manifestation of congenital leukaemia, and may even precede blood or bone marrow leukaemia by several weeks or months. Most are associated with the myeloid lineage. The presence of mixed-lineage leukemia (MLL) gene has been associated with

poor prognosis, requiring treatment with intensive chemotherapy.

Case report: The authors report the case of a six-year-old black female, with skin lesions for three months, consistent with Acute Lymphoblastic Leukemia. Admitted in our Pediatric Department – Instituto de Oncologia do Porto – Portugal, by mother's request, for chemotherapy.

Discussion: Although a poor prognosis is usually associated with this situation, our patient had a good response to treatment.

Keywords: Aleukemic leukemia; malignant cutaneous infiltration; MLL gene.

Nascer e Crescer 2010; 19(4): 282-284

BIBLIOGRAFIA

1. O'Brien MM, Lacayo NJ. Acute Leukemia in Children. *Dis Mon* 2008; 54 (4): 202-25.
2. Rolz-cruz G. Tumor Invasion of the skin. *Dermatol Clin* 2008; 26 (1): 89-102.

3. Hofmann I, Zane LT, Braun BS, Maize J, et al. Congenital leukemia cutis with subsequent development of leukemia. *J Am Acad Dermatol* 2006; 54: 22-7.
4. Torrelo A, Madero L, Mediero IG, et al. Aleukemic Congenital Leukemia Cutis. *Pediatric Dermatology* 2004; 21 (4): 458-61.
5. Landers MC, Malempati PHS, Tilford D, et al. Spontaneous Regression of Aleukemic Congenital Leukemia Cutis. *Pediatric Dermatology* 2005; 22 (1): 26-30.
6. Bresters D, Reus ACW, Verrman AJP, Wering ERV, et al. Congenital leukaemia: the Dutch experience and review of the literature. *British Journal of Haematology*, 2002; 117: 513-24.

CORRESPONDÊNCIA

Marisa Carvalho
Praceta João Evangelista, 3, 3º Esq.
5000-538 Vila Real
miacarvalho@yahoo.com