

A importância do diagnóstico e tratamento precoce da leucemia mieloide crônica: Relato de Caso

The importance of early diagnosis and treatment of chronic myeloid leukemia: Case Report

Danielle Kristine Linhares de Almeida¹, Rodrigo de Souza Cezar², Marcia da Silveira Charneca Vaz³

¹ Acadêmica do 6º ano do curso de graduação em Medicina da Universidade do Grande Rio - Unigranrio/Afya. Duque de Caxias, Rio de Janeiro, Brasil.

² Acadêmico do 6º ano do curso de graduação em Medicina da Universidade do Grande Rio - Unigranrio/Afya. Duque de Caxias, Rio de Janeiro, Brasil.

³ Orientadora: Médica anestesiológica - graduação em medicina pela Fundação Educacional Souza Marques (1980), Residência médica no INCA (1981-1983), título de especialista pela SBA, doutorado em Anestesiologia pela UNIRIO, doutorado em Saúde Pública pela ENSP – FIOCRUZ, pós-doutorado pela Universidade de Toronto, Canadá.

Resumo

A leucemia mieloide crônica é uma síndrome mieloproliferativa causada pelo cromossomo Philadelphia. Este estudo visa descrever, a partir de um relato de caso, a importância do diagnóstico e tratamento precoces da LMC. Esplenomegalia e leucocitose acentuada são achados clínicos importantes. Hemograma, mielograma, análise citogenética e moleculares estão entre os métodos diagnósticos. O mesilato de imatinibe é a terapia de primeira linha da fase crônica, reduzindo a evolução para a fase acelerada.

Palavras-chaves: *leucemia, mieloide, crônica.*

Abstract

Chronic myeloid leukemia is a myeloproliferative syndrome caused by the Philadelphia chromosome. This study aims to describe, from a case report, the importance of early diagnosis and treatment of CML. Splenomegaly and marked leukocytosis are important clinical findings. Blood count, myelogram, cytogenetic and molecular analysis are among the diagnostic methods. Imatinib mesylate is the first-line therapy of the chronic phase, reducing progression to the accelerated phase.

Keywords: *leukemia, myeloid, chronic.*

Introdução

A leucemia mieloide crônica (LMC) consiste numa síndrome mieloproliferativa, na qual ocorre uma proliferação anormal na medula óssea e sangue periférico de células da linhagem mieloide, que se encontram em um estágio mais tardio de maturação. Essa proliferação celular

anormal se explica pela ocorrência de uma translocação entre os braços longos dos cromossomos 9 (banda 34) e 22 (banda 11), que acaba aproximando o gene c-abl (presente no cromossomo 9) ao gene BCR (presente no cromossomo 22). A aproximação desses genes forma um oncogene híbrido abl/BCR, conhecido como cromossomo Philadelphia, que codifica a transcrição da proteína P210, que é uma proteína do tipo tirosina-quinase que comanda a multiplicação celular desordenada e ao mesmo tempo bloqueia o mecanismo de apoptose celular. Mesmo com a geração de um clone neoplásico, tal célula não perde sua capacidade de diferenciação em células maduras e desta forma, funcionais. Além disto, vale destacar, que na leucemia mieloide crônica há o acometimento preferencial da linhagem granulocítica, levando ao acúmulo não só na medula óssea, mas também em sangue periférico de neutrófilos, bastões, metamielócitos, mielócitos e até mesmo mieloblastos, além de eosinófilos e basófilos.

No grupo das leucemias crônicas, a leucemia mieloide crônica ocupa o segundo lugar, (cerca de 15-20%), perdendo apenas para a leucemia linfocítica crônica (LLC), com incidência de um a dois casos em cada 100 mil pessoas. ⁽¹⁻²⁾ O pico de incidência da LMC ocorre na fase adulta, entre 40-60 anos, com predomínio discreto no sexo masculino. Entretanto, pode acometer quaisquer faixas etárias, observando-se a ocorrência com menos de 10% dos casos de pacientes com até 20 anos. ⁽¹⁻²⁾ Cerca de 95% dos pacientes que recebem o diagnóstico de LMC apresentam o cromossomo Philadelphia detectáveis através de técnicas moleculares de análise de amostras de aspirado de medula óssea ou de sangue periférico.

Mesmo apresentando um curso clínico insidioso, a leucemia mieloide crônica se não tratada ou mesmo tendo seu diagnóstico e início de tratamento retardados leva há um comprometimento importante na redução da sobrevida, que decai para em torno de 2-5 anos. E mesmo se não tratado, o paciente com LMC acaba evoluindo para uma forma aguda rapidamente fatal, onde a sobrevida cai ainda mais, para cerca de 3 meses, o que configura como a causa mais comum de óbito na doença. Desta forma, deve-se sempre suspeitar de leucemia mieloide crônica diante da presença de uma leucocitose acentuada num paciente com esplenomegalia e desta forma a conduta ser direcionada para a exclusão de possível diagnóstico diferencial e confirmação diagnóstica para, desta forma, ser iniciado o quanto antes o tratamento adequado. E a terapia medicamentosa, atualmente considerada de primeira linha e, que revolucionou o tratamento da LMC, consiste na utilização de um inibidor específico da tirosina-quinase, chamado mesilato de imatinibe.

A partir do exposto acima, o presente estudo apresenta como tema ***A importância do diagnóstico e tratamento precoce da leucemia mieloide crônica***, a partir da apresentação de um relato de caso de um jovem que recebeu o diagnóstico de LMC, num hospital do município

de Duque de Caxias, no Rio de Janeiro e que está em processo de cura com o tratamento iniciado de forma rápida e direcionada. A relevância de tal tema se dá na instrumentalização de médicos para a suspeição clínica e condução correta de LMC em pacientes que possam apresentar-se sob seus cuidados. Como objetivos, tem-se:

- Identificar um caso de leucemia mieloide crônica, a partir do reconhecimento de sinais e sintomas clínicos, além de achados laboratoriais.
- Demonstrar que o diagnóstico e tratamento precoce de leucemia mieloide crônica contribuem para o processo de cura.

O interesse por esse tema ocorreu pela oportunidade de, durante o sexto ano da graduação, no curso do internato, ter acompanhado o caso de um jovem que recebeu o diagnóstico de leucemia mieloide crônica, e que apresentava esplenomegalia e sintomas inespecíficos e cujo exame complementar apresentou importante achado característico. O conjunto de informações, exame físico e complementar fizeram com que LMC fosse a principal hipótese diagnóstica e a partir daí, importante saber a terapêutica correta. Não só médicos, mas todo profissional de saúde, precisa se manter constantemente atualizado, de forma a garantir uma assistência precisa e holística a cada um de seus pacientes. Como acadêmicos, pode-se vivenciar de perto todo o processo de suspeição, investigação, diagnóstico e tratamento, possibilitando, assim, agregar conhecimento teórico ao prático, necessários para a boa prática médica.

Referencial Teórico

Definição

A leucemia mieloide crônica pertence ao grupo das síndromes mieloproliferativas crônicas, atualmente denominadas neoplasias mieloproliferativas (NMP), e, de acordo com a 4ª edição da classificação da Organização Mundial da Saúde (OMS), são doenças clonais de célula-tronco (stem cell) hematopoética, nas quais há proliferação aumentada das séries mieloides com maturação eficaz, o que leva à leucocitose no sangue periférico, aumento da massa eritrocitária ou trombocitose⁽³⁻⁴⁾. Diferentemente das leucemias agudas, o clone neoplásico é capaz de se diferenciar em células maduras, como granulócitos, hemácias e plaquetas.

A diferenciação ocorre preferencialmente para a série granulocítica, levando ao acúmulo na medula óssea e no sangue periférico de neutrófilos, bastões, metamielócitos, mielócitos e, eventualmente, raros mieloblastos (< 5%). Como também são granulócitos, eosinófilos e basófilos encontram-se elevados. Os monócitos e as plaquetas podem se elevar, porém a

hematimetria tende a se reduzir (anemia) por conta da ocupação medular neoplásica, inibindo a eritropoiese⁽⁴⁾.

Fisiopatologia

Na leucemia mieloide crônica, como visto acima, ocorre uma proliferação anormal na medula óssea e sangue periférico de células da linhagem mieloide, levando ao acúmulo de neutrófilos, bastões, metamielócitos, mielócitos e até mesmo mieloblastos, além de eosinófilos e basófilos. Por razões não totalmente entendidas, a stem cell adquire uma alteração citogenética, com a ocorrência de uma translocação entre os braços longos dos cromossomos 9 (banda 34) e 22 (banda 11), que acaba aproximando o gene c-abl (presente no cromossomo 9) ao gene BCR (presente no cromossomo 22). A aproximação desses genes forma um oncogene híbrido abl/BCR, conhecido como cromossomo Philadelphia, que codifica a transcrição da proteína P210, que é uma proteína do tipo tirosina-quinase que comanda a multiplicação celular desordenada e ao mesmo tempo bloqueia o mecanismo de apoptose celular⁽¹⁻²⁾.

Cerca de 95% dos pacientes que recebem o diagnóstico de LMC apresentam o cromossomo Philadelphia⁽¹⁾. Essa alteração citogenética, é responsável por levar a esplenomegalia, leucocitose acentuada, basofilia e trombocitose. Além disso, observa-se que a maioria dos pacientes são diagnosticados ainda na fase crônica da LMC, em que, se iniciado o tratamento precocemente, apresenta boa resposta a terapêutica, mas que se mal controlada ou mesmo feito o diagnóstico mais tardiamente, pode evoluir para as fases acelerada e blástica da doença, com prognóstico mais reservado⁽⁵⁻⁶⁾.

Embora a doença seja relacionada à presença de uma única alteração genética, a progressão clínica apresenta-se heterogênea em várias fases da doença classificando-se em fase crônica (FC), fase acelerada (FA) e crise blástica (CB). A FC é caracterizada por hiperplasia medular e maturação das células mieloide, sendo facilmente controlada por terapia medicamentosa. A FA caracteriza-se por leucocitose e basofilia, anemia e trombocitopenia e sua progressão para a CB está associada à instabilidade genômica, e, nesse estágio da doença, muitos pacientes evoluem para óbito entre três e seis meses⁽¹⁾.

Epidemiologia

A incidência de LMC é de 1 a 2 casos para cada 100 mil habitantes e representa aproximadamente cerca de 15% de todas as leucemias⁽⁴⁾. Considerando apenas as leucemias crônicas, a leucemia mieloide crônica ocupa o segundo lugar em termos de incidência, com discreto predomínio pelo sexo masculino. Observa-se uma maior incidência de leucemia

mielóide crônica, na faixa etária entre 40-60 anos de idade, podendo ocorrer em qualquer faixa etária, desde a infância (cerca de 2% dos casos) até adultos jovens (menos de 10% dos casos) (1-2).

A exposição à radiação ionizante e pacientes submetidos a radioterapia para tratamento de câncer cervical, aumenta o risco de LMC com pico de incidência entre 5 e 12 anos após a exposição e é dose-dependente. Mesmo tendo o risco aumentado após exposição ionizante, a LMC não é uma leucemia frequente entre aquelas chamadas de secundárias que ocorrem após o tratamento de outros cânceres por meio de radiação ou agentes alquilantes, ou ambos. Não se constatou risco maior de leucemia mielóide crônica em indivíduos que trabalham na indústria nuclear. A exposição ao benzeno acentua o risco de leucemia mielóide aguda (LMA), mas não de LMC⁽⁵⁻⁶⁾.

Não há riscos consideráveis de gêmeos monozigóticos, associação familiar ou parentes de pacientes com LMC. Em razão da disponibilidade de terapia eficaz, a mortalidade anual tem sido reduzida de 15% a 20% antes de 2 mil para 1% a 2%. Sendo assim, a prevalência de LMC deve aumentar gradativamente com aproximadamente 250 mil casos até o ano de 2040 nos Estados Unidos⁽⁵⁻⁶⁾.

Manifestações clínicas e laboratoriais

Muitos pacientes com leucemia mielóide crônica recebem o diagnóstico numa fase ainda assintomática da doença, a partir do achado clínico-laboratorial de leucocitose neutrofílica acentuada com desvio à esquerda até mielócitos ou mieloblastos e presença de esplenomegalia.

Quando sintomático, o paciente pode apresentar, por exemplo, astenia, febre, sudorese noturna, saciedade precoce, dor abdominal, perda ponderal, dispneia e equimoses, ou seja, sintomas relacionados a um estado hipercatabólico devido ao hipermetabolismo da renovação celular, a presença da esplenomegalia e/ou dor aguda no quadrante superior esquerdo que se deve ao infarto esplênico, anemia e disfunção plaquetária. Dores de cabeça, dores ósseas, artralgias, dor por infarto esplênico e febre são incomuns na fase crônica, porém vão ficando mais frequentes com o progresso da LMC⁽⁴⁻⁶⁾.

A esplenomegalia está presente em cerca de 60-80% dos casos, podendo ser de grande monta, algumas vezes palpável na fossa ilíaca esquerda, indolor ou dolorosa à palpação. Em até 50% dos casos, pode haver hepatomegalia indolor associado a esplenomegalia⁽⁶⁾.

Em termos laboratoriais, a característica da doença é a presença de leucocitose neutrofílica acentuada que se correlaciona à carga tumoral, definida pelo tamanho esplênico. A

hiperleucocitose se apresenta com valores acima de 100.000 leucócitos/mm³ e associada a essa leucocitose verifica-se intenso desvio à esquerda, com presença de formas jovens granulocíticas no sangue periférico. Há também contagem absoluta aumentada de eosinófilos e basófilos⁽³⁻⁶⁾.

Ainda, como achados laboratoriais, tem-se, em até 50% dos casos de LMC, uma anemia normocítica e normocrômica, e uma trombocitose, com Plaquetometria acima de 400.000 plaquetas/mm³. E mesmo diante de uma trombocitose, os pacientes apresentam risco aumentado para sangramento pela existência de disfunção plaquetária, ao mesmo tempo que apresentam risco aumentado para trombose devido a Leucostase e trombocitose aumentada⁽⁶⁾.

A síndrome Leucostase se dá por conta do aumento dos blastos que aumentam a viscosidade do sangue, uma vez que são células maiores e pouco deformáveis. Porém o risco de Leucostase ocorre, mais comumente com leucometria acima de 200.000/mm³. Como clínica que o paciente pode apresentar por conta da síndrome Leucostase tem-se a dispneia, hipoxemia, sangramento, desorientação, cefaleia, borramento visual e ataxia, sintomas estes devido a lentificação do fluxo microvascular em órgãos e tecidos justamente pelo grande número de blastos nos capilares. Em situações mais graves pode-se ter complicações neurológicas como crise convulsiva e coma⁽⁵⁻⁶⁾.

Diagnóstico

Deve-se suspeitar do diagnóstico de mieloide crônica a presença de uma leucocitose acentuada (acima de 50.000 leucócitos/mm³), com predomínio de neutrófilos com desvio à esquerda estendendo-se para blastos. É comum em estágios iniciais a basofilia e o aumento da contagem de eosinófilos, além de trombocitose. A trombocitopenia é rara e, se presente sugere um pior prognóstico. Essas alterações laboratoriais no hemograma num paciente com esplenomegalia, é indispensável que se investigue possível diagnóstico de LMC.

A maioria dos pacientes com LMC são diagnosticados na fase crônica da doença, e mesmo na fase crônica, cerca de 20-40% dos pacientes são assintomáticos. Quando sintomáticos, a apresentação clássica é esplenomegalia volumosa, hepatomegalia e leucocitose com desvio à esquerda. O sangue periférico tem, caracteristicamente, desvio à esquerda com predomínio de granulócitos neutrófilos, havendo aparecimento de células granulocíticas mais imaturas como mieloblasto, promielócito, mielócito e metamielócito. A maioria dos pacientes têm basofilia e eosinofilia. Pode haver discreto aumento de monócitos e podem ser vistos, eventualmente, eritroblastos e núcleos ou fragmentos de megacariócitos no sangue periférico⁽¹⁾.

Após um período de tempo, que pode variar de três a cinco anos, a LMC evolui da fase crônica (FC) para um período de doença mais avançada e de difícil controle, chamado de fase

acelerada (FA), e desta para a crise blástica (CB). A fase acelerada da LMC é marcada por uma alta contagem granulocítica, principalmente de neutrófilos e basófilos, e esplenomegalia refratárias à terapia, além da perda progressiva da capacidade de diferenciação do clone neoplásico, surgindo cada vez mais blastos na medula e sangue periférico⁽¹⁻⁶⁾.

Algumas vezes pode ocorrer a evolução da FC diretamente para a CB. A crise blástica trata-se de uma leucemia aguda rapidamente fatal, com sobrevida média de três meses e que geralmente é a causa mais comum de óbito pela LMC. Um dos principais critérios para a identificação da evolução para crise blástica é a contagem de blastos. Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), o número de blastos deve ser igual ou superior a 20%⁽⁶⁻⁷⁾.

É importante biopsiar a medula óssea ao diagnóstico para avaliar a presença de fibrose, que é pouco frequente na fase crônica, mas que pode surgir com a progressão da doença. A reticulina está aumentada em 40% dos pacientes ao diagnóstico e, geralmente, está relacionada à hiperplasia megacariocítica, acentuada esplenomegalia e maior intensidade de anemia⁽¹⁾.

O baixo escore da fosfatase alcalina leucocitária (LAP), estão entre as anormalidades bioquímicas apresentadas na LMC. Em alguns pacientes há alterações cíclicas na contagem de leucócitos em intervalos de 50 a 70 dias, com uma fase de níveis leucêmicos e uma fase de níveis normais, sendo necessário afastar possíveis diagnósticos diferenciais como reação leucemoide e outras leucemias mieloide⁽⁶⁻⁷⁾.

O diagnóstico por meio da medula óssea pode ser realizado através do mielograma e biópsia de medula. A medula óssea dos pacientes com LMC encontra-se hiper celular com hiperplasia mieloide acentuada, apresentando células em todas as fases de maturação, e as vezes, há evidências de elevada reticulina ou fibrose colágena⁽⁵⁻⁶⁾.

A análise citogenética e molecular, além de estabelecer o diagnóstico da LMC, faz a monitorização do tratamento. Na maioria dos casos, há presença do cromossomo Philadelphia e a presença do cromossomo ou de seu transcrito BCR-ABL determina o diagnóstico da doença. Caso o cromossomo Ph não seja encontrado em um paciente com suspeita de leucemia mieloide crônica, exames moleculares devem ser realizados com o intuito de detectar a presença do gene BCR-ABL híbrido. A técnica de cariótipo medular e hibridização in situ por fluorescência (FISH), é útil na demonstração de translocação 9-22 e detecção BCR-ABL. Outros pacientes, cerca de 10% a 15%, apresentam outras alterações cromossômicas como, a perda do cromossomo Y, trissomia do cromossomo 8, perdas de material do 22q ou duplo Ph e outras complexas envolvendo o cromossomo 9 ou o cromossomo 22⁽⁵⁻⁶⁾.

Tratamento

O tratamento da LMC é baseado na fase que a doença se apresenta, na idade do paciente e na disponibilidade de um doador de células tronco hematopoiéticas, ou o tratamento medicamentoso com os inibidores da tirosina-quinase.⁽⁵⁻⁶⁾ O mesilato de imatinibe (Gleevec®) revolucionou a terapêutica da LMC ao propiciar taxas impressionantes de remissão da doença. Este tem sido o tratamento de primeira linha, ficando o transplante alogênico de células hematopoiéticas em segundo plano. Estudos clínicos demonstraram a enorme superioridade do imatinibe em relação a todas as terapias medicamentosas anteriores, como interferon alfa, hidroxiureia, bussulfano, entre outros⁽¹⁰⁾. A droga reduz significativamente a quantidade de células leucêmicas, sendo capaz de produzir uma remissão citogenética completa⁽⁵⁻⁷⁾.

O mesilato de imatinibe é um inibidor específico da tirosina quinase “mutante” codificada pelo gene BCR/abl. Logo, ele atua apenas nas células neoplásicas, bloqueando o estímulo hiperproliferativo, o que evita seu acúmulo no organismo. O imatinibe previne a ativação de vias de transdução de sinal que induzem os processos de transformação leucêmica que causam a LMC⁽⁸⁻⁹⁻¹⁰⁾. Manifestações clínicas de efeitos adversos com o mesilato de imatinibe ocorrem numa faixa abaixo de 5% como, lesões cutâneas, câimbras musculares, dores ósseas, ganho de peso, disfunção hepática, renal ou cardiovascular, náuseas, vômitos e diarreia.

O fármaco inibi, ainda, outras vias de sinalização como o receptor PDGFe c-kit, portanto o aparecimento de manifestações clínicas, como a formação de edema, pode ocorrer. A maioria dessas manifestações é tratável com a interrupção do tratamento ou com a diminuição da dosagem^(3, 8). A dose padrão, do mesilato de imatinibe é 400 mg/dia, via oral.

O principal objetivo da terapia com o mesilato de imatinibe é o desaparecimento das células carreadoras do cromossomo Philadelphia no estudo citogenético do aspirado de medula óssea, o que em geral ocorre após 12-18 meses de tratamento. De acordo com a literatura atual, a resposta citogenética completa é o único parâmetro terapêutico que se associa de forma consistente com aumento da sobrevida. Pacientes que alcançam tal desfecho apresentam uma sobrevida próxima ao da população de mesma faixa etária não portadora de LMC⁽⁹⁻¹⁰⁾.

Em casos de intolerância ou falência terapêutica devemos trocar o mesilato de imatinibe por outro inibidor de tirosina-quinase mais potente, ou então, encaminhar o paciente para o transplante de células hematopoiéticas. O transplante de células-tronco alogênico é a terapêutica curativa, considerado de segunda linha, após falha após 6 meses de terapia com imatinibe, resposta insatisfatória ou resistência aos inibidores de tirosina-quinase. O transplante de células-tronco alogênico é mais eficaz na fase crônica da LMC, produzindo uma taxa de sobrevida em torno em 20 anos.

Outra alternativa está sendo utilizada em pacientes nos quais o tratamento convencional tenha falhado. A utilização de um inibidor de tirosina-quinase com inibição específica da expressão gênica o torna mais potente, e antes é necessário realizar uma análise mutacional do BCR/abl de forma a decidir a melhor opção farmacológica. Como inibidores da tirosina-quinase de segunda geração tem-se o dasatinibe e nilotinibe, que são drogas bem mais potentes que o mesilato de imatinibe (cerca de 30 a 300 vezes mais)⁽⁵⁻⁹⁻¹⁰⁾.

Material e Método

O presente estudo é do tipo descritivo, no qual é apresentado um relato de caso sobre Leucemia Mieloide Crônica, diagnosticada em um jovem, do sexo masculino, em janeiro de 2023, no Hospital Municipal Doutor Moacyr Rodrigues do Carmo, localizado no município de Duque de Caxias, no estado do Rio de Janeiro. A partir da apresentação do caso, foi realizada uma revisão não sistematizada da literatura sobre diagnóstico e tratamento da leucemia mieloide crônica. E para tanto, observando o impacto do diagnóstico preciso e ágil sobre a resposta ao tratamento direcionado, utilizando a medicação considerada, atualmente, como de primeira linha, contribuindo, desta forma, com o processo de cura e melhor sobrevida.

Para a revisão não sistematizada da literatura, utilizou-se como base de dados, artigos e outras publicações disponíveis no scielo (Scientific Electronic Library Online) e BVS (Biblioteca Virtual em Saúde), selecionados através de palavras-chaves como leucemia, mieloide, crônica. Como filtros de seleção, utilizou-se o idioma (inglês e português) e o período de publicação (artigos publicados entre os anos de 2007 e 2021). Na base de dados scielo, dos 31 artigos apresentados, foram selecionados 10, enquanto na BVS foram selecionados todos os 4 artigos verificados.

Além das bases de dados acima citadas, para compor o referencial teórico consultou-se material disponibilizado no site do INCA (Instituto Nacional de Câncer), além de outras publicações como livros e periódicos.

Relato de caso

F.S.F, masculino, 20 anos, nascido em São João de Meriti, Rio de Janeiro, sem comorbidades prévias, em 13 de janeiro de 2023, procurou atendimento na unidade de pronto atendimento – UPA Beira Mar, no município de Duque de Caxias, com queixa de febre (segundo relato do próprio paciente, febre aferida em torno de 38-38,5 0C), mialgia intensa e prostração após realização de exercício físico (musculação). Na referida unidade foi realizado hemograma completo, que revelou importante alteração na hematoscopia. Desta forma, foi

realizada nova coleta de amostra de sangue periférico, que confirmou importante alteração em hemograma:

Eritrograma: hemoglobina 10,4 | hematócrito 30,6.

Leucograma: leucócitos 135.180/uL | mielócitos 18.925 uL | metamielócitos 40.554 uL | bastões 21.629 uL | segmentados 40.554 uL | 32% de células com características blásticas.

Plaquetas: 574.000.

Ao exame físico: paciente em bom estado geral, lúcido e orientado auto e alopsiquicamente, eupneico em ar ambiente, acianótico, anictérico, normocorado e normohidratado.

AP: MVUA, sem ruídos adventícios.

ACV: RCR em 2T, bulhas normofonéticas, sem sopros.

Abd: abdome plano, massa visível em hipocôndrio esquerdo, peristáltico, timpânico à percussão e apresentando macicez à percussão de espaço de traube, indolor à palpação superficial e profunda, baço palpável.

MMII: panturrilhas livres, pulsos palpáveis bilateralmente e ausência de edemas.

A partir de tais achados laboratoriais e presença de esplenomegalia ao exame físico, paciente é encaminhado para internação no Hospital Municipal Dr Moacyr Rodrigues do Carmo, localizado, também, no município de Duque de Caxias, para investigação e confirmação da hipótese diagnóstica de possível síndrome mieloproliferativa.

Na internação foi realizada uma USG de abdome total, no dia 17 de janeiro do corrente ano, com o seguinte achado:

USG de abdome total (17/01/23): Fígado de dimensões aumentadas (18 cm), contorno regular e ecotextura homogênea. Vesícula biliar distendida, com espessura norma, sem cálculos. Baço de dimensões aumentadas, com textura homogênea, medindo 213 mm x 112 mm. Não há líquido livre na cavidade abdominal.

Para investigação, também foi realizada esfregaço de sangue periférico, que evidenciou hiperleucocitose com desvio escalonado até mieloblastos.

Diante do caso, e, após avaliação por hematologista, foi iniciado, em 17 de janeiro de 2023, tratamento para Leucemia Mieloide Crônica, em fase crônica, sem evidência de Leucostase ou lise tumoral, mesmo ainda sem a confirmação diagnóstica por estudo molecular ou citogenético. Paciente encaminhado para acompanhamento ambulatorial pelo serviço de oncohematologia para seguimento diagnóstico e acompanhamento de tratamento.

Na ocasião o tratamento foi iniciado com Imatinibe, Alopurinol e Hidratação venosa. Vale destacar, que o início rápido do tratamento foi possível graças a doação de 2 caixas do Imatinibe, pelo hematologista, que avaliou o caso, o que possibilitou a otimização do tratamento

sem atraso, que viesse a depender da vaga com serviço ambulatorial de serviço especializado, comprometendo, desta forma, a resposta efetiva ao tratamento.

O referido paciente compareceu à sua primeira consulta no serviço de hematologia, no dia 22 de março de 2023, passando a ser acompanhado no Hemorio, localizado no município do Rio de Janeiro. No dia 19 de abril de 2023 realizou esfregaço de sangue de medula óssea, com pesquisa do gene de fusão por RT PCR, sendo detectado o gene t (9;22) (q34, q11) / BCR-ABL p210, confirmando o diagnóstico de Leucemia Mieloide Crônica. Segue em acompanhamento ambulatorial com ótima resposta ao tratamento iniciado, de forma otimizada.

Discussão

Com base na revisão bibliográfica apresentada sobre leucemia mieloide crônica, verifica-se que o paciente do relato de caso apresentado, apresenta o quadro clássico de uma LMC, que é a presença de uma esplenomegalia e hiperleucocitose com importante desvio à esquerda até metamielócitos. Desta forma, diante desses achados, e, afastando possíveis diagnósticos diferenciais, como reação leucemoide e outras síndromes mieloproliferativas, o médico precisa conduzir investigação para confirmação diagnóstica de leucemia mieloide crônica.

O paciente trata-se de um homem jovem de 20 anos, que recebeu o diagnóstico de LMC e mesmo que em termos epidemiológicos, se observa uma maior incidência de leucemia mielóide crônica, na faixa etária entre 40-60 anos de idade, esta doença pode ocorrer em qualquer faixa etária, desde a infância (cerca de 2% dos casos) até adultos jovens (menos de 10% dos casos).

Diante do achado clínico de esplenomegalia e hiperleucocitose, é de fundamental importância confirmar o diagnóstico de leucemia mieloide crônica e iniciar o mais precocemente o tratamento. Uma vez retardado o início do tratamento, há uma importante redução da sobrevida, que decai para algo em torno de dois à cinco anos. E ainda se não tratada, a LMC acaba evoluindo para uma forma aguda rapidamente fatal, que é a crise blástica, que apresenta uma sobrevida média menor ainda, de cerca de três meses, sendo, desta forma, a causa mais comum de óbito por esta doença.

O paciente apresentava uma apresentação clínica sugestiva de leucemia mieloide crônica, em fase crônica da doença, sem sinais de Leucostase ou síndrome de lise tumoral. Fase crônica pelos achados característicos de esplenomegalia, hiperleucocitose com desvio à esquerda até mielócitos e metamielócitos, porém sem basofilia. Mais da metade das pessoas com LMC são diagnosticadas ainda na fase crônica da doença. E mais uma vez ressalta-se que

se não iniciado o tratamento, pode ocorrer a evolução da doença para as fases acelerada ou crise blástica.

A esplenomegalia do paciente era indolor à palpação superficial e profunda e foi confirmada através de ultrassonografia de abdome, exame este que também verificou a presença de hepatomegalia, outro achado relativamente comum na LMC em fase crônica. Além da hepatoesplenomegalia, também foi evidenciada em hemograma a hiperleucocitose, com valor de 135.180 uL, com desvio à esquerda até mielócitos e metamielócitos, porém sem características de síndrome Leucostase ou mesmo sinais de lise tumoral. Também apresentava trombocitose com valor de 574.000 plaquetas e anemia do tipo normocítica e normocrômica. Como manifestações clínicas relatava febre acima de 38 °C e mialgia intensa.

Foi realizado esfregaço de sangue periférico com resultado altamente sugestivo de leucemia mieloide crônica, sendo iniciado, desta forma, tratamento com medicação de primeira linha, com inibidor específico da tirosina-quinase, o mesilato de imatinibe, além, de encaminhar o paciente para acompanhamento ambulatorial e confirmação diagnóstica através da avaliação da medula óssea. Portadores de LMC apresentam uma medula hipercelular com hiperplasia mieloide acentuada, apresentando células em todas as fases de maturação. O paciente do caso apresentado teve o diagnóstico confirmado de leucemia mieloide crônica através de pesquisa do gene de fusão por RT PCR, sendo detectado o gene t (9;22) (q34, q11) / BCR-ABL p210.

O paciente iniciou tratamento com mesilato de imatinibe e, no momento, com resposta satisfatória a terapêutica, seguindo em acompanhamento ambulatorial. O sucesso da resposta terapêutica se deve a suspeita clínica e seguimento para investigação de LMC, com tratamento iniciado de forma precoce. Vale destacar, ainda, que como medida profilática, ainda foi adicionado ao tratamento, Alopurinol e orientação quanto ao aumento da ingestão hídrica. Isto porque, como o imatinibe atua diretamente nos clones neoplásicos, ocorre intenso processo de morte celular com exposição de conteúdo intracelular, dentre eles urato, podendo sobrecarregar a função renal.

O tratamento com o mesilato de imatinibe dura cerca de dezoito meses, e, a resposta citogenética completa, ou seja, a ausência de clones neoplásicos na medula óssea, é que orienta o processo de cura. Uma vez atingida essa resposta completa, portadores da LMC passam a apresentar uma sobrevida próxima ao da população de mesma faixa etária não portadora de LMC.

No momento, o paciente está respondendo ao tratamento, já não apresenta esplenomegalia e seus leucócitos estão próximos dos valores da normalidade. Segue em tratamento e acompanhamento ambulatorial.

Conclusão

Diante do exposto neste trabalho, verificou-se a importância em se identificar achados clínicos e laboratoriais característicos de uma síndrome mieloproliferativa e desta forma realizar a investigação diagnóstica para início o mais precoce possível do tratamento para leucemia mieloide crônica. Mesmo sendo uma doença, estatisticamente mais prevalente em adultos com idade média em torno dos 55 anos, tal fato não descarta a possibilidade de ocorrência da LMC em adultos jovens. Reconhecer a esplenomegalia num paciente com leucocitose importante exige uma investigação clínica que considere a LMC como possível hipótese diagnóstica. O tratamento instituído o mais rápido possível com o mesilato de imatinibe, droga de primeira linha para seu tratamento, reduz consideravelmente a progressão da doença em fase crônica para fase acelerada e até mesmo possibilita a remissão e cura da doença.

Relatos de casos são instrumentos importantes para a constatação e confrontamento do que se verifica na literatura e desta forma, novos estudos merecem ser apresentados de forma a contribuir para a formação e aprimoramento profissional, fortalecendo a medicina baseada em evidências.

Referências

1. Bortolheiro TC, Chiatton CS. Leucemia Mieloide Crônica: história natural e classificação. Rev Bras Hematol Hemoter. 2008;30 (supl. 1): 3-7.
2. Bollmann PW, Giglio A. Leucemia mieloide crônica: passado, presente, futuro. Einstein. 2011;9(2):236-43.
3. Serdlow, SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H, Thiele J, Vardiman JW (2008). World Health Organization Classifications of Tumours. of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. IARC Press, Lyon, France.
4. Chauffaille M LLF. Neoplasias mieloproliferativas: revisão dos critérios diagnósticos e dos aspectos clínicos. Ver Bras Hematol Hemoter. 2010;32(4):308-316.
5. Goldman L, Schafer A.I. Goldman-Cecil Medicina. 24ª ed. Elsevier, v.1, 2014.
6. Sossela F.R, Zoppas B.C.A, Weber L.P. Leucemia Mieloide Crônica: aspectos clínicos, diagnóstico e principais alterações observadas no hemograma. Artigo de Revisão, 2017: 49 (2): 127-30.

7. Abbas A.K, Aster J, Kumar V. Patologia: bases patológicas das doenças. 9ª ed. Elsevier, 2016.
8. Granado A.C et al. Avaliação laboratorial da doença residual mínima na leucemia mieloide crônica por Real-Time PCR. j Bras Patol Med Lab, v. 44, p. 433-440, dez 2008.
9. Alvarenga T.F et al. Efeitos adversos e resposta citogenética em pacientes com leucemia mieloide crônica tratados com imatinibe. Rev Bras de Hematol e Hemoter. 2010;32(2): 116-122.
10. Abreu M.T.C.L et al. Inibidores de tirosina quinase na leucemia mieloide crônica. Rev Bras de Hematol e Hemoter, 2009.

Anexos

- 1- Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.
- 2- Termo de Anuência da Instituição.
- 3- Carta de Aceite do Orientador.