

LEUCEMIA MIELOMONOCÍTICA JUVENIL: UM RELATO DE CASO

JUVENILE MYELOMONOCYTIC LEUKAEMIA: A CASE REPORT

LAILA DANTAS MACHADO **PRAZERES**^{1*}, MANOELA DANTAS MACHADO **PRAZERES**², FLÁVIA CRISTINA FERNANDES **PIMENTA**³, ELOISA CARTAXO ELOY **FIALHO**³, ANDREA GADELHA NÓBREGA **LINS**⁴, GLACEANNE TORRES MAMEDE **BOMFIM**⁴, MELINA PEREIRA **FERNANDES**^{4,5}

1. Acadêmico do curso de graduação do curso de Medicina da Universidade Federal da Paraíba; 2. Acadêmico do curso de graduação em Medicina do Centro Universitário de João Pessoa; 3. Hematologista no Hospital Napoleão Laureano, João Pessoa-PB; 4. Oncologista pediátrica no Hospital Napoleão Laureano, João Pessoa-PB; 5. Pediatra no Hospital Universitário Lauro Wanderley, João Pessoa-PB

* Rua Monteiro Lobato, 538, apto 1301, Tambaú, João Pessoa, Paraíba, Brasil. CEP: 58039-170. lailadantamp@gmail.com

Recebido em 13/07/2017. Aceito para publicação em 31/07/2017

RESUMO

A leucemia mielomonocítica juvenil (LMMJ) é uma doença hematopoiética rara, que representa 2 a 3% de todas as leucemias pediátricas. A LMMJ é uma doença mieloproliferativa caracterizada pela superprodução monoclonal de células mieloides. Os sinais e sintomas são resultado da infiltração de células monocíticas, sendo os sintomas mais comuns: febre, tosse, astenia, palidez, linfadenopatia, hepatoesplenomegalia, lesões cutâneas e sangramento. A LMMJ apresenta uma evolução clínica agressiva e responde insatisfatoriamente à quimioterapia. O transplante de medula óssea (TMO) é o único tratamento curativo. Descrevemos o caso de uma paciente do sexo feminino, 12 anos, admitida na oncologia pediátrica do Hospital Napoleão Laureano com dor abdominal e vômito há 1 mês. A apresentação clínica associa aos achados laboratoriais, permitiram o diagnóstico. A paciente foi tratada com quimioterapia e encaminhado para transplante de medula óssea.

PALAVRAS-CHAVE: Leucemia mielomonocítica juvenil, síndrome mielodisplásica, diagnóstico.

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 12-years-old female child, who appeared in the pediatric oncology department of Napoleão Laureano Hospital presented with abdominal pain and vomit of 1 month in duration. The clinical presentation together with laboratory findings allowed the correct diagnosis. The patient was treated with chemotherapy and referred for bone marrow transplantation.

KEYWORDS: Juvenile myelomonocytic leukaemia, myelodysplastic syndrome, diagnosis.

1. INTRODUÇÃO

Leucemia mielomonocítica juvenil (LMMJ) é uma desordem mieloproliferativa rara, caracterizada por uma produção exacerbada de células da linhagem mieloide e representa 2% -3% de todas as leucemias pediátricas¹. Acomete principalmente lactentes e crianças menores de dois anos de idade²⁻⁵. Clinicamente os pacientes apresentam palidez, febre, linfadenopatia e esplenomegalia. Anemia, trombocitopenia, e aumento de 10-15% de blastos são achados comuns encontrados no sangue periférico^{1,2,6,7}. Graus variáveis de mielodisplasia e hemoglobina fetal elevada também são achados frequentes. Sua fisiopatologia está relacionada com a desregulação do sinal de transdução da via RAS, resultando numa ativação contínua do receptor GM-CSF e hipersensibilidade in vitro, característica da LMMJ⁸.

Grandes progressos foram alcançados no diagnóstico e na compreensão da patogênese da LMMJ, identificando as alterações genéticas que ocorrem nos pacientes. Mutações de RAS, NF1, PTPN11 e CBL e os genes envolvidos na via RAS-MAPK, são encontrados em aproximadamente 80% desses pacientes⁹⁻¹². A identificação recente de novas mutações genéticas na LMMJ foram importantes não apenas no diagnóstico, mas também na apresentação fenotípica, prognóstico e manejo clínico da doença¹³⁻¹⁶.

No passado, a única terapia curativa conhecida para JMML era o transplante medula óssea (TMO), mas recentemente foi relatado que alguns pacientes apresentaram melhora clínica e sobrevida a longo prazo sem nenhum tratamento.¹¹ Aqui, apresentamos um paciente com JMML portador de mutação KRAS. Este trabalho objetiva descrever e elucidar as características laboratoriais, os critérios diagnósticos, tratamento e as dificuldades diagnósticas e tratamento dessa rara doença hematopoiética da infância.

2. CASO CLÍNICO

Paciente do sexo feminino, 12 anos, procurou o serviço uma Emergência Pediátrica, em junho de 2016,

apresentando aumento do volume abdominal e dor, com duração de quatro meses. Foi feita uma ultra-sonografia abdominal total, evidenciando tumor ovariano. Foi realizada uma salpingo-ooforectomia com diagnóstico subsequente de teratoma imaturo de grau III, confirmado por revisão da lâmina. Após um mês, a paciente foi encaminhada ao setor de Oncologia Pediátrica do Hospital Napoleão Laureano, referindo dor abdominal e vômitos há 30 dias. O exame físico revelou edema, palidez, petéquias, hepatomegalia de 6 cm abaixo do rebordo costal direito e esplenomegalia de 8 cm abaixo do rebordo costal esquerdo. A análise completa da contagem de sangue mostrou leucocitose ($124 \times 10^9/L$), monocitose ($31 \times 10^9/L$), anemia (Hb: 5,5g/dL), aumento no número de blastos ($15 \times 10^9/L$) e trombocitopenia (plaquetas: $26 \times 10^9/L$). O nível de Hemoglobina F foi de 36,2%. Foram coletados mielograma, imunofenotipagem e biópsia de medula óssea, que revelaram hiperplasticidade às custas do setor mielo-monocítico e displasia com mieloblastos variando em números de 3-7%, afastando leucemia aguda e direcionando o diagnóstico de Síndrome Mielodisplásica (SMD). O nível de Hemoglobina F foi de 36,2%. A análise do cariótipo foi normal e um resultado negativo para o gene de fusão BCR/ABL. A JMML foi diagnosticada de acordo com os critérios da OMS. A análise citogenética revelou mutação KRAS. Foi iniciada a terapia de citorredução com 500mg/dia de hidroxiureia (Hydrea), administrada por via oral. A hepatoesplenomegalia e a leucocitose regrediram. Foi prescrita 5-azitadina, mas não foi utilizada pela dificuldade de obter a medicação. Paciente encaminhada para transplante heterólogo com doador compatível, porém, evoluiu com infecção fúngica e óbito.

3. DISCUSSÃO

A JMML pode ter uma incidência de até 1,2/1.000.000 de crianças por ano, representando 2% a 3% de todas as neoplasias hematológicas da infância.³ A idade média na apresentação é de 2 anos (faixa de 0,1 a 11,4 anos) e o sexo masculino é o mais frequentemente acometido (2-3: 1),² portanto, nossa paciente se encontra fora da faixa de apresentação típica para idade e sexo. A apresentação clínica é inespecífica, caracterizada por palidez em 64% dos casos, hepatoesplenomegalia em 97%, linfadenopatia em 76%, febre em 54% e erupção cutânea em 36%.¹⁷ Em crianças com esta sintomatologia, deve-se pensar em LMMJ e ajustá-las aos critérios diagnósticos elaborados pelo International JMML Working Group (tabela 1), os quais são utilizados pela Organização Mundial de Saúde (OMS) para classificação.¹⁸ Para explicar as características mielodisplásicas e proliferativas observadas na JMML, a classificação da OMS colocou a entidade no grupo de síndromes mielodisplásicas (SMD) e neoplasias mieloproliferativas. A descoberta recente de que aproximadamente 90% das crianças com JMML possuem mutações somáticas ou germinativas em genes envolvidos na via de sinalização RAS, além de melhorar

a nossa compreensão da patogênese molecular deste transtorno, facilitou o diagnóstico, permitindo análises mutacionais. Portanto, não é surpreendente que os critérios inicialmente propostos e usados por muitos anos para o diagnóstico de JMML tenham sido revisados ao longo do tempo^{4,5,7}. Os critérios mais recentes utilizam as características oncogênicas para diagnosticar crianças com JMML¹⁸.

Tabela 1. Critérios diagnósticos da leucemia mielomonocítica juvenil adotados pelo International JMML Working Group.

Sintomatologia Sugestiva

Hepatoesplenomegalia

Palidez

Febre

Eritema subcutâneo

Critérios laboratoriais (é necessária a presença dos 3 critérios)

1. Monocitose persistente no sangue periférico ($>1 \times 10^9/L$)
2. Ausência do cromossomo Philadelphia [t(9;22)(q34;q11)] ou fusão do gene BCR/ABL
3. $<20\%$ de blastos na medula óssea

Outros critérios (é necessária a presença de, pelo menos, 2 critérios)

1. Aumento da hemoglobina fetal (de acordo com a idade)
2. Leucócitos no sangue periférico $>1 \times 10^{10}/L$
3. Precursores mieloides imaturos no sangue periférico
4. Anomalias citogenéticas clonais (incluindo monossomia 7)
5. Hipersensibilidade dos precursores mieloides ao GM-CSF (teste in vitro)

Embora a maioria dos pacientes tenham um curso clínico agressivo e evolua para o óbito, se não realizado o TMO, há alguns pacientes com melhor evolução e melhora espontânea¹¹. Classicamente, idade jovem ao diagnóstico (<2 anos), contagem de plaquetas acima de $33 \times 10^9/L$ e hemoglobina fetal inferior a 15% ao diagnóstico foram identificadas como fatores prognósticos favoráveis^{3,17}.

Na nossa paciente foi encontrada a mutação KRAS. As proteínas RAS são pequenas moléculas de sinalização de ligação ao GTP que controlam a proliferação celular, sobrevivência e diferenciação¹⁹. A ativação do RAS é um passo essencial na proliferação de células para a maioria dos fatores de crescimento hematopoiético^{20,21}. As mutações pontuais de ativação somática de genes NRAS ou KRAS são encontradas em 20-30% dos pacientes com JMML e são as de melhor prognóstico⁶. Existem alguns estudos que relataram menores taxas de recaída e melhor sobrevivência em pacientes portadores das mutações RAS^{22,23}.

O uso do Hydrea, com diminuição da leucometria e redução parcial da hepatoesplenomegalia, parece diminuir as complicações perioperatórias futuras de um

possível transplante, pois já foi constatado que a diminuição do número do infiltrado de blastos, a melhora das citopenias e a redução da esplenomegalia podem reduzir os riscos das complicações peritransplante, porém não há evidências que possam, na realidade, aumentar a taxa de sobrevida ou reduzir o risco de recidiva²⁴.

O TMO é a abordagem curativa sabidamente estabelecida para a maioria das crianças com JMML, resultando em uma sobrevivência de longo prazo em muitos pacientes²⁶⁻²⁹. Assim, recomenda-se o TMO precocemente para todas as crianças com JMML e mutações NF-1, PTPN-11 somáticas e mutações K-RAS, e para a grande maioria das crianças com mutações N-RAS somáticas. Como foram relatadas remissões espontâneas em muitos pacientes com linha germinativa CBL e alguns poucos pacientes com mutações somáticas NRAS, um acompanhamento cuidadoso em vez de TMO é recomendado, em primeiro lugar, para esses pacientes³⁰.

Recentemente, a azacitidina, um agente hipometilante, induziu remissões hematológicas / moleculares em algumas crianças com JMML, e seu papel na redução da carga de leucêmica, antes do TMO, requer estudos adicionais²⁵.

4. CONCLUSÃO

Em resumo, JMML é fenotípica e genotipicamente uma doença heterogênea. Apesar do curso clínico agressivo observado na maioria dos pacientes, alguns pacientes podem ter um curso clínico leve. O desenvolvimento recente na identificação de lesões moleculares revelaram a importância da correlação genótipo-fenótipo nesta doença, o que é crítico para adaptar à conduta clínica. Todo paciente com um possível diagnóstico de JMML deve ser selecionado para lesões moleculares subjacentes. Através dos critérios diagnósticos, foi possível fazer o diagnóstico de JMML. Devido ao mau prognóstico, a paciente foi enviada ao transplante de medula óssea, mas evoluiu com infecção fúngica e óbito. Porém, a descrição do caso permitiu enfatizar e elucidar os critérios clínicos e laboratoriais, bem como as modalidades terapêuticas recomendáveis para pacientes com LMMJ.

AGRADECIMENTOS

Nossos sinceros agradecimentos à equipe do Laboratório Diagnóstica, que nos ajudou no diagnóstico, e ao Grupo Brasileiro de Síndrome Mielodisplásica, que acolheu nossa paciente para o transplante de medula óssea.

5. REFERÊNCIAS

[01] Siddiqui EU, Hanif S. Juvenile myelomonocytic leukaemia. *Pak J Med Sci.* 2008; 24(1): 175-7.
 [02] Niemeyer CM, Arico M, Basso G, *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: 3534-43.
 [03] Niemeyer CM, Kratz CP. Pediatric myelodysplastic syndromes and juvenile myelomonocytic leukemia: molecular classification and treatment options. *Br J Hematol* 2008; 140: 610-24.
 [04] Luna-Fineman S, Shannon KM, Atwater SK, *et al.* Myelodysplastic and myeloproliferative disorders of childhood: a study of 167 patients. *Blood* 1999; 93: 459-66.
 [05] Sasaki H, Manabe A, Kojima S, *et al.* Myelodysplastic syndrome in childhood: a retrospective study of 189 patients in Japan. *Leukemia* 2001; 15:1713-20.
 [06] Yoshimi A, Kojima S, Hirano N. Juvenile myelomonocytic leukemia: epidemiology, etiopathogenesis, diagnosis, and management considerations. *Paediatr Drugs* 2010; 12: 11-21.
 [07] Loh ML. Recent advances in the pathogenesis and treatment of juvenile myelomonocytic leukaemia. *Br J Haematol* 2011; 152: 677-87.
 [08] Emanuel PD, Bates LJ, Castleberry RP, *et al.* Selective hypersensitivity to granulocyte-macrophage colony-stimulating factor by juvenile chronic myeloid leukemia hematopoietic progenitors. *Blood* 1991; 77: 925- 29.
 [09] Loh ML, Mullighan CG. Advances in the genetics of high-risk childhood B-progenitor acute lymphoblastic leukemia and juvenile myelomonocytic leukemia: implications for therapy. *Clin Cancer Res* 2012; 18: 2754-67.
 [10] Yoshida N, Doi S, Kojima S. Current management of juvenile myelomonocytic leukemia and the impact of RAS mutations. *Paediatr Drugs* 2012; 14: 157-63.
 [11] Takagi M, Shinoda K, Piao J, *et al.* Autoimmune lymphoproliferative syndrome-like disease with somatic KRAS mutation. *Blood* 2011; 117: 2887-90.
 [12] Matsuda K, Shimada A, Yoshida N, *et al.* Spontaneous improvement of hematologic abnormalities in patients having juvenile myelomonocytic leukemia with specific RAS mutations. *Blood* 2007; 109: 5477- 80.
 [13] Loh ML, Sakai DS, Flotho C, *et al.* Mutations in CBL occur frequently in juvenile myelomonocytic leukemia. *Blood* 2009; 114: 1859- 63.
 [14] Niemeyer CM, Kang MW, Shin DH, *et al.* Germline CBL mutations cause developmental abnormalities and predispose to juvenile myelomonocytic leukemia. *Nat Genet* 2010; 42: 794-800.
 [15] Pérez B, Mechinaud F, Galambrun C, *et al.* Germline mutations of the CBL gene define a new genetic syndrome with predisposition to juvenile myelomonocytic leukaemia. *J Med Genet* 2010; 47: 686-91.
 [16] Matsuda K, Taira C, Sakashita K, *et al.* Long-term survival after nonintensive chemotherapy in some juvenile myelomonocytic leukemia patients with CBL mutations, and the possible presence of healthy persons with the mutations. *Blood* 2010; 115: 5429-31.
 [17] Malumbres M, Barbacid M. RAS oncogenes: the first 30 years. *Nat Rev Cancer* 2003; 3: 459-65.
 [18] Chan RJ, Cooper T, Kratz CP, *et al.* Juvenile myelomonocytic leukemia: a report from the 2nd International JMML Symposium. *Leuk Res* 2009; 33: 355-62.
 [19] Satoh T, Nakafuku M, Miyajima A, *et al.* Involvement of ras p21 protein in signal-transduction pathways from interleukin 2, interleukin 3, and granulocyte/macrophage colony-stimulating factor, but not from

- interleukin 4. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2001; 88: 3314-18.
- [20] Yoshida N, Yagasaki H, Xu Y, *et al.* Correlation of clinical features with the mutational status of GM-CSF signaling pathway-related genes in juvenile myelomonocytic leukemia. *Pediatr Res* 2009; 65: 334-40.
- [21] Bresolin S, Zecca M, Flotho C, *et al.* Gene expression-based classification as an independent predictor of clinical outcome in juvenile myelomonocytic leukemia. *J Clin Oncol* 2010; 28: 1919-27.
- [22] Furlan I, Batz C, Flotho C, *et al.* Intriguing response to azacitidine in a patient with juvenile myelomonocytic leukemia and monosomy 7. *Blood* 2009; 113(12): 2867-68.
- [23] Locatelli F, Niemeyer C, Angelucci E, *et al.* Allogeneic bone marrow transplantation for chronic myelomonocytic leukemia in childhood: a report from the European Working Group on Myelodysplastic Syndrome in Childhood. *J Clin Oncol* 1997; 15(2): 566-73.
- [24] Cervantes F. How I treat splenomegaly in myelofibrosis. *Blood Cancer J.* 2011(Oct); 1(10): 37.
- [25] Locatelli F, Nöllke P, Zecca M, *et al.* Hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) in children with juvenile myelomonocytic leukemia (JMML): results of the EWOG-MDS/EBMT trial. *Blood* 2005; 105(1): 410-41.
- [26] Yabe M, Sako M, Yabe H, *et al.* A conditioning regimen of busulfan, fludarabine, and melphalan for allogeneic stem cell transplantation in children with juvenile myelomonocytic leukemia. *Pediatr Transplant* 2008; 12(8): 862-67.
- [27] Manabe A, Okamura J, Yumura-Yagi K, *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): 645-49.
- [28] Smith FO, King R, Nelson G, *et al.* Unrelated donor bone marrow transplantation for children with juvenile myelomonocytic leukaemia. *Br J Haematol* 2002; 116(3): 716-24.
- [29] Dvorak CC, Loh ML. Juvenile myelomonocytic leukemia: molecular pathogenesis informs current approaches to therapy and hematopoietic cell transplantation. *Front Pediatr* 2014; 2: 25.
- [30] Locatelli F, Niemeyer CM. How I treat juvenile myelomonocytic leukemia. *Blood* 2015; 125: 1083-90.