

# Acidente vascular encefálico hemorrágico em adulto jovem como apresentação inicial de leucemia mielomonocítica. Relato de caso\*

## *Hemorrhagic stroke in young adult as initial presentation of myelomonocytic leukemia. Case report*

Rafael Denadai Pigozzi Silva<sup>1</sup>, Viviane Alessandra Capelluppi-Tófano<sup>2</sup>, Dionísio Figueiredo Lopes<sup>3</sup>, Marcos Fernando Tweedie Spadoni<sup>4</sup>, José Edson da Silva Cavalcante<sup>5</sup>

\*Recebido do Serviço de Residência em Neurocirurgia do Hospital Santa Mônica. Aparecida de Goiânia, GO.

### RESUMO

**JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS:** O acidente vascular encefálico (AVE) hemorrágico em pacientes jovens é potencialmente grave. Dentre as causas hematológicas, destaca-se a leucemia mieloide aguda, representada na maioria dos casos pela leucemia promielocítica aguda (M3), sendo escassos os relatos de AVE hemorrágicos como apresentação inicial em pacientes com leucemia mielomonocítica aguda (M4). O objetivo deste estudo foi relatar um caso de AVE hemorrágico como apresentação inicial de leucemia mielomonocítica em paciente jovem e discutir seus aspectos clínicos, evolutivos e terapêuticos.

**RELATO DO CASO:** Paciente do sexo masculino, 19 anos, que apresentou diagnóstico de leucemia mielomonocítica aguda (M4) com hemorragia intraparenquimatosa cerebral, embora os níveis plaquetários fossem de 56.000/mm<sup>3</sup>. Foi submetido à drenagem do hematoma intraparenquimatoso. Recebeu tratamento quimioterápico com citarabina e idarrubicina em doses convencionais, evoluindo com distúrbios metabólicos, hidroeletrólíticos e óbito no quinto dia de internação.

**CONCLUSÃO:** A leucemia mieloide aguda deve fazer parte dos

diagnósticos diferenciais da provável causa de AVE hemorrágico em jovens, inclusive naqueles com níveis plaquetários considerados relativamente “seguros”, uma vez que este não é o único fator causal de sangramento.

**Descritores:** Acidente vascular encefálico, Hemorragia parenquimatosa cerebral, Leucemia mieloide aguda, Leucemia mielomonocítica aguda, Trombocitopenia

### SUMMARY

**BACKGROUND AND OBJECTIVES:** The hemorrhagic stroke in young patients is potentially serious. Among the hematological causes, we highlight the acute myeloid leukemia, represented in most cases by acute promyelocytic leukemia, being few reports of hemorrhagic stroke as initial presentation in patients with acute myelomonocytic leukemia (M4). The objective of this study was to report a case of hemorrhagic stroke as the initial presentation of myelomonocytic leukemia in a young patient and discuss its clinical, evaluative and therapeutic aspects.

**CASE REPORT:** Male patient, 19 years-old who had as initial presentation of acute myelomonocytic leukemia an intraparenchymal cerebral hemorrhage, with platelet levels of 56.000/mm<sup>3</sup>. The patient underwent drainage of hematomas. He received chemotherapy with idarubicin and cytarabine in conventional doses, evolving with metabolic disorders, acute renal failure and death on the fifth day of hospitalization.

**CONCLUSION:** Acute myeloid leukemia should be part of the differential diagnosis of the probable cause of hemorrhagic stroke in young patients, including those with platelet levels considered relatively “safe”, since this is not the only causative factor for bleeding.

**Keywords:** Acute myelomonocytic leukemia, Acute myeloid leukemia, Brain vascular accident, Cerebral parenchymal hemorrhage, Thrombocytopenia.

### INTRODUÇÃO

As doenças hematológicas representam de 4% a 5,8% das causas de lesões cerebrais isquêmicas ou hemorrágicas em jovens<sup>1</sup>, devido ao déficit ora qualitativo, ora quantitativo das plaquetas e dos mecanismos de coagulação<sup>1,2</sup>. Em estudo realizado com achados neuropatológicos de 47 casos de necropsias em pacientes com doença cerebrovascular (DCVE) com idades entre 15 e 40 anos

1. Graduando da Faculdade de Medicina da Universidade de Marília. Marília, SP, Brasil

2. Professora Doutora da Disciplina de Hematologia da Faculdade de Medicina da Universidade de Marília e Assistente de Ensino da Faculdade de Medicina. Marília, SP, Brasil

3. Residente do Serviço de Neurocirurgia do Hospital Santa Mônica. Aparecida de Goiânia, GO, Brasil

4. Neurocirurgião do Hospital Santa Mônica, Aparecida de Goiânia, GO, Brasil

5. Professor Doutor Titular do Departamento de Neurocirurgia da Universidade Federal de Goiás (UFG), Goiânia-GO e Chefe do Serviço de Residência em Neurocirurgia do Hospital Santa Mônica. Aparecida de Goiânia, GO, Brasil

Apresentado em 06 de julho de 2010

Aceito para publicação em 03 de novembro de 2010

Conflito de interesse: nenhum / Fonte de financiamento: nenhuma

Endereço para correspondência:

Viviane Alessandra Capelluppi Tófano

Associação Beneficente Hospital Universitário – ABHU

Rua Dr. Próspero Cecílio Coimbra 80, Cidade Universitária

17525-160 Marília, SP.

Fone/Fax: (55 14) 2105-4536

E-mail: vic.@uol.com.br; rtofano@uol.com.br

© Sociedade Brasileira de Clínica Médica

prevaleceram, dentre as causa *mortis*, as doenças hematológicas (19,2%), nas quais a alteração predominante foi hemorragia intraparenquimatosa (40%); considerando-se somente os casos de leucemia mieloide aguda (LMA), esta porcentagem aumentou para 50%<sup>1</sup>.

Dentre os subtipos de LMA, a leucemia promielocítica aguda (LPA), subtipo M3 na classificação Franco-Americano-Britânica (FAB), é a que mais se relaciona com sangramentos intraparenquimatosos cerebrais<sup>5-8</sup>, sendo escassos os relatos de acidente vascular encefálico (AVE) hemorrágico como apresentação inicial em pacientes com leucemia mielomonocítica aguda (subtipo M4).

O objetivo deste estudo foi relatar um caso incomum de AVE hemorrágico como apresentação inicial de leucemia mielomonocítica em um paciente jovem e discutir seus aspectos clínicos, evolutivos e terapêuticos.

## RELATO DO CASO

Paciente do sexo masculino, 19 anos, branco, procurou atendimento no serviço de urgência e emergência do Hospital Santa Rosa apresentando quadro gripal há três dias, sendo tratado com sintomáticos. Evoluiu com cefaleia intensa, vômitos, sudorese, taquipneia, parestesia do membro inferior direito e anisocoria, procurando novamente o serviço médico. Exames laboratoriais evidenciaram leucocitose de 163.000/mm<sup>3</sup> com presença de blastos e trombocitopenia de 56.000/mm<sup>3</sup>. A tomografia computadorizada de crânio realizada na ocasião revelou volumosa hemorragia intraparenquimatosa à esquerda com desvio da cisura média (Figura 1).

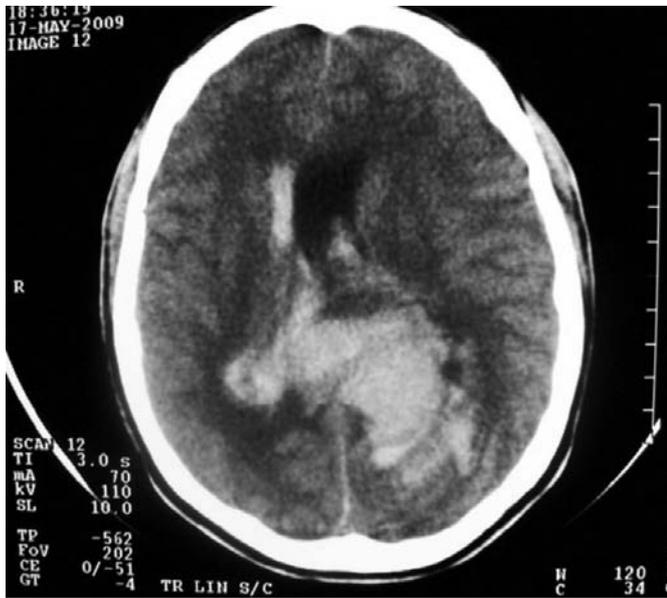


Figura 1 – Tomografia computadorizada de crânio evidenciando volumosa hemorragia intraparenquimatosa à esquerda com desvio da cisura média.

O paciente foi encaminhado ao serviço de neurocirurgia do Hospital Santa Mônica. Na admissão apresentava-se com índice de coma de Glasgow 4, hemodinamicamente estável, sob ventilação mecânica. Ao exame físico apresentava linfadenomegalias na região axilar e inguinal, além de hepatoesplenomegalia. Havia si-

nais de sangramentos em locais de punção, além de equimoses e petéquias nos membros superiores, anisocoria (PE > PD) com reflexo fotomotor presente. Foi internado na unidade de terapia intensiva.

Na investigação laboratorial, apresentava hemoglobina de 9,2 g/dL, hematócrito de 27,5%, leucócitos de 93.600/mm<sup>3</sup> com presença de blastos, plaquetopenia de 33.000/mm<sup>3</sup> e DHL de 7.850 IU/L. O tempo de tromboplastina parcial ativada foi de 37 s, com a relação P/N de 1,12 [plasma normal (N) de 33 s e plasma do paciente (P) de 37 s], o tempo de protrombina foi de 67,10%, com a relação P/N de 1,38 [plasma normal (N) de 13,20 s e plasma do paciente (P) de 18,20 s] e RNI de 1,48. As provas de função hepática foram normais. Não foram realizadas as dosagens do fibrinogênio e PDF.

Foi submetido à drenagem do hematoma intraparenquimatoso, sem intercorrências, mantendo quadro neurológico. Solicitada avaliação da equipe de hematologia que realizou exame da medula óssea (mielograma), através de punção esternal. A medula óssea foi intensamente hiper celular, com a presença de 56% de células blásticas e 27% de componentes da linhagem monocítica. A avaliação citoquímica da medula óssea revelou reação para a enzima peroxidase positiva em blastos. Esses achados, associados com aqueles de sangue periférico, são compatíveis com o diagnóstico de leucemia aguda. Com base nas características morfológicas e citoquímicas o diagnóstico de LMA, subtipo M4 foi definido, de acordo com os critérios estabelecidos pela FAB<sup>9</sup>. O perfil imunofenotípico demonstrou 30,3% de células precursoras da linhagem mieloide (mieloblastos) e 47,33% de células da sublinhagem monocítica. A morfologia e o imunofenótipo foram compatíveis com o diagnóstico de leucemia aguda da linhagem mieloide. Não foi realizada análise citogenética.

Nos dias subsequentes recebeu tratamento quimioterápico com citarabina e idarrubicina em doses convencionais. Evoluiu com oligúria, hipernatremia, hipercalemia e aumento dos níveis séricos de ureia e creatinina, sendo necessária terapia renal substitutiva. A condição clínica continuou a se deteriorar. Constatado óbito no 5º dia de internação hospitalar.

## DISCUSSÃO

Nos pacientes leucêmicos, em especial, o AVE hemorrágico prevalece sobre o isquêmico<sup>4</sup>, que é grave e responsável por altos índices de mortalidade<sup>4-6</sup>.

Dentre os subtipos de LMA, a LPA é a que mais se relaciona com os sangramentos intraparenquimatosos cerebrais<sup>5-7</sup>. Em uma análise de 14 autópsias cerebrais de pacientes com LMA e DCEV, houve apenas um caso de leucemia mielomonocítica aguda (subtipo M4)<sup>8</sup>. Essa paciente era do sexo feminino, 71 anos, e se apresentou clinicamente com quadro comatoso, tendo a análise microscópica evidenciada, como causa do infarto cerebral hemorrágico, a embolia fúngica. Estudo que avaliou os riscos de sangramento em 255 portadores de LMA (22,7% da amostra composta pelo subtipo M4) e trombocitopenia, não correlacionou, contudo, os subtipos de LMA com a hemorragia intracraniana<sup>10</sup>.

No estudo de 14 autópsias de pacientes com LMA e DCEV<sup>8</sup>, em dois casos, o evento ocorreu antes do início do tratamento,

fato semelhante ao caso relatado no atual trabalho. O embolismo fúngico esteve presente em cinco casos e todos os pacientes apresentaram agranulocitose. Em dois casos, a hemorragia cerebral ocorreu por infiltração leucêmica no parênquima encefálico. Hemorragia cerebral devido à coagulopatia ocorreu em quatro casos, tendo os pacientes deste grupo sofrido uma maciça hemorragia no cérebro, cuja análise microscópica não evidenciou infiltração leucêmica. Com estes achados, os autores concluíram que uma única e maciça hemorragia intraparenquimatosa estaria associada à coagulopatia, principalmente a coagulação intravascular disseminada (CIVD)<sup>8</sup>, dado que pode ser extrapolado para o caso apresentado no presente estudo.

Acredita-se que agregados de células leucêmicas determinariam lesões nas células do endotélio vascular da circulação local, resultando em hemorragia; outra possível explicação baseia-se no dano da parede vascular pela invasão direta das células leucêmicas<sup>8</sup>. No presente caso, não foi realizada a necropsia.

A causa da coagulopatia é complexa, sendo resultante da combinação da expressão de fator tecidual e pró-coagulante nas células neoplásicas que induzem à CIVD e à fibrinólise exacerbada, devido principalmente, à maior expressão da anexina II nas membranas celulares e à produção de citocinas (interleucina-1 $\beta$  e fator de necrose tumoral - TNF- $\alpha$ ) pelas células blásticas<sup>10</sup>. Além disso, mudanças na função vascular, danos ao sistema megacariocítico, disfunção hepática, quimioterapia e infecção podem contribuir com o distúrbio hemostático<sup>11</sup>.

Aproximadamente 2% dos pacientes com plaquetopenia apresentam quadros de hemorragia intracerebral, com taxas de mortalidade próximas de 47%<sup>3</sup>. Nos pacientes com LMA, em especial, a relação entre o sangramento e a trombocitopenia têm sido bem descrita<sup>10</sup>. Além da trombocitopenia, numerosos fatores podem contribuir para o aumento do risco de hemorragia, incluindo hipertensão, febre, septicemia, infecção, terapia anticoagulante, medicamentos, anormalidades da coagulação, defeitos na função plaquetária, hiperleucocitose, uremia, hipoalbuminemia, transplante de medula óssea recente, CIVD e baixos níveis do hematócrito<sup>5,6,8,12</sup>. Observou-se no caso em questão a presença de alguns desses fatores de risco: febre, infecção, hiperleucocitose, uremia, tendência à alteração dos testes coagulométricos (tempo de tromboplastina parcial ativado e tempo de protrombina) e baixos níveis do hematócrito.

Em avaliação de 792 casos de leucemia aguda, o diagnóstico apontou que 158 pacientes (19,9%) apresentavam complicações hemorrágicas como petéquias e epistaxe<sup>6</sup>, tal como no presente caso. A linfadenopatia e hepatoesplenomegalia evidenciados ao exame físico podem ser resultantes da infiltração leucêmica destes órgãos, especialmente no subtipo M4<sup>4</sup>. A deterioração dos estados hemodinâmico e renal secundária a complicações cerebrovasculares em pacientes com neoplasias malignas já foi relatada<sup>13</sup>. Durante a evolução dos quadros de sangramento cerebral podem aparecer sinais sistêmicos como edema pulmonar, hipertensão arterial e insuficiência renal<sup>13</sup>.

Quanto à apresentação inicial do presente caso, tem-se como precedente na literatura o relato de uma criança com três anos de idade, em que o infarto cerebral foi a apresentação inicial de LPA. A terapia foi iniciada, mas assim como no caso em questão, a paciente faleceu poucos dias após a admissão<sup>14</sup>. Outros

dois estudos reportaram que a hemorragia intracerebral pode ser a forma inicial de apresentação da LMA, mas não dividem os subtipos e não expõem o quadro clínico inicial, deixando claro apenas o caráter fulminante do evento. O primeiro avaliou 51 pacientes com LMA e hemorragia intracraniana, dividindo a hemorragia em precoce e tardia. A precoce ocorreu no prazo de até sete dias ao diagnóstico de leucemia aguda, inclusive como apresentação inicial, já os sangramentos que ocorreram sete dias após o diagnóstico foram considerados tardios, sendo que 18 pacientes (35,29%) sangraram precocemente e 19 (37%) morreram em até três dias após o quadro hemorrágico. A análise univariada revelou que os pacientes com mais de 60 anos tiveram melhor prognóstico do que pacientes mais jovens ( $p = 0,035$ )<sup>5</sup>. O outro estudo fez uma divisão semelhante ao acompanhar 792 pacientes com leucemia aguda e hemorragia intracraniana, dos quais 41 apresentaram hemorragia intracraniana fatal, sendo que 27 apresentaram o quadro dentro de sete dias. A mediana do tempo da hemorragia até a morte foi de dois dias (variação de 0-20 dias). O parênquima cerebral foi a região mais comumente envolvida, sendo este o local em 15 casos do grupo precoce<sup>7</sup>.

As recentes melhorias nas técnicas cirúrgicas e cuidados nos casos de hemorragia intracerebral têm melhorado a morbimortalidade<sup>5</sup>. Também é notável o progresso nos cuidados de suporte da LMA nos últimos anos<sup>5</sup>. Contudo, a maioria das hemorragias intracranianas fatais nos pacientes leucêmicos ocorre durante o curso inicial da doença (no prazo de 10 dias do diagnóstico)<sup>6,7</sup>, sugerindo que a identificação precoce e uma adequada gestão são cruciais para preveni-las<sup>6</sup>. Neste cenário, um modelo de escore de risco para hemorragia intracraniana fatal em pacientes com leucemia aguda, no qual primeiramente definiu-se que o sexo feminino, LPA, leucocitose ( $> 450.000/\text{mm}^3$ ), trombocitopenia ( $< 35.000/\text{mm}^3$ ) e o tempo prolongado de protrombina estiveram significativamente associados com a ocorrência de eventos fatais. Dessa forma, atribuiu-se um número (0 ou 1) para cada um dos 5 fatores risco. Montaram-se 3 grupos de acordo com o prognóstico: baixo risco (escore de 0 ou 1), risco intermediário (escore de 2 ou 3), e alto risco (escore de 4 ou 5)<sup>6</sup>. Adotando este modelo, o paciente em questão se enquadra no grupo de baixo risco, porém, evoluindo desfavoravelmente<sup>6</sup>.

Do total de 21 hemorragias do sistema nervoso central em pacientes com trombocitopenia nos quais se avaliaram as características tomográficas, quatro casos eram de LMA com a contagem de plaquetas variando entre 5 e  $9.000/\text{mm}^3$ . Nestes, o achado foi de hemorragia intraparenquimatosa com áreas de edema e desvio da linha média, semelhantes ao caso aqui relatado, embora com níveis plaquetários superiores<sup>3</sup>.

A evacuação cirúrgica do hematoma em adultos jovens pode exigir caráter de urgência, no intuito de reduzir e prevenir a hipertensão intracraniana e a herniação cerebral, pois nesta faixa etária não há atrofia cerebral; o que permitiria a expansão do hematoma<sup>2</sup>. Doses baixas de trombolíticos intraparenquimatosa e intraventriculares para promover a lise do hematoma estão atualmente em fase II e III de ensaios clínicos aleatórios<sup>4</sup>.

Especificamente nos casos dos pacientes com câncer e sangramento cerebral, os esforços devem se concentrar no tratamento da neoplasia e subjacente infecção (quando presente), suporte hemoterápico adequado através da transfusão de plasma fresco

congelado, crioprecipitado e plaquetas<sup>9,13</sup>. Esteroides podem ser indicados se houver sinais de edema cerebral decorrentes da hemorragia cerebral<sup>13</sup>.

Em relação à LMA, a detecção precoce e a agressiva correção da coagulopatia podem impedir tais eventos catastróficos<sup>5</sup>. Porém, não se tem conhecimento de nenhum estudo que abordasse o limiar para a transfusão de plaquetas nesse contexto. A Sociedade Britânica de Hematologia recomenda que a contagem de plaquetas deva ser mantida acima de  $> 20.000/\text{mm}^3$  em pacientes com hemorragia<sup>10</sup>. A administração de plasma fresco congelado deve ser determinada pelo grau de prolongamento do tempo de protrombina e do tempo de tromboplastina parcial ativada<sup>10</sup>. A indicação de crioprecipitado, por sua vez, depende da gravidade da hipofibrinogenemia (fibrinogênio  $< 1 \text{ g/L}$ )<sup>10</sup>.

## CONCLUSÃO

Concluiu-se que a LMA deve fazer parte dos diagnósticos diferenciais da provável causa de AVE hemorrágico, inclusive naqueles pacientes com níveis plaquetários considerados relativamente “seguros”, uma vez que este não é o único fator causal de sangramento.

## REFERÊNCIAS

1. Maggio EM, Montemór-Netto MR, Gasparetto EL, et al. Cerebrovascular diseases in patients aged 15 to 40 years: neuropathological findings in 47 cases. *Arq Neuropsiquiatr* 2001;59(4):920-5.
2. Jordan LC, Hillis AE. Hemorrhagic stroke in children. *Pediatr Neurol* 2007;36(2):73-80.
3. Gasparetto EL, Benites Filho PR, Davaus T, et al. Central nervous system hemorrhage in thrombocytopenic patients: computed tomographic findings in 21 cases. *Arq Neuropsiquiatr* 2007;65(2A):268-72.
4. Muñiz AE. Myocardial infarction and stroke as the presenting symptoms of acute myeloid leukemia. *J Emerg Med* 2009;3 (in press).
5. Chen CY, Tai CH, Tsay W, et al. Prediction of fatal intracranial hemorrhage in patients with acute myeloid leukemia. *Ann Oncol* 2009;20(6):1100-4.
6. Kim H, Lee JH, Choi SJ, et al. Risk score model for fatal intracranial hemorrhage in acute leukemia. *Leukemia* 2006;20(5):770-6.
7. Kim H, Lee JH, Choi SJ, et al. Analysis of fatal intracranial hemorrhage in 792 acute leukemia patients. *Haematologica* 2004;89(5):622-4.
8. Kawanami T, Kurita K, Yamakawa M, et al. Cerebrovascular disease in acute leukemia: a clinicopathological study of 14 patients. *Intern Med* 2002;41(12):1130-4.
9. Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT, et al. Proposed revised criteria for the classification of acute myeloid leukemia. A report of the French-American-British Cooperative Group. *Ann Intern Med* 1985;103(4):620-5.
10. Arbuthnot C, Wilde JT. Haemostatic problems in acute promyelocytic leukaemia. *Blood Rev* 2006;20(6):289-97.
11. Dixit A, Chatterjee T, Mishra P, et al. Disseminated intravascular coagulation in acute leukemia at presentation and during induction therapy. *Clin Appl Thromb Hemost* 2007;13(3):292-8.
12. Weibert K, Cook RJ, Sigouin CS, et al. The risk of bleeding in thrombocytopenic patients with acute myeloid leukemia. *Haematologica* 2006;91(11):1530-7.
13. Rogers LR. Cerebrovascular complications in cancer patients. *Neurol Clin* 2003;21(1):167-92.
14. Saitoh E, Sugita K, Kurosawa H, et al. Cerebral infarction in acute promyelocytic leukemia at initial presentation. *Acta Paediatr Jpn* 1995;37(6):710-2.