

Trombose arterial em leucemia promielocítica aguda

Arterial thrombosis in acute promyelocytic leukemia

Sonia Regina Iantas¹

Ricardo A. Fock²

¹Centro Médico Hospitalar Pitangueiras/Sobam, Jundiá, SP

²Laboratório de Análises Clínicas Anchieta/Grupo Unilab, Jundiá, SP

Senhor Editor

Paciente do sexo masculino, de 56 anos, procurou o pronto-socorro com história compatível com claudicação intermitente em membro inferior direito há aproximadamente 10 dias. Não havia antecedentes prévios de doença arterial e não era tabagista. Fez uso de antiinflamatório não esteroide, porém apresentando pouca melhora. Ao exame físico apresentava pé direito frio e cianótico e redução importante do pulso femoral. Os exames laboratoriais apresentaram concentração de hemoglobina de 14,0 g/dL, discreta leucocitose $12.2 \times 10^9/L$, sem desvio à esquerda, com um TTPa= 31,1s e R=0,82.

Diagnosticada insuficiência arterial aguda, foi imediatamente submetido à tromboembolotomia com a retirada de um trombo branco. Seu pós-operatório na UTI transcorreu sem intercorrências e o paciente foi mantido sob heparinização plena. No segundo pós-operatório, o paciente já não referia mais dor e sem evidências de novo processo trombotico. Entretanto, chamou a atenção do intensivista o seguinte hemograma: concentração de hemoglobina igual a 12,1g/dL, Leucócitos $1.7 \times 10^9/L$, com valores absolutos de granulócitos igual a $0.35 \times 10^9/L$ e número total de plaquetas igual a $63 \times 10^9/L$. Um novo hemograma foi solicitado após 24 horas e apresentava características semelhantes, sem mudança do quadro.

Solicitada avaliação hematológica, o mielograma mostrou: medula óssea hiperplasmática à custa da série granulocítica, sendo 67% promielócitos e 17% mieloblastos, com presença de bastonetes de Auer e reação de peroxidase fortemente positiva. A imunofenotipagem mostrou marcação para os antígenos de superfície: CD117+, CD33+, CD13+ e MPO+, e a citogenética revelou: 46,XY, t(15;17)(q22;q21) que confirmaram o diagnóstico de leucemia promielocítica aguda (LPA).

A LPA corresponde de 10% a 15% das leucemias agudas, sendo que 90% dos casos estão associados a translocação (15,17) (q22;q21); clinicamente distingue-se pela elevada frequência com que se acompanha de coagulação intravascular disseminada (CIVD) e pela boa resposta ao tratamento com ácido alfa-transretinóico (ATRA).¹ O desenvolvimento de trombose arterial é pouco freqüente, sendo encontrado na literatura poucos casos com essa característica ini-

cial; estima-se que 9.6% dos casos de LPA² podem apresentar um perfil trombotico, entretanto complicações hemorrágicas são mais comuns. A fisiopatologia da trombose arterial permanece pouco clara, na LPA, mas acredita-se que uma menor expressão de trombosmodulina e moléculas de adesão possam estar envolvidas, propiciando o desenvolvimento de uma endotélio pró-coagulante.^{1,3,4}

O tratamento da LPA foi iniciado com ácido alfa-transretinóico (ATRA) na dose de 45mg/m² V.O. e quimioterapia de indução com idarubicina. O ATRA, além de agir como um agente de diferenciação celular, diminui a expressão do fator tecidual e da cisteína proteinase câncer procoagulante e aumenta a expressão de trombosmodulina, os quais são fatores importantes na contenção da CIVD.^{1,3,5}

Durante o tratamento, o paciente foi mantido sob terapêutica anticoagulante; entretanto, 48 horas depois do início do tratamento desenvolveu quadro hemorrágico pela ferida cirúrgica, além de sangramento gengival e equimoses pelo corpo. A avaliação laboratorial mostrou: TP= 24,3s; RNI= 1,83; TTPa= 80,3s R= 2,13 e fibrinogênio = 156mg/dL, levando ao diagnóstico de CIVD. O paciente foi tratado com PFC (plasma fresco congelado) e heparina em baixa dose, com controle do quadro, e evoluiu satisfatoriamente, recebendo alta 25 dias após o início do tratamento, continuando o tratamento ambulatorialmente.

Resultados atuais mostram que o paciente encontra-se em remissão completa e sua nova avaliação citogenética mostrou negatificação da t(15;17).

Abstract

Acute promyelocytic leukemia can present coagulopathies which are frequently very serious due to hemorrhagic conditions. Treatment using anthracyclines and retinoids provide a good response. The development of arterial thrombosis is uncommon. In this work a 56-year-old male patient with acute arterial insufficiency was evaluated. This patient was immediately submitted to thromboembolotomy with the removal of a white thrombus. Postoperative tests showed acute promyelocytic leukemia with transposition (15;17) Treatment with ATRA and Idarubicin chemotherapy was initiated with the patients's response being satisfactory. Currently, the patient is incomplete remission and a recent cytogenetics test does not show the t(15;17). Rev. bras. hematol. hemoter. 2007; 29(4):418-419.

Key words: Acute promyelocytic leukemia; arterial thrombosis; treatment; cytogenetic remission.

Referências Bibliográficas

- Sharma JB, Gupta N, Vimala N, Anand M, Deka D, Mittal S. Acute promyelocytic leukemia: an unusual cause of fatal secondary postpartum hemorrhage. Arch Gynecol Obstet. 2006; 273(5):310-1.
- De Stefano V, Sora F, Rossi E, Chiusolo P, Laurenti L, Fianchi L et al. The risk of thrombosis in patients with acute leukemia: occurrence of thrombosis at diagnosis and during treatment. J Thromb Haemost. 2005;3(9):1985-92.

3. Kalk E, Goede A, Rose P. Acute arterial thrombosis in acute promyelocytic leukaemia. *Clin Lab Haematol.* 2003;25(4):267-70.
4. Barbui T, Falanga A. Disseminated intravascular coagulation in acute leukemia. *Semin Thromb Hemost.* 2001;27(6):593-604.
5. Gupta V, Yi QL, Brandwein J, Lipton JH, Messner HA, Schuh AC *et al.* Role of all-trans-retinoic acid (ATRA) in the consolidation therapy of acute promyelocytic leukaemia (APL). *Leuk Res.* 2005; 29(1):113-4.

Avaliação: Editor e dois revisores externos
Conflito de interesse: não declarado

Recebido: 26/05/2006
Aceito após modificações: 23/03/2007

Correspondência: Ricardo Ambrósio Fock
Rua Anchieta, 341
13201-804 – Jundiá, SP
E-mail: ricfock@hotmail.com

O fator estimulador de colônias granulocitárias (G-CSF) para isquemia cerebral. Uma nova aplicação terapêutica?

Granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) for ischemic stroke. A new therapeutic modality?

Angelo Luiz Maset¹

Kleber P. Duarte²

Oswaldo Tadeu Greco³

¹Neurocirurgião – Associação Portuguesa de Beneficência de S.J. Rio Preto-SP; InNeuro – Instituto de Neurocirurgia e Neurociências do Oeste Paulista

²Neurocirurgião – Associação Portuguesa de Beneficência de S.J. Rio Preto-SP

³Cardiologista. Instituto de Moléstias Cardiovasculares de S.J. Rio Preto-SP

Senhor Editor:

O G-CSF é uma glicoproteína que foi descrita há mais de vinte anos, possui aprovação do FDA e é comumente utilizada para tratar neutropenia,¹ ou para transplantes de medula óssea.^{2,3} Incluem-se como fontes de G-CSF os monócitos, células mesoteliais, fibroblastos e células endoteliais. O G-CSF estimula o crescimento de precursores de neutrófilos e regula crucialmente a sobrevivência de neu-

trófilos maduros, pós-mitóticos, através da inibição da apoptose.^{2,3,4} Desde o início desta década, vários pesquisadores têm demonstrado a surpreendente atividade do G-CSF no sistema nervoso central (SNC).⁵⁻⁸ A administração de G-CSF mobiliza células-tronco e progenitoras da medula óssea para o sangue periférico, que por sua vez atravessam a barreira hemato-encefálica (BHE) e se dirigem à área acometida do cérebro. O G-CSF possui claramente um efeito neuroprotetor aparentemente multimodal, incluindo-se a atividade antiapoptótica em neurônios,^{5,6} regeneração de vascularização,⁸ efeito antiinflamatório⁹ e estimulação de neurogênese endógena.¹⁰

Estes estudos promissores em animais deram o embasamento necessário para as primeiras utilizações em humanos. Ickenstein¹¹ reportou a ausência de efeitos adversos, Shyu e col¹² exploraram o potencial terapêutico do G-CSF em A.V.C. agudo isquêmico da artéria cerebral média, utilizando-se dos seguintes critérios: diagnóstico de AVC através de ressonância magnética à admissão hospitalar; déficit neurológico avaliado pela escala de Stroke do NIH (NIHSS) e selecionados quando entre 9 e 20; período máximo de inclusão de 7 dias após início do AVC. Num período de 12 meses pós-tratamento, os pacientes que receberam G-CSF (n=7) apresentaram melhora muito mais expressiva na função neurológica do que os pacientes controle (n=3) em todas as escalas clínicas utilizadas, incluindo NIHSS, escala de Stroke europeia, e índice Barthel.

Relatamos neste comunicado nossa experiência com que talvez tenha sido o primeiro paciente brasileiro a fazer uso de G-CSF especificamente para uma patologia intracerebral, a qual se deu logo após a publicação de Shyu.¹²

Apresentamos o relato de caso de paciente de 74 anos de idade com quadro de hemorragia subaracnóidea que evoluiu para isquemia cerebral, com vaso espasmo em território das artérias cerebrais médias e posteriores bilateralmente e sistema vértebro-basilar (isquemia global). A angiografia cerebral dos vasos não mostrou origem do episódio de sangramento. A avaliação neurológica caracterizou um quadro grave de isquemia global escore GCS 3 e NIHSS 25.

Foram realizadas as medidas terapêuticas usuais - manutenção de pressão de perfusão cerebral, medidas anti-vasoespasmo, controle hidroeletrólítico com hipermagnesemia induzida, e terapia de suporte hemodinâmico e ventilatório gerais. Foi administrado o G-CSF na dose de 15 µg/kg/dia/sc durante cinco dias consecutivos, a partir do 11º dia da instalação da isquemia global. Foram realizados hemogramas diários e uroanálises frequentes durante o período de internação na UTI (44 dias). Foram realizadas tomografias computadorizadas sequenciais (anterior à administração de G-CSF, trinta e sessenta dias após) e repetida angiografia de quatro vasos (oito dias após início de G-CSF). Foi realizado SPECT sessenta dias após início G-CSF.

Observamos as alterações nos exames laboratoriais de rotina, bem como as alterações clínicas e radiológicas num período de *follow-up* de três meses.

Os leucócitos eram de 11.550/mm³ no dia imediatamente anterior ao G-CSF. Após o uso do G-CSF, os leucócitos se