

Exantema febril como forma de apresentação de leucemia monocítica aguda

Acute monocytic leukaemia presenting as a febrile rash

Nuno Marques^{*}, Adelaide Deus^{**}, Laura Ballesta^{***}, Emília Cortesão^{***}, Sérgio Almeida[§], Ana Isabel Espadana[§], António Aragão^{§§}, Lèlita Santos^{§§§}, Santos Moreira^{§§§}, Maria Helena Saldanha

Resumo

O envolvimento cutâneo está descrito em todas as formas de leucemia mieloblástica aguda, assim como em outras doenças mieloproliferativas.

Descreve-se o caso clínico de um doente do sexo feminino, de 70 anos, cuja primeira manifestação de leucemia foi o aparecimento de erupção cutânea generalizada com 5 dias de evolução, acompanhada de febre e mialgias. Epidemiologicamente, salientava-se o facto de ser feirante e apresentar contacto com cães e gatos. Objectivamente, encontrava-se febril e com um exantema máculo-pápulo-nodular generalizado, não pruriginoso, atingindo palmas das mãos e plantas dos pés. Analiticamente apresentava trombocitopenia e elevação das aminotransferases e da desidrogenase láctica. Perante a hipótese diagnóstica de febre escaro-nodular, a doente é internada num Serviço de Medicina Interna. A serologia para *Rickettsia conorii* foi positiva, embora com título baixo. A presença de mielócitos e metamielócitos no sangue periférico motivou a realização de um medulograma que revelou uma leucemia mieloblástica aguda. A biopsia cutânea demonstrou infiltração por leucemia monocítica aguda. Discutem-se ainda algumas particularidades deste caso.

Palavras chave: rickettsiose, leucemia cutânea, leucemia monocítica aguda.

Abstract

Cutaneous involvement has been described in all forms of acute myeloid leukaemia as well as in other forms of myeloproliferative disease.

We describe a clinical case of a 70 year-old female, whose first manifestation of leukaemia was a 5 day history of diffuse cutaneous rash, fever and muscle pain. Epidemiologically, she was a street vendor and had contact with dogs and cats.

*On clinical examination she was febrile and presented papules and nodules over her entire body, hands and feet included. Her laboratory data showed thrombocytopenia and elevation of aminotransferases and lactic dehydrogenase. The patient was admitted into an Internal Medicine ward with the diagnosis of Mediterranean spotted fever. *Rickettsia conorii* serological titre was positive although with a low level.*

The presence of myelocytes and metamyelocytes in peripheral blood motivated the realization of a bone marrow aspirates study which revealed an acute myeloblastic leukaemia. The skin biopsy demonstrated infiltration by acute monocytic leukaemia. We discuss some particularities of the case.

Key words: rickettsiosis, leukaemia cutis, acute monocytic leukaemia.

Introdução

O envolvimento cutâneo nas neoplasias hematológicas pode manifestar-se sob diversas formas. Deste modo

podem surgir desde lesões específicas, que resultam da infiltração da epiderme e da derme por células malignas, até doenças como a síndrome de Sweet ou pioderma gangrenoso, ou ainda sinais cutâneos de infecção ou hemorragia resultantes da disfunção da medula óssea induzida quer pelo processo maligno quer pela quimioterapia.

A leucemia cutânea é a infiltração localizada ou disseminada da pele por células leucémicas, apresentando um sinal de disseminação da doença ou recorrência de leucemia preexistente.¹ A frequência da infiltração da pele é variável e depende do tipo de leucemia.

Em Portugal é frequente a infecção por *Rickettsia conorii* e na última década têm aumentado os casos

^{*} Interno do Internato Complementar de Infeciologia

^{**} Interno do Internato Complementar de Medicina Interna

^{***} Assistente Hospitalar de Hematologia Clínica

[§] Assistente Hospitalar Graduado de Hematologia Clínica

^{§§} Assistente Hospitalar de Medicina Interna

^{§§§} Assistente Graduado de Medicina Interna

Directora do Serviço de Medicina I dos Hospitais da Universidade de Coimbra

Serviço de Medicina I dos Hospitais da Universidade de Coimbra

Recebido para publicação a 24.01.06

Aceite para publicação a 21.09.07

de infecção pela estirpe *Israeli*.²

O diagnóstico da febre escaro-nodular é essencialmente clínico, contudo deve ser enquadrado com o contexto epidemiológico e com testes serológicos.

Caso clínico

Sexo feminino, 70 anos, raça caucasóide, casada, feirante, internada em Setembro de 2005 por quadro clínico de erupção cutânea generalizada e não pruriginosa, febre (37.5 – 38.5°C) e mialgias com 5 dias de evolução. Não apresentava outras queixas e negava toma recente de fármacos. Contudo, referia a existência, desde há alguns meses, de lesões cutâneas nos membros superiores, que “melhoraram com aplicação tópica de um unguento de *aloe vera*”.

Os antecedentes pessoais patológicos não eram relevantes. Possuía calendário vacinal actualizado, vivia em habitação rural, consumia água da rede pública e referia contacto com cães e gatos. No entanto, negava mordeduras de animais e picadas de artrópodes. Não tinha história de viagens recentes nem contacto com doentes. Negava comportamentos sexuais de risco. Os antecedentes familiares eram irrelevantes.

Ao exame objectivo encontrava-se com bom estado geral e nutricional, consciente, orientada, colaborante, com pele e mucosas coradas e hidratadas. Apresentava-se febril (38.5°C) e possuía um exantema máculo-paluloso generalizado com pequenos nódulos (1 a 10 mm) vermelho-violáceos dispersos, atingindo também as palmas das mãos e plantas dos pés. Não se encontrou nenhuma escara de inoculação. Não apresentava adenopatias periféricas palpáveis. Também não se observaram alterações da orofaringe, da auscultação cárdio-pulmonar, da palpação abdominal e do exame neurológico. Encontrava-se hemodinamicamente estável.

Nos exames laboratoriais destacava-se: hemoglobina: 12,0 g/dl; leucócitos: 8,8 G/L (48% neutrófilos, 25% linfócitos, 9% monócitos, 5% mielócitos e 13% metamielócitos); plaquetas: 31 G/L; aspartato-aminotransferase (AST): 62 UI/L; alanina-aminotransferase (ALT): 114 UI/L; desidrogenase láctica (LDH): 342 UI/L e proteína C reactiva (PCR): 0,6 mg/dl. As provas de coagulação, a função renal e o ionograma encontravam-se dentro dos valores normais. O proteinograma imunolectroforético também não revelou alterações.

A serologia para *Rickettsia conorii* foi positiva, com título de Ig G de 1/80, obtido por reacção de imuno-

fluorescência. As serologias para *Leptospira*, *Borrelia*, *Coxiella* e *Chlamydia* foram todas negativas. A VDRL foi igualmente negativa, assim como a serologia para VIH 1 e 2. As restantes serologias revelaram imunidade para toxoplasma e rubéola e positividade da Ig G para Citomegalovírus, vírus Epstein Barr e vírus Herpes Simplex 1.

O estudo da auto-imunidade também se revelou negativo.

Os exames microbiológicos de sangue e urina foram negativos. A telerradiografia do tórax não demonstrou alterações pleuroparenquimatosas.

Pela presença de mielócitos e metamielócitos no sangue periférico foi realizado um medulograma que mostrou invasão da série monocítica e predomínio de blastos superior a 50%. O estudo imunofenotípico da medula óssea revelou a presença de, no mínimo, 53% de blastos de linha monocítica, que correspondem à classificação francesa-americana-britânica (FAB) da leucemia mieloblástica aguda (LMA) de leucemia monocítica aguda diferenciada (M5b).

Foi ainda realizada biopsia cutânea cujo estudo imunofenotípico evidenciou a presença de 99% de blastos de linha monocítica, que correspondem igualmente à classificação FAB de leucemia M5b.

Durante o internamento a doente ficou apirética a partir do terceiro dia e verificou-se a persistência das lesões pápulo-nodulares generalizadas mas com desaparecimento das mesmas nas regiões palmares e plantares. Analiticamente manteve sempre trombocitopenia e elevação das aminotransferases e da LDH.

Inicialmente, foi instituída terapêutica com doxiciclina 100 mg 12/12h *p.o.* e, ao 15º dia de internamento, foi transferida para o Serviço de Hematologia, onde iniciou quimioterapia com mitoxantrone, citarabina e etopósido. As lesões cutâneas desapareceram após as duas primeiras semanas de quimioterapia.

Discussão

As hipóteses de diagnóstico que se colocam perante um quadro clínico de exantema máculo-papular febril são extensas (*Quadro I*)³. Por outro lado e tendo em consideração a coloração das lesões pápulo-nodulares este espectro alarga-se um pouco mais (*Quadro II*)⁴.

No que diz respeito ao caso descrito, admitiu-se como primeira hipótese diagnóstica uma rickettsiose. A febre escaro-nodular é a rickettsiose mais frequente em Portugal.⁵ Trata-se de uma infecção causada pela *Rickettsia conorii* e cujo diagnóstico assenta na presen-

QUADRO I

Causas de erupções cutâneas febris mais importantes³

CAUSAS DE ERUPÇÕES MÁCULO-PAPULARES FEBRIS		
Sarampo	Rickettsioses	Fármacos
Eritema Infeccioso	Ehrlichiose	Antibióticos
Exantema Súbito	Leptospirose	Anticonvulsivantes
Infeção VIH	Doença de Lyme	Diuréticos
Mononucleose Infecciosa	Febre Tifóide	Lúpus Eritematoso Sistémico
Outros exantemas víricos: ecovírus 2, 4, 9, 11, 16, 19 e 25; coxsackievírus A9, B1 e B5	Febre Reumática	Doença de Still
	Sífilis secundária	
	Meningococemia	
CAUSAS DE ERUPÇÕES NODULARES FEBRIS		
Infeção disseminada fúngica ou por micobactérias		
Eritema nodoso		
Síndrome de Sweet		
Angiomatose bacilar		

QUADRO II

Causas de lesões pápulo-nodulares de acordo com a coloração vermelha e/ou violácea⁴

VERMELHA		
Pápulas	Pápulas/Placas	Nódulos
Angioqueratomas	Lúpus cutâneo	Poliarterite nodosa cutânea
Doença de Fabry	Linfoma cutâneo	Vasculite sistémica
Angiomatose bacilar	Leucemia cutânea	Paniculite
VIOLÁCEA		
Lúpus pérnio (Sarcoidose)		
Lúpus cutâneo		
Linfoma cutâneo		

ça da tríade clássica de febre, exantema e escara, e que, conjugado com o contexto epidemiológico, dispensa o recurso a exames complementares para confirmação etiológica. A favor desta hipótese consideraram-se os factos de a doente em questão apresentar um exantema “típico” de febre escaro-nodular aliado à sua profissão de feirante e ter contacto com cães e gatos. Por outro lado, a ausência de escara de inoculação

constitui o principal argumento contra essa hipótese. Contudo, é do conhecimento geral que a escara é o elemento que mais frequentemente está ausente⁵, motivo pelo qual habitualmente é necessário recorrer a métodos serológicos para confirmação etiológica. A serologia para *Rickettsia conorii* obtida por imunofluorescência, com título de Ig G de 1/80, embora positiva não é diagnóstica. Também não foi possível evidenciar a existência de aumento dos títulos quatro vezes numa segunda amostra de soro colhida na fase de convalescência.

As alterações laboratoriais na febre escaro-nodular são inespecíficas. Contudo, são habituais alterações das aminotransferases e da desidrogenase láctica⁵ que a doente em causa também apresentava.

Inicialmente, poderia ter sido considerada a hipótese de uma infecção por *Rickettsia conorii* estirpe *Israeli*, visto que a sua distribuição geográfica inclui Portugal e caracteristicamente cursa com febre, exantema e ausência de escara.⁶ No entanto, esta hipótese não foi confirmada, uma vez que não foi realizado isolamento por cultura.

No entanto, foi a presença de mielócitos e metamielócitos no sangue periférico que motivou a realização de um medulograma. Os achados morfológicos e citoquímicos foram compatíveis com leucemia monocítica aguda diferenciada (M5b). O estudo imunofenotípico da biopsia cutânea também confirmou a invasão cutânea por esta entidade.

A classificação FAB divide a LMA em 8 subtipos (M0 a M7) com base na morfologia e no estado de diferenciação das células leucémicas.⁷

A sintomatologia inespecífica, de início abrupto ou insidioso, constitui a forma de apresentação mais comum da LMA. Aproximadamente 50% dos doentes com esta entidade mencionam fadiga como primeiro sintoma.⁷ Emagrecimento e anorexia também são comuns. A febre com ou sem foco infeccioso aparece como primeiro sinal em cerca de 10% dos casos.⁷ Sinais de discrasia sanguínea surgem em 5% dos doentes.

A doença extramedular é mais comum na leucemia monocítica aguda (M5) do que nos outros subtipos de leucemia. Inclusive os doentes com LMA possuem taxas de incidência de infiltrados cutâneos com valores entre 10% a 30%.⁸ A hipertrofia gengival leucémica constitui uma característica das leucemias agudas monocítica (M5) ou mielomonocítica (M4), podendo ocorrer até 50% dos casos.⁹ Raramente, as manifestações cutâneas precedem a evidência hematológica da doença.

O caso descrito revelou-se como uma leucemia monocítica aguda cuja primeira manifestação foi cutânea.

Os mecanismos patofisiológicos subjacentes à migração das células leucémicas para a pele ainda não estão esclarecidos. No entanto, alguns estudos sugerem que a presença de antígenos relacionados com as células T na superfície celular das células leucémicas na LMA M5 em doentes com leucemia cutânea pode promover o seu tropismo para a pele.⁹ Um outro estudo realizado em 18 doentes com LMA M4 revelou a presença de um antígeno cutâneo associado aos linfócitos em 78% dos casos.⁹

A leucemia cutânea geralmente está associada a um pior prognóstico.¹⁰ Um estudo de Kaddu *et al*, publicado em 1999 e referente a 26 doentes, demonstrou um tempo de sobrevida médio de 7,5 meses na LMA e de 9,4 meses na leucemia mielóide crónica.¹¹ De acordo com uma revisão da literatura médica (1965 a 2001) as taxas de sobrevivência aos 2 anos dos doentes com LMA foram de 6% nos que também possuíam leucemia cutânea e de 30% nos que não a possuíam.⁹

A presença de LDH elevada é comum nos doentes com leucemia e constitui um sinal de mau prognóstico.⁹

Uma vez que a leucemia cutânea representa uma manifestação local de uma doença sistémica subjacente, o seu tratamento passa pela erradicação do clone leucémico com a utilização de quimioterapia sistémica.

Em suma, perante um quadro clínico de erupção cutânea febril deve ser colocada a hipótese, mesmo que remota, de uma leucemia cutânea. ■

Bibliografia

1. Fitzpatrick T, Johnson R, Wolff K et al. *Dermatologia Atlas e Texto*. 3ª ed. Santiago do Chile: McGraw-Hill 1998:566-569.
2. Bacellar F, Beati L, Franca A et al. Israeli spotted fever rickettsia (*Rickettsia conorii* complex) associated with human disease in Portugal. *Emerg Infect*

Dis 1999; 5:835-836.

3. Kaye E, Kaye K. Fever and Rash. In Kasper DL, Braunwald E, Fauci AS, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL. eds. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 16th ed. New York: McGraw-Hill 2005:108-116.

4. Bologna J, Braverman I. Skin Manifestations of Internal Disease. In Kasper DL, Braunwald E, Fauci AS, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL. eds. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 16th ed. New York: McGraw-Hill 2005:306-309.

5. Oliveira J, Córte-Real R. Rickettsioses em Portugal. *Acta Médica Portuguesa* 1999; 12: 313-321.

6. rouqui P, Bacellar F, Baranton G, et al. Guidelines for the diagnosis of tick-borne bacterial diseases in Europe. *Clin Microbiol Infect* 2004; 10: 1108-1132.

7. Wetzler M, Byrd JC, Bloomfield CD. Acute and Chronic Myeloid Leukemia. In Kasper DL, Braunwald E, Fauci AS, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL. eds. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 16th ed. New York: McGraw-Hill 2005:631-636.

8. Buechner SA, Su WPD. Leukemia cutis. In Arndt KA, Robinson JK, Leboit PE, et al, eds. *Cutaneous Medicine and Surgery*. Philadelphia: WB Saunders 1996: 1670-1673.

9. Rencic A, Ramanarayanan J. Leukemia Cutis. www.emedicine.com/derm/topic924.htm. Acedido em 02 de Janeiro, 2006.

10. Reinhard D, Pekrun A, Lakomek M et al. Primary myeloid sarcomas are associated with a high rate of relapse: report on 34 children from the acute myeloid leukaemia-Berlin-Frankfurt-Munster studies. *Br J Haematol* 2000; 110: 863-866.

11. Kaddu S, Zenahlik P, Beham-Schmid C, et al: Specific cutaneous infiltrates in patients with myelogenous leukemia: a clinicopathologic study of 26 patients with assessment of diagnostic criteria. *J Am Acad Dermatol* 1999; 40:966-978.