



UMF
UNIVERSITATEA DE
MEDICINĂ ȘI FARMACIE
IULIU HAȚIEGANU
CLUJ-NAPOCA



RUBRICA DISCIPLINEI MEDICINA DE FAMILIE UMF "Iuliu Hațieganu" CLUJ-NAPOCA ȘI A ASOCIAȚIEI MEDICILOR DE FAMILIE CLUJ

PRACTICA MEDICALĂ

Cazuistică

Leucemia acută mieloidă - managementul unei boli oncologice în medicina de familie

Dr. Lidia Valentina Lupu^{1,3}, Dr. Ioana Cinpoeru^{1,3}, Asist. univ. dr. Sorina Rodica Pop^{1,2,3}, Asist. univ. dr. Bianca Cojan Mânzat^{1,2,3}, Asist. univ. dr. Radu Revnic^{1,2,3}, Șef de lucr. dr. Sorina Livia Pop^{1,4}, Șef de lucr. univ. dr. Aida Puia^{1,2,3}

¹Universitatea de Medicina și Farmacie Cluj-Napoca, România, Cluj-Napoca România, ²Cabinet Medical Individual Medicină de Familie, Cluj-Napoca România, ³Medicină de familie, ⁴Medicină internă

Primit: 17.02.2023 • Acceptat pentru publicare: 10.03.2023

Rezumat

Leucemia acută mieloidă și patologia oncologică sunt dificil de diagnosticat și urmărit în medicina de familie. Diagnosticul precoce, aderența la tratament, inclusiv consilierea psihologică a pacientului și a aparținătorilor acestuia pot fi atribuții ale medicului de familie. Acesta trebuie să recunoască timpuriu semnele de alarmă, să îndrume pacientul spre consultul de specialitate aferent, să consilieze pacientul și familia acestuia în vederea acceptării diagnosticului, aderenței la tratament și a îngrijirii paliative atunci când este cazul. În pregătirea medicului de familie, pe lângă noțiunile medicale necesare, e nevoie de instruire pentru comunicare și consiliere în situații dramatice ale pacientului și familiei acestuia. Cazul prezentat dorește să evidențieze rolul medicului de familie în diferitele etape ale managementului pacientului oncologic în asistența medicală primară.

Cuvinte cheie: *leucemie acută mieloidă, management oncologic medicina de familie*

MEDICAL PRACTICE

Case presentation

Acute myeloid leukaemia - management of an oncological disease in family medicine

Abstract

Acute myeloid leukaemia and other oncological pathology are hard to diagnose and manage in family care practice. Early diagnosis, treatment adherence as well as patient and family counselling may be the responsibility of the family care practitioner. He/she must be able to early recognize the alarm symptoms, refer the patient to a specialist for further investigations and to counsel the patient and the family in order to accept the diagnosis, treatment adherence and palliative care if or when needed. In the family care practitioner's training process, besides the medical notions that are required, counselling and communication in dramatic situation need to be considered. The case presented emphasises the role of the family care practitioner throughout different stages in the management of the oncologic patient in primary care.

Keywords: *acute myeloid leukaemia, family medicine oncological management*

Introducere

Leucemia acută mieloidă este cunoscută ca fiind cel mai frecvent tip de leucemie întâlnită în rândul populației adulte (1). Reprezentativ pentru această patologie este expansiunea celulelor mieloido imature (blaști), atât la nivelul măduvei osoase cât și în sângele periferic, cu afectarea măduvei osoase și a eritropoiezei (1,2).

Cele mai comune simptome sunt oboseala excesivă, anemia, sângerări frecvente, dureri osoase, infecții recurente.

La examenul fizic se evidențiază paloare, hepatosplenomegalie, rar limfadenopatie; frecvent semne clinice sugestive pentru coagularea intravasculară diseminată (hemoragii, purpură, peteșii, echimoză, hematoame, dispnee și hemoptizie în afectarea pulmonară, hematurie, oligurie în afectarea renală). Printre cei mai importanți factori de risc se numără expunerea la benzen, radiații, agenți chimioterapeutici, fum de țigară, anemia aplastică, mielofibroza. Cel mai des întâlnit factor de risc este sindromul mielodisplazic (grup heterogen de patologii neoplazice hematologice fiind cunoscute ca boli clonale ale celulei stem hematopoietice, determinând la nivelul măduvei osoase o hematopoieză deficitară).

Leucemia acută mieloidă trebuie luată în considerare în cazul oricărui pacient care prezintă citopenie, blaști în sângele periferic. Așadar, prezența a cel puțin 20% de blaști în sângele periferic sau măduva osoasă este un criteriu esențial de diagnostic pentru leucemia acută mieloidă. Diagnosticul poate fi stabilit prin tehnica aspirație măduvei osoase și biopsie. Diagnosticul diferențial include anemia, limfomul cu celule B, leucemia acută limfoblastică, sindromul mielodisplazic.

Terapia de bază este reprezentată de chimioterapia cu antraciclină și citarabină (1,3,4). Transplantul alogenic se

recomandă la pacienții cu risc moderat sau crescut (2). Prognosticul este nefavorabil în cazul persoanelor vârstnice; noile tratamente au crescut șansele de vindecare până la 15% la pacienți peste 60 de ani, respectiv până la 40% în cazul celor sub 60 de ani (1).

Prezentare caz

Prezentăm cazul unei paciente care este diagnosticată cu leucemie acută mieloidă, în cursul investigațiilor unei patologii infecțioase acute, colecistită acută.

Pacientă în vârstă de 78 de ani, din mediul rural se prezintă la cabinetul medicului de familie pentru durere la nivelul hipocondrului și flancului drept, cu caracter colicativ, greață și vărsături bilioase debutate în urmă cu 2-3 săptămâni anterior prezentării. Din istoricul pacientei reținem multiple prezentări la cabinetul de medicină de familie pentru inapetență, astenie, adinamie, scădere în greutate, slăbiciune, stări depresive. Pacienta temporizează investigații suplimentare de specialitate, corelând simptomatologia prezentă cu pierderea soțului în vara aceluiași an.

Din antecedentele personale ale pacientei noastre reținem reacții alergice de tip anafilactic la peniciline, herpes zoster facial în urmă cu 6 ani, infecții de tract respirator recurente și infecții urinare repetate, dureri persistente la nivelul membrelor inferioare.

La examenul obiectiv pacienta prezintă stare generală ușor influențată, facies plâns, îngrijorat cu mimică rigidă, obezitate grad 2 (indice de masă corporală de 35,41 kg/m²), tegumente și mucoase palide, ganglioni limfatici laterocervicali multipli de 1-2 cm în diametru, nedureroși la palpare, abdomen moale, mobil cu respirația, sensibil în epigastru, hipocondru și flanc drept la palparea superficială

și profundă, semn Murphy negativ. Restul examenului clinic nu prezintă particularități.

Diagnosticul clinic prezumtiv formulat de medicul de familie a fost de colecistită acută cu recomandarea unui consult de medicină internă pentru investigații suplimentare, diagnostic pozitiv și tratament corespunzător.

Evaluarea pacientei prin spitalizare continuă, secție de medicină internă prin probe biologice (vezi Tabel 1), ecografie abdominală stabilește următoarele diagnostice: steatoză hepatică, litiază veziculară multiplă. Endoscopia digestivă superioară pune în evidență hernie hiatală axială mare, gastrită coroporeală erozivă și atrofică, gastrită antrală eritematoasă și infecție cu *Helicobacter Pylori*. Diverticuloza necomplicată, cu diverticuli de dimensiuni mari și medii, la nivelul colonului descendent și prezența hemoroizilor interni grad I sunt diagnosticate prin endoscopie digestivă inferioară.

Tabel 1. Valori probe biologice modificate

Analiza	Valori normale	4.01.2022	6.01.2022	9.01.2022	10.01.2022	14.01.2022	16.01.2022	18.01.2022	21.01.2022
Leucocite	4-11 (*1000/microL)	3.78	7.99	7.59	8.92	3.7	3.79	3.19	2.88
Neutrofile %	30-75%	0.8	1.5	10.2	8.7	10.7	10.9	9.4	8.4
Hemoglobina	11.5-15 g/dl	10.4	9.6	8.3	7.9	7.8	6.5	7.3	7
Hematocrit	40-54%	31.2	29.3	25.5	23.9	24.1	19.5	22	21.3
VEM	78-100 fL	103.3	105	101.7	102.3	101.7	102	98.4	99.5
Na	136-145 mmol/l	136		138	139	141	139	140	141
K	3.5-5.1 mmol/l	3.89		3.1	3.42	3.4	3.2	3.2	3.3
Urea	16.6-48.5 mg/dl	58	37	23		17	19	16	17
Creatinina	0.5-0.9 mg/dl	0.94	0.86	0.82		0.63	0.62	0.47	24
Acid uric	2.4-5.7 mg/dl	9.6				5.3			
PCR	0-10 mg/L	76.52	94.4	144.9	170.44	138.1	244.1	128.9	34.1
Procalcitonina	0-0.5 ng/ml	0.153	0.153	<0.5		0.17	<0.5	0.122	
Vit. B12	191-663 pg/ml		181.1						
Feritina	13-150 ng/ml		741.4						
Folat seric	4.6-18.7 ng/ml		3.27						
Urocultura			E.coli						

Consultul cardiologic efectuat în vederea evaluării preoperatorii, evidențiază la ecografia carotidiană adenopatii laterocervicale bilaterale suspecte (ganglioni hipocogeni, cei mai mulți rotunzi, intens vascularizați, cel mai mare de 2 cm în diametru).

Tomografia computerizată pune în evidență: colecist cudat infundibular cu ușoară îngroșare și iodofilie parietală, corespunzător regiunii fundice, imagini ganglionare cu ax infracentimetric mezenteric, în regiunea hilului hepatic și adiacent acestuia, retroperitoneal și pelvin, imagine adenopatică de aproximativ 11,7/14,5 mm în plan axial paraortic în stânga, la nivelul rinichiului stâng o arie de aproximativ 26 mm diametru cu aspect tumoral.

Biologic la internare pacienta prezintă anemie plurifactorială (feriprivă și Biermer cu deficit de folat și vitamina B12) cu hemoglobina de 10.4 g/dl, care, în decurs de 12 zile atinge un minim de 6.5 g/dl, motiv pentru care se administrează pe parcursul internării două unități de masă eritocitară. Concomitent se diagnostichează și infecție urinară cu *Enterococ spp* pentru care se inițiază tratament antibiotic, sindromul inflamator (proteina C reactivă valori în continuă creștere) fiind persistent și important.

Pe parcursul internării pacienta prezintă un episod de sinuzită acută, urmat de zona zoster pe traiectul ramurii oftalmice a nervului trigemen, sinovită vilonodulară pigmentară la nivelul genunchiului stâng.

Este solicitat un frotiu sanguin periferic pentru suspiciunea de sindrom limfoproliferativ cronic acutizat (figura1) și este recomandat consult hematologic.

Figura 1. Rezultatul primului frotiu sanguin periferic al pacientei

Seria granulocitară: segmentate -6%; limfocite - 61% (limfocite pleomorge, unele mari cu cromatina laxă și macro-nucleol, limfocite cu nucleu incizat); monocite - 20%; eozinofile - 1%; bazofile - 0%. Rare umbre nucleare Suspect sindrom limfoproliferativ cr/acute
Recomandări- consult hematologic
Seria eritocitară: dismorfism eritocitar cu normocite normocrome și microcite hipocrome

La trei săptămâni după internare, pacienta este externată în stare stabilă. Consultul hematologic certifică diagnosticul de leucemie acută mielomonocitară

Frotiul sanguin periferic: Limfocite 50%

Celule mieleide 50%
Neutrofile 4%
Mieloblaști 16%
Monocite 29% - Monocite mature 8%
- Promonocite 9%
- Monoblaști 12%

cu expresie aberantă CD22 pe monoblaști.

La dorința pacientei, tratamentul oncologic se continuă în județul de proveniență. La două săptămâni de la externarea de pe secția de medicină internă, se contaminează cu virusul SARS-COV2, pacientă nevaccinată.

Simptomatologia impune internarea pe secție de Boli Infecțioase urmată la scurt timp de agravarea acesteia și nevoia îngrijirii pe secția de terapie intensivă. În evoluție, infecția cu *Clostridium difficile* urmată de aplazie medulară înrăutățesc prognosticul pacientei care decedează după 7 zile de la transferul pe secția de terapie intensivă.

Managementul cazului

Pacientul cu leucemie acută mieloidă, sau cu orice alte afecțiuni din sfera onco-hematologică trebuie să fie îndeaproape monitorizat de către medicul de familie.

În privința obiectivelor de îngrijire în cabinetul de medicină de familie, acestea trebuie să cuprindă o evaluare periodică a stării generale, explicarea importanței terapiei oncologice, verificarea complianței terapeutice a pacientului, investigarea reacțiilor adverse ale tratamentului și tratarea acestora.

Medicul de familie trebuie să crească complianța pacientului la planul terapeutic propus de medicul specialist, să colaboreze cu acesta pentru a obține un rezultat terapeutic cât mai bun, să crească aderența la vaccinare a pacientului vârstnic.

Suportul psihologic și moral al pacientului și al familiei sale se bazează pe o bună comunicare medic-pacient-familie prin manifestarea empatiei, înțelegerii și încurajării pacientului.

Medicul de familie are datoria de a întâmpina așteptările pacientului atât prin coordonarea tratamentului, verificarea stării de sănătate, cât și prin acordarea sprijinului moral pacientului și familiei sale.

Comunicarea veștilor proaste trebuie făcută într-o manieră adecvată, respectând principiul confidențialității medic-pacient, oferind explicații pertinente asupra patologiei în cauză, tratamentului și prognosticului bolii.

Discuții

Leucemia acută mieloidă este o boală a celulelor stem hematopoietice care poate avea substrat genetic și determină proliferarea clonală (o producție excesivă de celule stem mieloidă). Supraviețuirea pacienților după terapia oncologică nu a cunoscut îmbunătățiri semnificative în ultimele decade; curba de supraviețuire a rămas constantă (6).

În ceea ce privește etiopatogeneza, majoritatea cazurilor se datorează unor modificări genetice, mutații izolate a unor gene sau anomalități cromozomiale, în timp ce un număr mai mic de cazuri se datorează unor factori dobândiți precum istoricul de chimioterapie sau expunerea la diverse substanțe chimice. Ca factori de risc ai leucemiei acute mieloidă, studiile au evidențiat fumatul, solvenții organici, infecțiile virale, utilizarea vopselei pentru păr sau pentru decorarea locuinței, câmpurile electromagnetice (6,7).

O analiză sistematică și meta-analiză asupra factorilor de risc în leucemia acută mieloidă a demonstrat importanța istoricului de infecție cu virusul hepatitic C și a expunerii la factorii de mediu menționați. (7).

Cazul prezentat în această lucrare evidențiază o pacientă cu istoric de infecții cu virusul varicelo-zosterian (cu multiple reactivări în decursul vieții), dar și istoric de infecții urinare și de tract respirator recurente. Prevalența unor boli corelate cu vârsta și antecedentele personale de infecții repetate, recurente sunt elemente ce pot ridica suspiciunea unor patologii oncologice.

În general, pacienții cu leucemie acută mieloidă prezintă pancitopenie. Clinic aceasta este exprimată prin semne și

simptome precum stare de slăbiciune, febră, hemoragii (spre exemplu epistaxis, peteșii, menoragii), astenie, predispoziție la infecții. Totodată se mai poate asocia durerea la nivelul extremităților membrelor inferioare, respectiv durerea la nivelul sternului. Examenul clinic obiectiv poate releva hepatosplenomegalie, paloare tegumentară, creșterea ganglionilor limfatici (8).

În urma integrării informațiilor obținute prin anamneză și examen obiectiv, medicul de familie are argumentele necesare pentru a gândi un posibil diagnostic oncologic și solicitarea de investigații suplimentare și recomandări pentru consultații în diferite alte specialități. Este foarte important ca medicul de familie să fie promotorul măsurilor capabile să crească gradul de conștientizare asupra bolilor oncologice cu debut prin simptome nespecifice, atât a pacienților cât și a lui însuși.

Diagnosticul de LAM este susținut prin investigații paraclinice. Astfel, uneori diagnosticul poate fi o descoperire accidentală în urma unor analize de sânge de rutină; alteori stadiul de prezentare este deja cel al complicațiilor (sângerări, infecții, coagulare intravasculară diseminată). Investigația măduvei osoase (biopsia osteomedulară) este importantă în stabilirea diagnosticului; în urma acestei investigații, analiza țesutului permite clasificarea subtipului de leucemie acută mieloidă și aprecierea severității prognosticului (6).

Tratamentul include terapia de inducție (cu obiectivul de a obține remisia completă) și terapia post-remisie (în vederea evitării unei viitoare recăderi). Terapia de inducție, cunoscută ca terapia 7+3, nu s-a modificat în ultimii 50 de ani constând în 7 zile de terapie continuă cu citarabină, cu asocierea antraciclinei (de obicei Daunorubicina) zilnic, pentru o perioadă de 3 zile. Această primă terapie determină răspuns complet până la 80% la pacienții cu risc scăzut, respectiv răspuns complet de 50-60% la pacienții cu risc intermediar. Rata remisiei complete este de 40% și supraviețuirea mediană globală este între 12-18 luni. Transplantul hematopoietic alogenic de celule stem poate determina recăderi în până la jumătate dintre pacienții cu leucemie mieloidă acută (6).

Terapia postremisie constă în chimioterapie asociată sau nu cu alte terapii țintite sau cu transplantul alogenic de celule stem (6).

Terapia leucemiei acute mieloidă în rândul vârstnicilor este aleasă în funcție de starea pacientului. Evaluarea pacientului vârstnic, mai ales a celui prefragil și fragil ar trebui să includă determinarea nivelului de performanță ECOG, evaluarea comorbidităților și a funcției cognitive. Pentru chimioterapia de inducție intensivă sunt evaluați factori precum vârsta, morbidități, alterarea stării generale la diagnostic. Prognosticul pacienților vârstnici este inferior pacienților mai tineri (9).

Evoluția patologiei este adesea nefavorabilă. Studiile evidențiază noi direcții terapeutice, terapii îmbunătățite cu efecte adverse toxice mai scăzute, în speranța obținerii unui rezultat mai bun (6). Factorii care influențează nefavorabil

evoluția LAM sunt vârsta peste 60 ani, statusul de performanță Karnofski sub 60% sau ECOG 2, 3, 4, un istoric de sindrom mieloproliferativ, mielodisplazic sau alte afecțiuni hematologice, fenotipul MDR1 pozitiv (multidrug resistance) (10).

Rolul medicului de familie în îngrijirea pacientului oncologic este completat de sprijinul moral acordat pacientului și familiei acestuia, creșterea complianței la terapia citostatică, monitorizarea intensă și tratamentul posibilelor efecte adverse.

Managementul pacientului oncologic cuprinde facilitarea organizării planului terapeutic, identificarea precoce a complicațiilor post-terapie citostatică precum citopenie, sângerări, scăderea imunității cu creșterea riscului de infecții, febră, grețuri, vărsături, complicații neurologice (1,5).

În planul complex de îngrijire al pacientului cu LAM, medicul de familie își îndeplinește rolul prin cunoașterea și comunicarea către specialiștii oncologi a unor elemente cheie, și anume: istoricul medical și demografic al pacientului, istoricul medical detaliat al familiei, istoricul de sângerări și infecții al pacientului și aprecierea statusului de performanță al acestuia (11).

Concluzie

Leucemia acută mieloidă este cel mai frecvent tip de leucemie în rândul populației adulte.

Diagnosticul trebuie luat în considerare la un pacient cu istoric de infecții frecvente, recurente, sângerări inexplicabile, fatigabilitate excesivă.

Vaccinarea reprezintă unul din obiectivele principale în îngrijirea vârstnicului în asistența medicală primară.

Prognosticul pacienților vârstnici este frecvent nefavorabil.

Medicul de familie are un rol important în creșterea gradului de conștientizare legată de boala oncologică cu debut prin simptome și semne nespecifice.

Managementul pacientului cu afecțiune onco-hematologică în cabinetul medicului de familie cuprinde: cunoașterea detaliată a istoricului pacientului și familiei acestuia, examinarea clinică, stabilirea statusului de performanță al pacientului, urmărirea evoluției, suportul psihologic al pacientului și al familiei, îmbunătățirea calității vieții acestora.

Conflict de interese: nu există

Acknowledgments: Toți autorii au avut contribuție egală la acest articol

Bibliografie/References

1. Vakiti A, Mewawalla P. *Acute Myeloid Leukemia*. [Updated 2022 Aug 15]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK507875/>.
2. Saultz J, Garzon R. Acute Myeloid Leukemia: A Concise Review. *Journal of Clinical Medicine*. 2016;5(3):33.
3. Costello RA, Nehring SM. *Disseminated Intravascular Coagulation*. [Updated 2022 Jul 31]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK441834/>
4. Dotson JL, Lebowicz Y. *Myelodysplastic Syndrome*. [Updated 2022 Jul 18]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK534126/>
5. Villines Z. *Acute myeloid leukemia complications: Physical and mental*. Medicalnewstoday.com. Available from: <https://www.medicalnewstoday.com/articles/acute-myeloid-leukemia-complications>
6. Pelcovits A, Niroula R. Acute Myeloid Leukemia: A Review. *R I Med J* 2013. 2020;103(3):38-40. PMID: 32236160. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32236160/>
7. Guo Y, Wang W, Sun H. A systematic review and meta-analysis on the risk factors of acute myeloid leukemia. *Translational Cancer Research*. 2022;11(4):796–804.
8. Kulsom B, Shamsi TS, Ahmed N, Hasnain SN. Clinical presentation of acute myeloid leukaemia - A decade-long institutional follow-up. *J Pak Med Assoc*. 2017;67(12):1837-1842. PMID: 29256526.
9. Webster JA, Pratz KW. Acute myeloid leukemia in the elderly: therapeutic options and choice. *Leuk Lymphoma*. 2018;59(2):274-287. Available from: doi: 10.1080/10428194.2017.1330956. Epub 2017 Jun 2. PMID: 28573892; PMCID: PMC7147978.
10. Peyret L-E. *Performance scales: Karnofsky & ECOG scores*. *OncologyPRO*. European Society for Medical Oncology (ESMO); 2008. Available from: <https://oncologypro.esmo.org/oncology-in-practice/practice-tools/performance-scales>
11. Döhner H, Estey E, Grimwade D, Amadori S, Appelbaum FR, Büchner T et al. Diagnosis and management of AML in adults: 2017 ELN recommendations from an international expert panel. *Blood*. 2017;129(4):424–47.