

EVOLUÇÃO DE MIELOFIBROSE E LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA APÓS QUADRO CLÍNICO COMPATÍVEL COM DENGUE GRAVE: RELATO DE CASO

Mayko da Silva Botaro¹

André Cintra Bachega²

José Eduardo Paes de Barros Greco Filho³

Maria Eduarda Bernardino Sampaio⁴

Lara Paula Martins⁵

Fernanda Claudia dos Santos Teixeira⁶

RESUMO: Relata-se o caso de uma paciente do sexo feminino, 44 anos, portadora de comorbidades metabólicas, que apresentou quadro clínico compatível com dengue grave, sem confirmação laboratorial, evoluindo posteriormente com pancitopenia, trombose venosa profunda, tromboembolismo pulmonar e infecção fúngica disseminada. A biópsia de medula óssea evidenciou hipercelularidade com proliferação mieloide difusa e angiogênese aumentada, compatível com mielofibrose em fase proliferativa. Dias depois, o hemograma periférico revelou 87% de blastos, caracterizando transformação leucêmica aguda. Este caso levanta a hipótese de que uma infecção viral sistêmica semelhante à dengue possa atuar como gatilho imunoinflamatório para distúrbios hematopoiéticos graves, como mielofibrose e leucemia mieloide aguda.

2683

Palavras-chave: Dengue. Mielofibrose. Leucemia mieloide aguda. Inflamação. Medula óssea.

ABSTRACT: We report the case of a 44-year-old female patient with metabolic comorbidities who presented a clinical picture compatible with severe dengue, without laboratory confirmation, and later developed pancytopenia, deep vein thrombosis, pulmonary embolism, and disseminated fungal infection. Bone marrow biopsy revealed hypercellularity with diffuse myeloid proliferation and increased angiogenesis, consistent with proliferative myelofibrosis. Days later, peripheral blood smear showed 87% blasts, characterizing acute leukemic transformation. This case raises the hypothesis that a systemic viral infection similar to dengue may act as an immunoinflammatory trigger for severe hematopoietic disorders such as myelofibrosis and acute myeloid leukemia.

Keywords: Dengue. Myelofibrosis. Acute myeloid leukemia. Inflammation. Bone marrow.

¹Residente de segundo ano de Clínica Médica, Conjunto Hospitalar do Mandaqui.

²Residente de segundo ano de Clínica Médica, Conjunto Hospitalar do Mandaqui.

³Residente de segundo ano de Clínica Médica, Conjunto Hospitalar do Mandaqui.

⁴Residente de segundo ano de Clínica Médica, Conjunto Hospitalar do Mandaqui.

⁵Residente de segundo ano de Clínica Médica, Conjunto Hospitalar do Mandaqui.

⁶Preceptora de Clínica Médica em Conjunto Hospitalar do Mandaqui.

INTRODUÇÃO

A dengue é uma arbovirose de ampla distribuição, com apresentações que variam de quadros oligo/assintomáticos a formas graves, acompanhadas de disfunção orgânica e alterações hematológicas. A mielossupressão transitória é um achado frequente na fase aguda; porém, progressão para distúrbios crônicos da hematopoiese, como mielofibrose (MF) e leucemia mieloide aguda (LMA), é rara e pouco elucidada. Descrevemos um caso de MF com transformação leucêmica após um episódio clínico compatível com dengue grave, discutindo possíveis mecanismos imunoinflamatórios envolvidos.

RELATO DO CASO

Paciente feminina, 44 anos, iniciais M.C.M.S., com hipertensão arterial sistêmica, diabetes mellitus tipo 2 e hérnia de disco lombar. Em uso crônico de losartana, simvastatina e metformina; negava tabagismo; etilismo social; sem alergias conhecidas. Em abril de 2024, apresentou febre alta, mialgia intensa, dor retro-orbitária e gengivorragia. Suspeitou-se de dengue grave, sem confirmação laboratorial documentada. Na admissão, hemoglobina de 5,4 g/dL, indicando transfusão de concentrado de hemácias. Diante de dor abdominal, ultrassonografia de abdome revelou hepatomegalia discreta. Permaneceu internada por 11 dias, com melhora clínica e laboratorial, recebendo alta ao término do período. 2684

Em 22 de julho de 2024, retornou com dispneia progressiva e fadiga. O Doppler venoso dos membros inferiores evidenciou trombose venosa profunda em membro inferior direito. A tomografia computadorizada de tórax mostrou derrame pleural loculado à esquerda, compatível com empiema; instituiu-se piperacilina-tazobactam e realizou-se drenagem pleural. Em 31 de julho de 2024, angiotomografia de tórax demonstrou tromboembolismo pulmonar, com falhas de enchimento nas artérias pulmonares basais do lobo inferior esquerdo e nas artérias segmentares anteriores do lobo superior esquerdo.

Durante a internação, evoluiu com pancitopenia grave e persistente, chegando a leucócitos 0/mm³, hemoglobina 5,4 g/dL e plaquetas 1.000/mm³, configurando falência medular acentuada. Devido à neutropenia febril profunda, recebeu antimicrobianos de amplo espectro em sequência (antibióticos, antifúngicos e antivirais) e múltiplas transfusões.

Realizou-se biópsia de medula óssea por persistência das citopenias, mostrando medula hipercelular com proliferação difusa de células MPO+ e CD31+, sugestiva de mielofibrose em fase proliferativa, além de Bence Jones positivo, compatível com desregulação clonal da medula.

Imuno-histoquímica da medula óssea evidenciando MPO e CD31 positivos.

Imuno-histoquímica

 Coleta: 23/08/2024 - 11:43:05
 Liberação: 29/08/2024 - 12:29:43

Reações automatizadas. Cada reação é validada por controles positivos - externos e/ou internos - conforme o anticorpo. Fatores pré-analíticos como tipo de fixador e tempo de fixação interferem nos resultados. Recomenda-se fixação em formal tamponado em pH fisiológico (pH 7,4). Os resultados podem ser diferentes com uso de outros reagentes, de outros métodos e em outros laboratórios. O uso de anticorpos de uso restrito em pesquisa (RUO) é uma ferramenta adicional que visa acrescentar dados ao diagnóstico principal, como indicadores prognósticos.

A correta interpretação do resultado exige correlação com dados clínicos, epidemiológicos, laboratoriais e de imagem complementares.

Em caso de dúvida ou discordância diagnóstica as medidas terapêuticas devem ser postergadas até a revisão do caso e diagnóstico definitivo.
 O material é arquivado de acordo com a legislação vigente e só poderá ser entregue ao paciente ou a seu responsável legal.

Antígenos Pesquisados

Antícorpos	Clone	Resultado
GlicoforinA	JC159	POSITIVO (hipoplasia)
Mieloperoxidase	POLICLONAL RABBIT	POSITIVO
CD31	JC70A	POSITIVO
CD34	QBEND10	RARAS CÉLULAS
CD3	POLICLONAL	CÉLULAS ISOLADAS
CD20	L26	CÉLULAS ISOLADAS
CD138	MI15	CÉLULAS ISOLADAS
Kappa MONOCLONAL	L1C1	POSITIVO
Lambda MONOCLONAL	Lamb14	POSITIVO
CD68	KP1	CÉLULAS ISOLADAS
E-caderina	NCH-38	RARAS CÉLULAS

Conclusão
Medula óssea

Medula hipercelular com proliferação difusa de células positivas para mieloperoxidase e CD31 sugestivo de neoplasia mieloproliferativa crônica

Em 31 de agosto de 2024, hemograma periférico evidenciou 87% de blastos, configurando crise blástica com transformação para LMA.

Hemograma, revisão e microscopia complementar

 Material: Lâmina
 Método: Microscopia óptica

 Coleta: 31/08/2024 - 12:32:30
 Liberação: 02/09/2024 - 13:31:50

Eritrograma		Valores Encontrados	Valores de Referência
Eritrócitos		1,81 10 ⁶ /mm ³	3,80 - 4,80 10 ⁶ /mm ³
Hemoglobina		5,3 g/dL	12,0 - 15,0 g/dL
Hematócrito		15,9 %	36,0 - 46,0 %
VCM		87,8 fl	80,0 - 100,0 fl
HCM		29,3 pg	27,0 - 32,0 pg
CHCM		33,3 g/dL	31,5 - 36,0 g/dL
RDW		13,6 %	11,9 - 15,4 %

Observações: Hipocromia acentuada

Plaquetas: 6 Mil/mm³ 150 - 400 Mil/mm³

Observações: Plaquetopenia confirmada em lamina. Não foram visualizados microagregados plaquetários, detectáveis pelo método. Sugerimos repetição a critério médico.

Leucograma		Valores Encontrados	Valores de Referência
	(%)	Mil/mm ³	(Mil/mm ³)
Leucócitos		5,0	4,5 - 11,0
Neutrófilos	6,0	0,30	1,8 - 7,70
Blastos	87,0	4,35	0
Promielócitos	0,0	0,00	0
Mielócitos	0,0	0,00	0
Metamielócitos	0,0	0,00	0
Bastonetes	0,0	0,00	0,0 - 0,7
Segmentados	6,0	0,30	1,8 - 7,0
Eosinófilos	0,0	0,00	0,0 - 0,45
Basófilos	0,0	0,00	0,0 - 0,2
Linfócitos típicos	6,0	0,30	1,0 - 3,8
Linfócitos atípicos	0,0	0,00	0,0 - 0,20
Linfócitos totais	6,0	0,30	1,0 - 4,0
Monócitos	1,0	0,05	0,0 - 0,80

Observações: Presença de formas imaturas com intensa granulação. Sugerimos, a critério médico, avaliação com hematologista.

Hemograma periférico de 31/08/2024 evidenciando 87% de blastos.

Houve rápida deterioração respiratória, necessidade de ventilação mecânica e suporte vasopressor. Evoluiu com choque séptico refratário, indo a óbito em 02/09/2024. Hemoculturas positivas para *Klebsiella pneumoniae* e *Candida parapsilosis*.

2685

DISCUSSÃO

O caso descrito sugere uma possível sequência imunopatogênica na qual um quadro viral sistêmico, compatível com dengue grave, pode ter atuado como gatilho para desregulação hematopoética, culminando em mielofibrose e posterior transformação leucêmica. A infecção pelo vírus da dengue é reconhecida por induzir mielossupressão e alterações quantitativas e funcionais nas linhagens hematopoéticas, inclusive nos megacariócitos, tanto por mecanismos diretos — infecção de precursores hematopoiéticos e células do estroma — quanto por vias indiretas, mediadas por intensa ativação imune e liberação de citocinas inflamatórias. Entre essas citocinas, IL-6, TNF- α , TGF- β e PDGF destacam-se por exercer papel central na fibrogênese medular, na angiogênese e na ativação aberrante de fibroblastos e células-tronco hematopoéticas, processos que sustentam a evolução para mielofibrose. Essa cascata inflamatória persistente pode contribuir para a instabilidade genômica e o surgimento de clones mieloides anômalos, favorecendo a transformação leucêmica observada neste caso. Embora não haja confirmação laboratorial da infecção por dengue, a forte correlação temporal entre o episódio clínico compatível com dengue grave e o desenvolvimento subsequente de mielofibrose e leucemia mieloide aguda, aliada à plausibilidade biológica dos mecanismos envolvidos, reforça a hipótese de uma relação causal. Casos semelhantes descritos na literatura demonstram que infecções virais sistêmicas podem atuar como desencadeantes de desregulação clonal e remodelamento medular em indivíduos predispostos.

2686

Portanto, este relato contribui para a compreensão de como respostas inflamatórias exacerbadas decorrentes de infecções virais podem alterar o microambiente hematopoético, induzindo tanto fibrose quanto transformação neoplásica da medula óssea.

CONCLUSÃO

Pacientes com citopenias persistentes após quadros virais graves devem ter seguimento hematológico e investigação ampla. Mesmo sem confirmação laboratorial, a associação temporal e biológica plausível observada neste caso contribui para o entendimento de como eventos virais intensamente inflamatórios podem desencadear alterações fibroproliferativas e neoplásicas da medula óssea.

REFERÊNCIAS

AGRAWAL, A.; BAJRACHARYA, A.; LAMICHHANE, K.; et al. Acute Leukaemia following Dengue Infection in Nepalese Adults: A Case Series from the 2022 Outbreak. *Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 2024. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11298969/>. Acesso em: 31 out. 2025.

HENTER, J.-I.; HORNE, A.; ARICÒ, M.; et al. HLH-2004: Diagnostic and therapeutic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Pediatric Blood & Cancer*, v. 48, n. 2, p. 124-131, 2007. DOI: 10.1002/pbc.21039. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16937360/>. Acesso em: 31 out. 2025.

LA RUSSA, V. F.; INNIS, B. L. Mechanisms of dengue virus-induced bone marrow suppression. *Baillieres Clinical Haematology*, v. 8, n. 1, p. 249-270, 1995. DOI: 10.1016/S0950-3536(05)80240-9. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7663049/>. Acesso em: 31 out. 2025.

NOISAKRAN, S.; ONLAMOON, N.; HSIAO, H.-M.; et al. Infection of bone marrow cells by dengue virus in vivo. *Experimental Hematology*, v. 40, n. 3, p. 250-259.e4, 2012. DOI: 10.1016/j.exphem.2011.11.011. Disponível em:

<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC3415316/>. Acesso em: 31 out. 2025.

PASSAMONTI, F.; MUFTI, G. J.; BAROSI, G.; et al. Myelofibrosis. *Blood*, v. 141, n. 16, p. 1954-1971, 2023. DOI: 10.1182/blood.2022017613. Disponível em: <https://ashpublications.org/blood/article/141/16/1954/493326/Myelofibrosis>. Acesso em: 31 out. 2025. 2687

RAMOS-CASALS, M.; BRITO-ZERÓN, P.; LÓPEZ-GUILLERMO, A.; KOSTA, S.; BOSCH, X. Adult haemophagocytic syndrome. *The Lancet*, v. 383, n. 9927, p. 1503-1516, 2014. DOI: 10.1016/S0140-6736(13)61048-X. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24290661/>. Acesso em: 31 out. 2025.

SEE, K. C.; SOH, W. P.; et al. Dengue-Associated Hemophagocytic Lymphohistiocytosis. *Pathogens*, v. 13, n. 4, 2024. DOI: 10.3390/pathogens13040332. Disponível em: <https://www.mdpi.com/2076-0817/13/4/332>. Acesso em: 31 out. 2025.

TEFFERI, A. Primary myelofibrosis: 2019 update on diagnosis, risk-stratification and management. *American Journal of Hematology*, v. 93, n. 12, p. 1551-1560, 2018. DOI: 10.1002/ajh.25230. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30039550/>. Acesso em: 31 out. 2025.

VOGT, M. B.; STONE, J. A.; ONALEMON? (et al.). Dengue viruses infect human megakaryocytes, with probable consequences for platelet production. *PLoS Neglected Tropical Diseases*, v. 13, n. 1, e0007837, 2019. DOI: 10.1371/journal.pntd.0007837. Disponível em: <https://journals.plos.org/plosntds/article?id=10.1371/journal.pntd.0007837>. Acesso em: 31 out. 2025.

WANG, Y.; ZUO, X. Cytokines frequently implicated in myeloproliferative neoplasms. *Cytokine X*, v. 1, n. 1, 100005, 2019. DOI: 10.1016/j.cytox.2019.100005. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33604548/>. Acesso em: 31 out. 2025.