



Hospital de Clínicas de Porto Alegre
Programa de Residência Médica em Patologia Cirúrgica

RAQUEL BITTENCOURT

Leucemia eritroide pura em hematopatologia: relato de caso pediátrico

Porto Alegre - RS
2022

RAQUEL BITTENCOURT

Leucemia eritroide pura em hematopatologia: relato de caso

Trabalho de Conclusão de Residência Médica apresentado ao Hospital de Clínicas de Porto Alegre como requisito obrigatório para a conclusão do Programa de Residência Médica em Patologia cirúrgica

Orientador: Pedro Guilherme Schaefer

Porto Alegre - RS

2022

RESUMO

Neste trabalho, relatamos um caso de leucemia eritroide pura em paciente pediátrico. Leucemia eritroide pura é uma neoplasia rara que acomete principalmente a população adulta e cursa com curta sobrevida. O caso relatado apresenta morfologia e imunofenótipo condizentes com a literatura, porém tem o diferencial de se tratar de um paciente pediátrico que apresentou sobrevida acima da média esperada e possui estudo citogenético completo. Embora os mecanismos básicos da patogênese da leucemia eritroide pura sejam conhecidos, mais informações devem ser compartilhadas, principalmente no que tange à população pediátrica.

Palavras-chave: Leucemia eritroide pura, Hematopatologia, Patologia, Pediatria.

ABSTRACT

In this paper, we report a case of pure erythroid leukemia in a pediatric patient. Pure erythroid leukemia is a rare neoplasm that affects mostly adults and elderly patients, and has a short survival period. The reported case presents morphology and immunophenotype befitting with the literature. It has, however, the differential of reporting a pediatric case which had a survival above the expected average and has a complete cytogenetic study. Although the basic mechanisms of the pathogenesis of pure erythroid leukemia are known, more information should be shared, especially regarding the pediatric population.

Key words: Pure erythroid leukemia, Hematopathology, Pathology, Pediatrics.

LISTA DE SIGLAS

BMO – Biópsia de medula óssea.

EDTA – ácido etileno-diamino-tetracético

HCPA – Hospital de Clínicas de Porto Alegre

LEP – Leucemia eritroide pura

OMS – Organização Mundial da Saúde

WHO – *World Health Organization*

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	6
2. RELATO DO CASO	7
2.1. História Clínica.....	7
2.2. Achados Cito/Histopatológicos e Imunofenotípicos.....	8
3. DISCUSSÃO	11
4. CONCLUSÃO	13
5. REFERÊNCIAS	14
6. ANEXO 1 - FIGURAS	15

INTRODUÇÃO

A Leucemia Eritroide Pura (LEP) consiste em uma proliferação neoplásica de células imaturas comprometidas com a linhagem eritroide, sem evidência de componente mieloide. Trata-se de uma afecção rara, podendo afetar indivíduos de qualquer idade, apresentando-se *de novo* ou secundária à síndrome mielodisplásica e tratamentos quimioterápicos/radioterápicos. A sintomatologia é inespecífica, mas anemia profunda é comum. O prognóstico é sombrio, com média de sobrevivência de 3 meses.

A patogênese da LEP não é, ainda, bem caracterizada. Porém, algumas alterações genéticas foram descobertas, especialmente a deleção dos cromossomos 5 e 7.

Esta doença sofreu algumas alterações no *update* de 2017 da classificação de neoplasias hematológicas da Organização Mundial da Saúde (OMS/WHO). Previamente, as leucemias eritroides agudas eram subdivididas em eritroleucemia e LEP. Na atualização, eritroleucemia passou a incorporar o capítulo de síndrome mielodisplásica, enquanto a LEP passou a ser o único tipo de leucemia eritroide aguda.

Esta rara neoplasia possui aspectos morfológicos característicos e marcantes à microscopia óptica, que serão discutidas no decorrer deste trabalho.

RELATO DO CASO

1. História Clínica

Trata-se de um paciente do sexo masculino, de 3 anos de idade. Sua sintomatologia consistia em febre e bicitopenia persistente com duração de dois meses. O paciente foi submetido a cinco transfusões de concentrado de hemácias e sete transfusões de concentrado de plaquetas. Os exames laboratoriais de sangue periférico na chegada apresentaram-se conforme Tabela 1.

Na chegada ao serviço de emergência do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), o paciente apresentava-se em bom estado geral, com sopro sistólico associado à anemia, hepatoesplenogemalia e petéquias em membros inferiores. Foi indicada a realização de biópsia de medula óssea (BMO) para avaliação diagnóstica pela equipe de Hematopatologia.

Tabela 1 – Hemograma da chegada.

Hemograma	
Eritrócitos	3,41 milhões por microlitro
Hemoglobina	9,30 gramas por decilitro
Hematócrito	26,50 %
Leucócitos Totais	3,90 x10 ³ /microlitro
Mielócitos	1,0 % / 0,04 x10 ³ /microlitro
Segmentados	20,0 % / 0,78 x10 ³ /microlitro
Eosinófilos	0,0 % / 0,00 x10 ³ /microlitro
Basófilos	0,0 % / 0,00 x10 ³ /microlitro
Monócitos	6,0 % / 0,23 x10 ³ /microlitro
Linfócitos	63,0 % / 2,46 x10 ³ /microlitro
Blastos	10,0 % / 0,39 x10 ³ /microlitro

No laboratório do Serviço de Patologia do HCPA, foi recebido um fragmento cilíndrico de tecido ósseo medindo 1,8 x 0,3 x 0,2 centímetros, submetido à descalcificação com solução de ácido etileno-diamino-tetracético (EDTA) e incluído totalmente. Procedeu-se à análise dos tecidos via microscopia óptica (descrita abaixo), chegando-se ao diagnóstico. Foi realizado tratamento com quimioterápicos e acompanhamento com a equipe de Hematologia Pediátrica do HCPA. Foram realizados estudos genéticos que se mostraram negativos para mutações BCR-ABL, ETV6/RUNX1, KMT2a/AFF 1, FLT3 tipo ITD; cariótipo 46, XY com t(1;9)(p12;p12),del(13q14)[6]. Paciente foi a óbito após completar 8 meses de acompanhamento.

2. Achados Cito/Histológicos e Imunofenotípicos

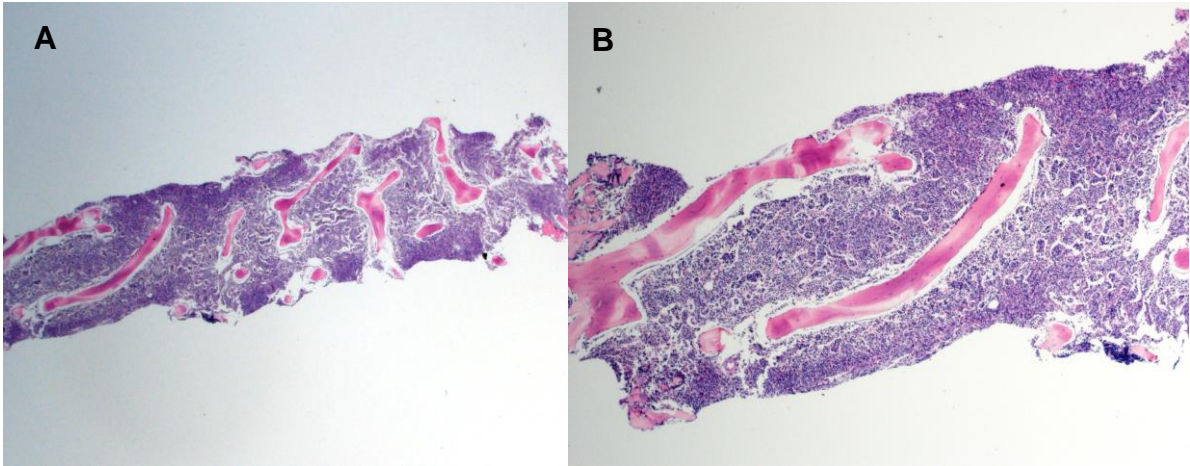
Na avaliação inicial à microscopia óptica, observou-se medula óssea normocelular para a idade (celularidade de 100%), com alteração da estrutura arquitetural. Não se observou, no menor aumento, formação de ilhotas eritroides, nem se observou presença de celularidade peritrabecular. Observou-se, também, esboço de proliferação celular intrassinusoidal (Figura 1). Conforme se progrediu aos maiores aumentos, foram identificados os componentes da infiltração intramedular do paciente, que era composta por normoblastos pleomórficos e de arranjo desorganizado, estando difusamente espalhados pela medula óssea; e células imaturas com citoplasma escasso, alta relação núcleo-citoplasma, núcleos aumentados e pleomórficos, cromatina finamente texturizada, ora com nucléolo perceptível e figuras de mitose (Figura 2). Houve escassa representação das demais séries hematopoiéticas. A conclusão diagnóstica acerca dos achados foi de leucemia aguda e foi solicitado exame complementar imuno-histoquímico para confirmação diagnóstica e definição da linhagem da neoplasia.

Ao estudo imuno-histoquímico, verificou-se positividade forte dos normoblastos para glicoforina (GA-R2, Cell Marque®), esta demonstrando também positividade fraca perceptível nas células imaturas (Figura 3). O marcador e-caderina (EP7000Y, Cell Marque®) mostrou positividade forte nas células imaturas,

caracterizando-as como precursoras da série eritroide, bem como o marcador CD71 (MRQ-48, Cell Marque®) (Figura 4). O marcador CD61 (2f2, Cell Marque®) demonstrou escassa série megacariocítica, bem como CD20 (clone) e CD3 (clone) demonstraram presença de raros linfócitos B e T intersticiais. Os precursores eritroides foram totalmente negativos para os marcadores mieloperoxidase (policlonal, Cell Marque®), CD34 (clone) e CD117 (9.7, Roche®).

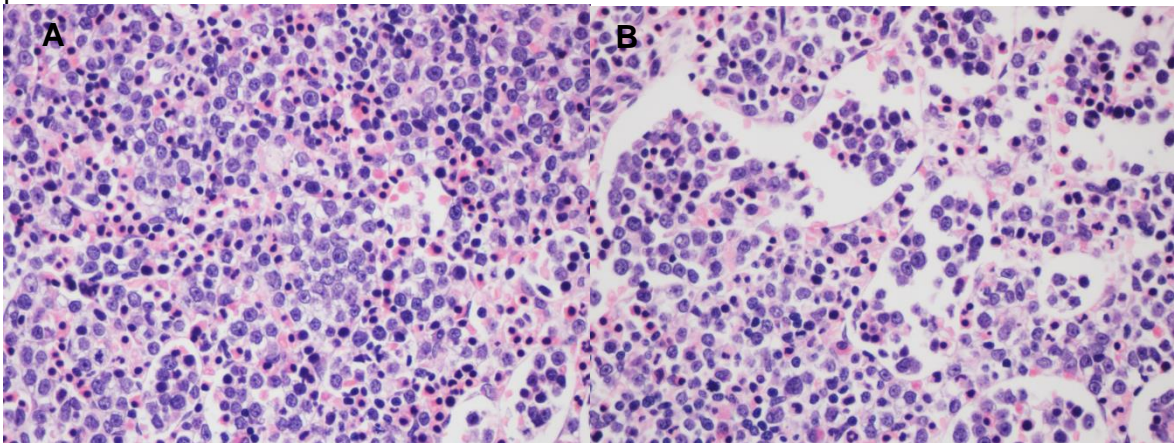
Após estudo das alterações morfológicas, juntamente com o perfil imunohistoquímico, chegou-se ao diagnóstico de LEP.

Figura 1 – Microfotografias: BMO fixada em formalina e embebida em parafina corada pela hematoxilina e eosina.



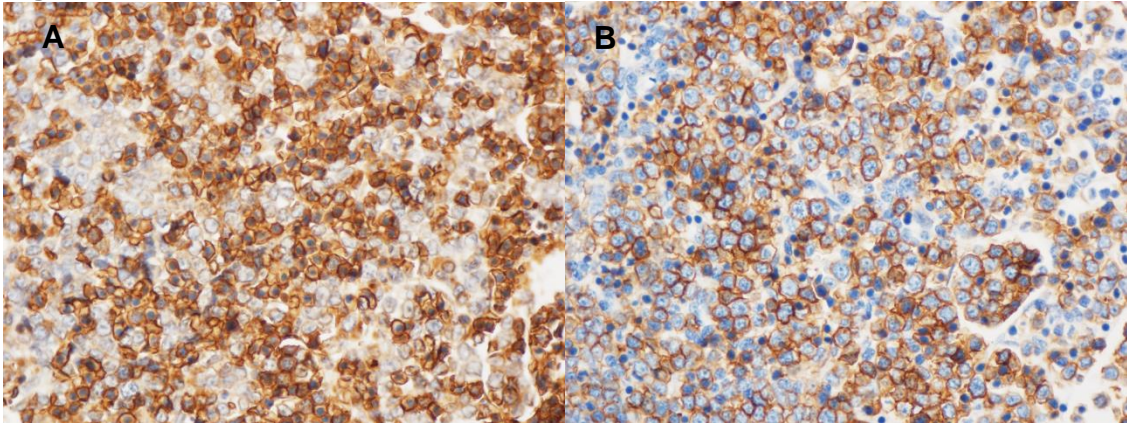
A. Aumento de 1,25x evidenciando colapso arquitetural. **B.** Aumento de 4x evidenciando arquitetura sinusoidal da proliferação e colapso arquitetural.

Figura 2 – Microfotografias: BMO fixada em formalina e embebida em parafina corada pela hematoxilina e eosina.



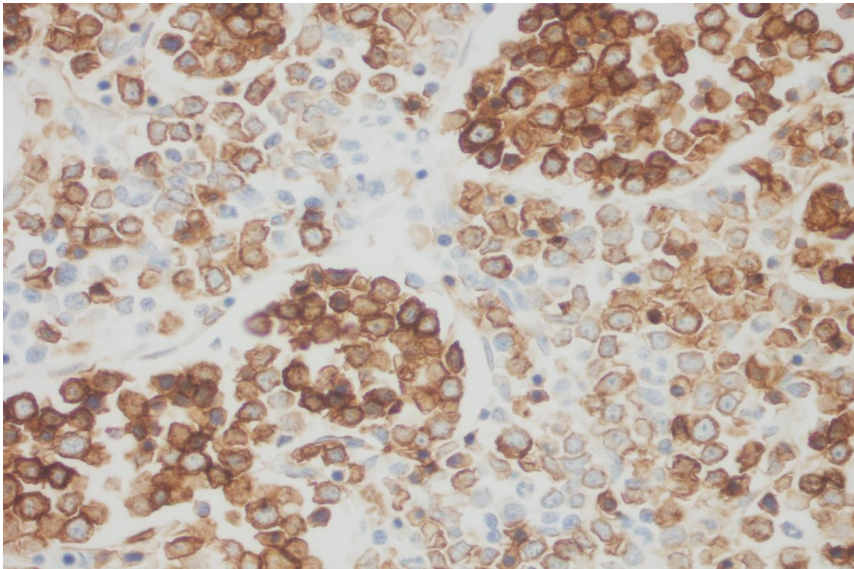
A. Aumento de 40x evidenciando proliferação de normoblastos e precursores eritroides. **B.** Aumento de 40x evidenciando arquitetura sinusoidal da proliferação.

Figura 3 – Microfotografia de BMO ao exame imuno-histoquímico.



A. Glicoforina: positividade forte em eritroblastos e fraca em precursores eritroides.
B. E-caderina: positividade forte em precursores eritroides.

Figura 4 - Microfotografia de BMO ao exame imuno-histoquímico.



Positividade forte para CD71 nos precursores eritroides e fraca em alguns normoblastos.

DISCUSSÃO

Leucemia eritroide pura consiste em uma neoplasia rara caracterizada pela proliferação de células precursoras de linhagem eritroide, principalmente pró-eritroblastos. Embora os mecanismos genéticos sejam desconhecidos, sabe-se que envolvem bloqueio, estímulo e proliferação de pró-eritroblastos¹.

A LEP compõe cerca de 1-2% de todos os casos de leucemia aguda e, além de rara, cursa com curta sobrevida, com média de sobrevivência de 3 meses (10 dias a 7 meses) do diagnóstico^{1,2}. A doença pode acometer pacientes de qualquer idade, porém um relato de série de casos² envolvendo três centros universitários dos Estados Unidos, utilizando os parâmetros diagnósticos da WHO, 2008³, evidenciam que o acometimento pediátrico não é muito comum, com a maioria dos pacientes sendo diagnosticados na média de 33 a 93 anos de idade (média de 66 anos de idade). Forest, *et al* e Linnik *et al* corroboram esses achados com seus relatos^{4,5}.

É importante ressaltar que a LEP passou por uma releitura de classificações na *WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues* de 2017 em relação à de 2008^{3,6}. Na edição de 2008, as leucemias eritroides agudas eram subdivididas em eritroleucemia e LEP. Na atualização, eritroleucemia passou a incorporar o capítulo de síndrome mielodisplásica, enquanto a LEP passou a ser o único tipo de leucemia eritroide aguda. Porém, os aspectos diagnósticos são os mesmos nas duas edições caracterizando esta atualização como uma tentativa de melhor encaixe da LEP como uma entidade não relacionada à linhagem mieloide.

As alterações morfológicas são consistentes entre si na bibliografia estudada^{1,2,4,5,7,8} e com o caso apresentando neste estudo: normoblastos atípicos espalhados pela medula óssea, alterando a disposição habitual destas células que normalmente se organizam em ilhotas. Os precursores eritroides mostram-se como células com citoplasma escasso, alto índice núcleo citoplasma, núcleo aumentado, cromatina finamente texturizada, ora com reforço da carioteca na periferia, com nucléolos únicos ou múltiplos evidentes, além de figuras de mitose. Ocasionalmente, a infiltração mostra padrão intrassinusoidal. O imunofenótipo também foi concordante: positividade para glicoforina, e-caderina e CD71, com negatividade de

marcadores que evidenciarão comprometimento com outras linhagens que não a eritroide.

CONCLUSÃO

A LEP é uma neoplasia rara, fatal, com sobrevida curta, e que acomete majoritariamente adultos e idosos. Seus mecanismos citogenéticos permanecem desconhecidos, embora suas características morfológicas e imunofenóticas sejam bem descritas. É importante a continuidade do compartilhamento de informações dessa entidade, principalmente quando acometendo a população pediátrica, circunstância que carece de informações.

REFERÊNCIAS

1. WANG, W. *et al.* Pure erythroid leucemia. **American Journal of Hematology**. v.92, p.292-96, 2017.
2. LIU, W., *et al.* Pure erythroid leukemia: a reassessment of the entity using the 2008 World Health Organization classification. **Modern Pathology**. v.24, p.375-83, 2011.
3. ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE (2008). **WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues**. 4. ed. rev. Lyon, França: WHO, 2008.
4. FOREST, M., *et al.* Pure erythroid leucemia. **Clinical Case Reports**. v.8, p.3597-8, 2020.
5. LINNICK, Y., *et al.* Pure erythroid leukemia, presenting with pancytopenia. Images in Hematology. **Clinical Case Reports**. v.7, p.1829-30, 2019.
6. ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE (2017). **WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues**. 4. ed. rev. Lyon, França: WHO, 2017.
7. SERRAT, S.E.; PÉREZ, A.C. Pure erythroid leucemia. **Blood**, v.137, n.19, p2709, 2021.
8. HUANG, Q. Pure erythroid leucemia. **Archives of Pathology and Laboratory Medicine**. v.128, p.241–142, 2004.

ANEXO 1 - FIGURAS

Figura 1- A.

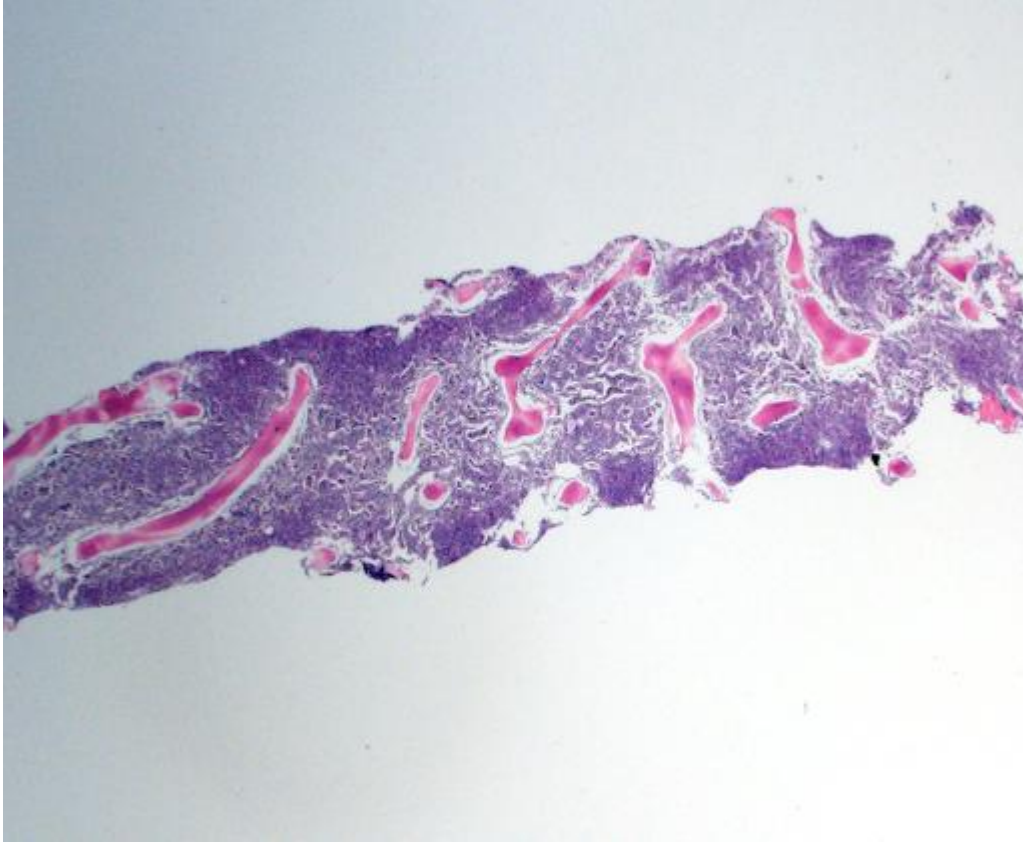


Figura 1 – B.

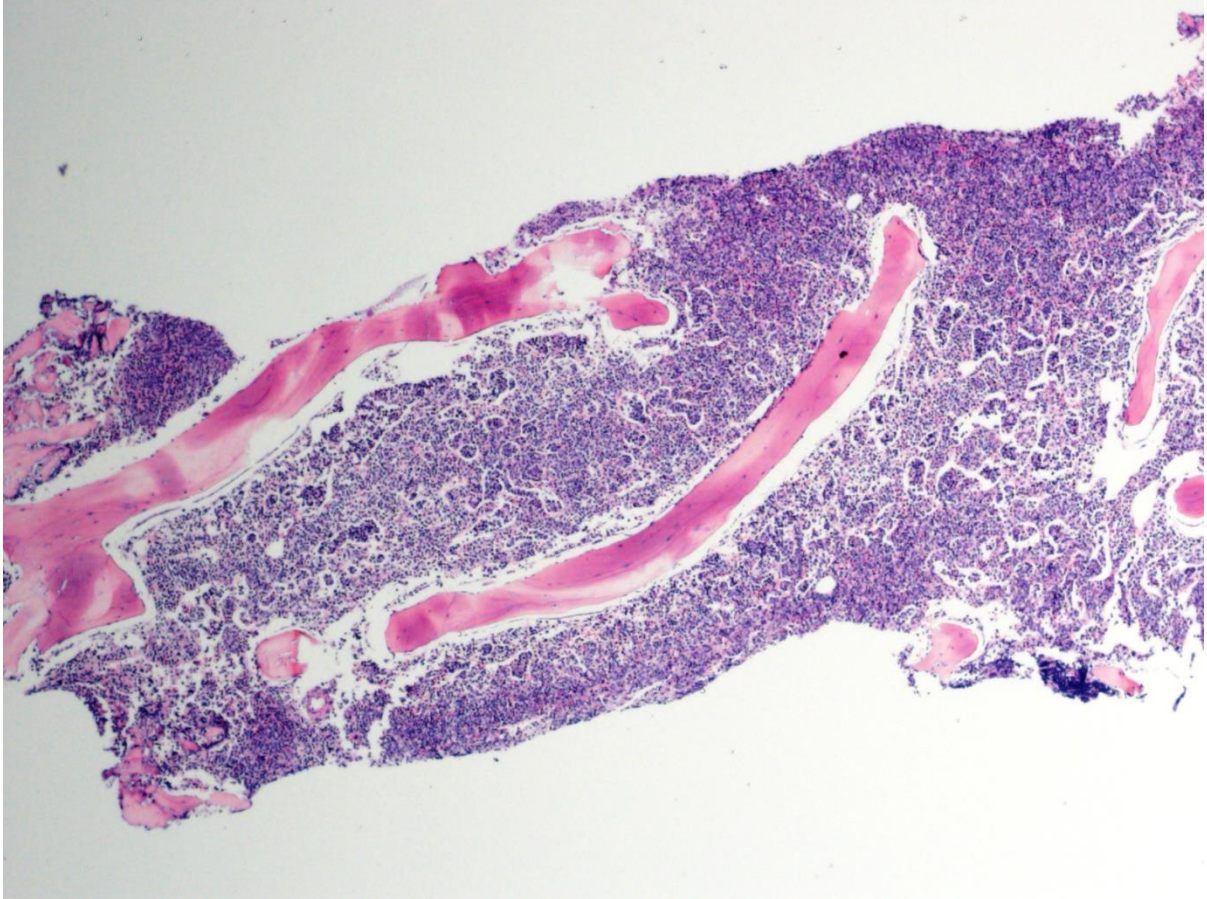


Figura 2 – A.

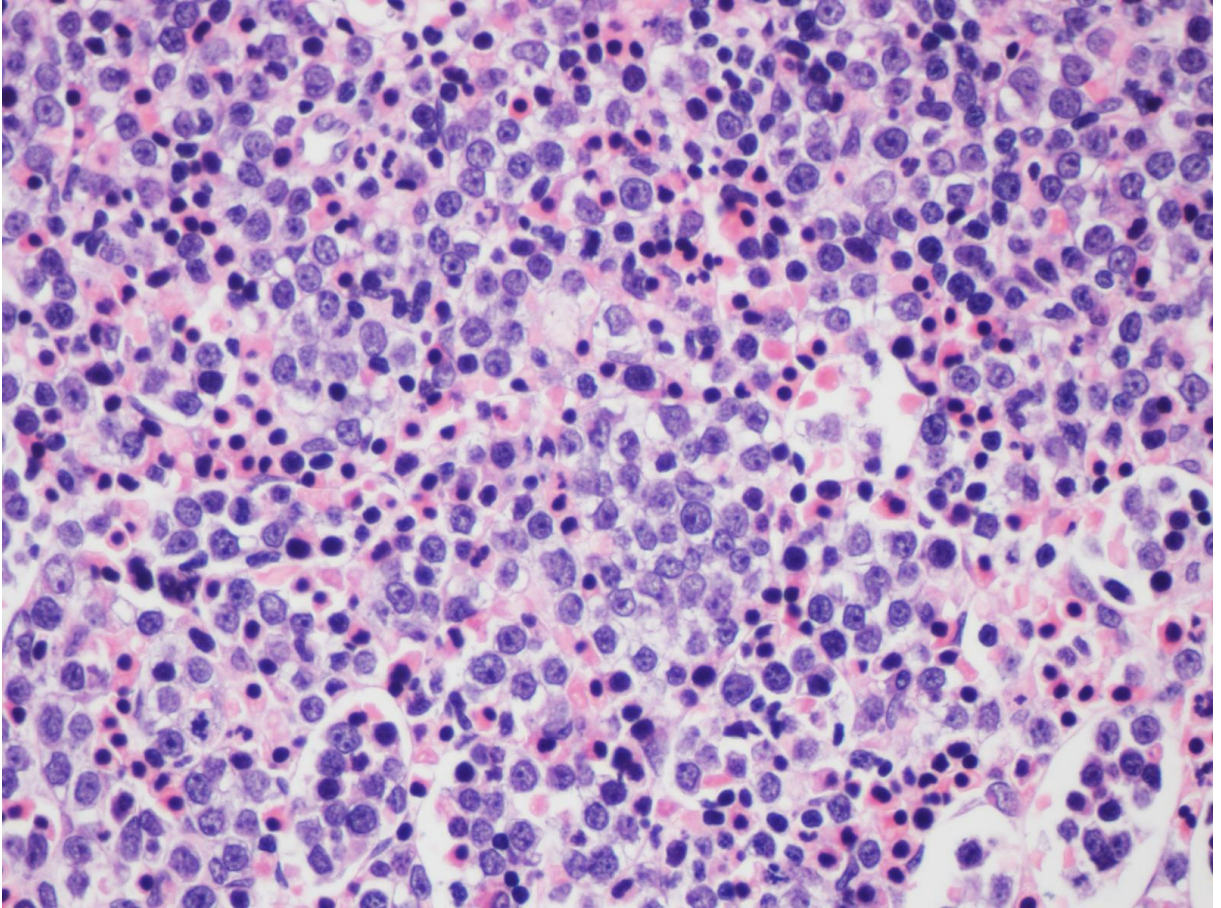


Figura 2 – B.

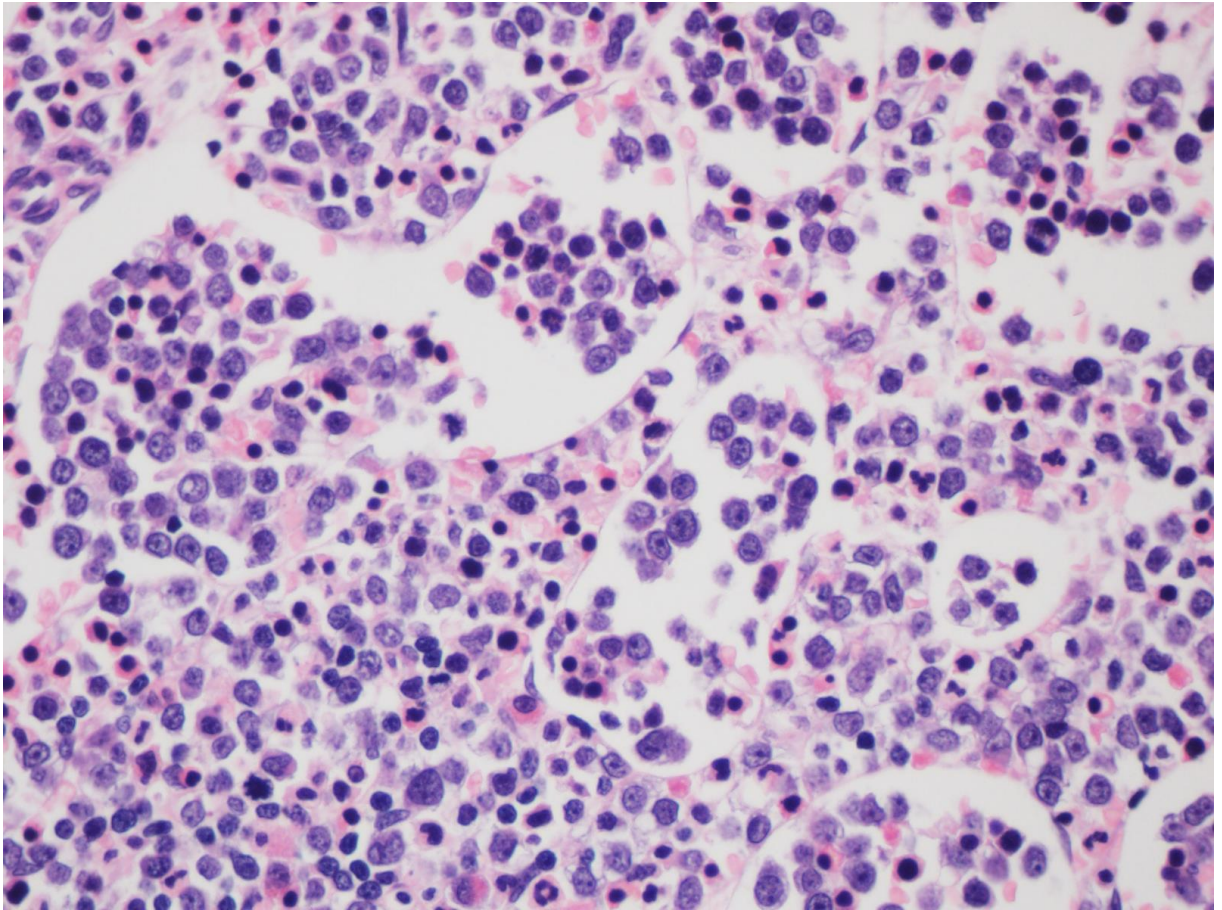


Figura 3 - A.

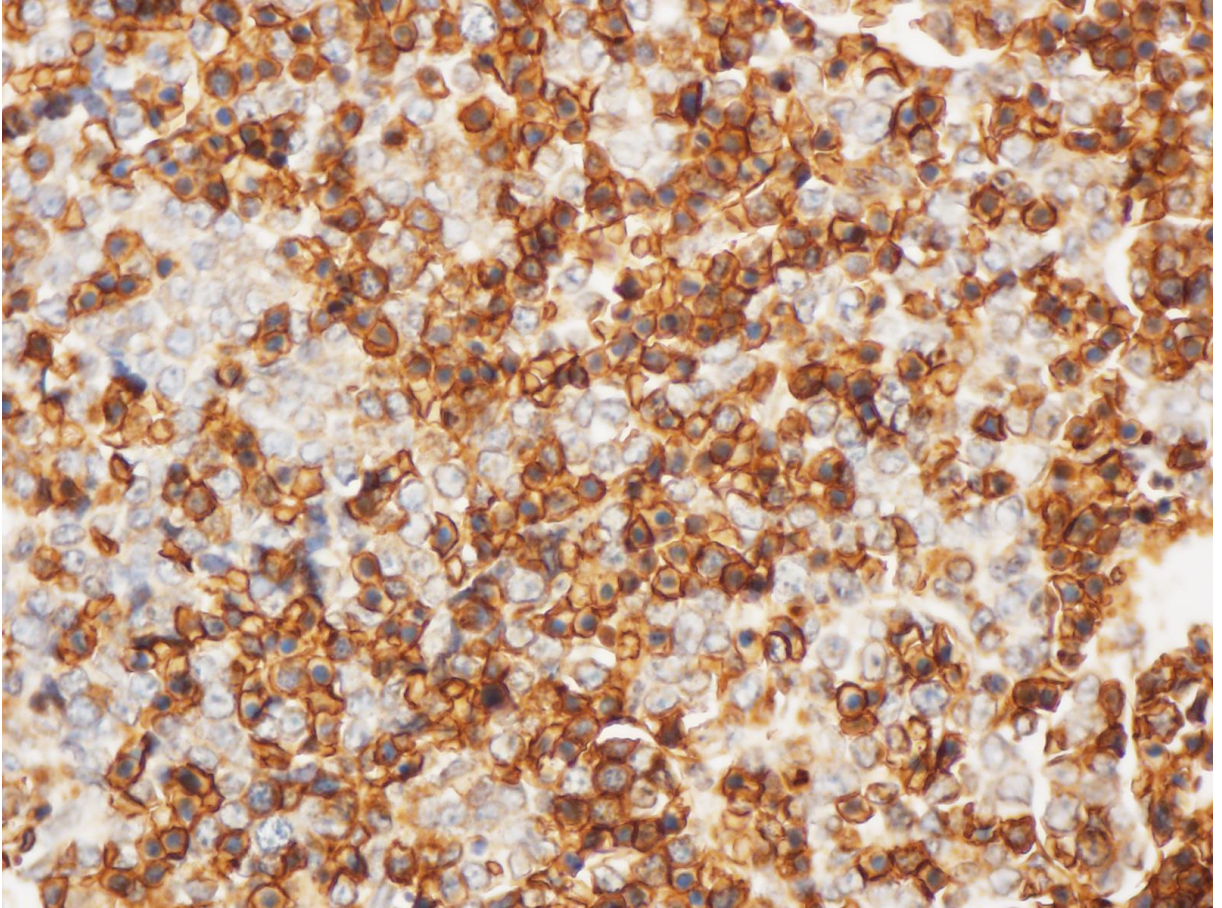


Figura 3 – B.

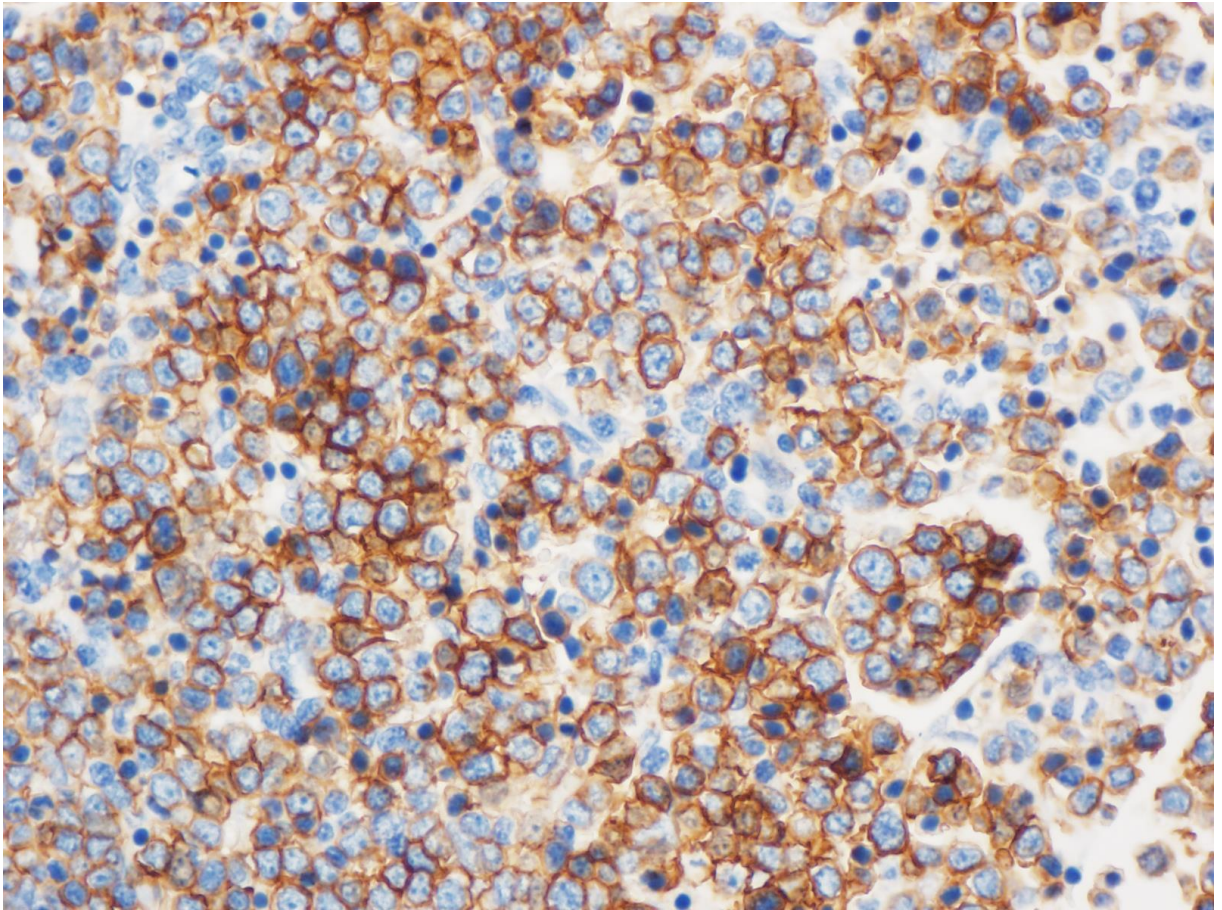


Figura 4.

