

Sarcoma mieloide com expressão aberrante de CD56: um relato de caso

Myeloid sarcoma with aberrant CD56 expression: a case report

Ana Laís Lacerda Rulim¹. Paulo Roberto de Arruda Tavares¹. Brenda Pereira Leandro Damaceno¹. Marcelo Lima Gonzaga¹. Ohana Cruz Lemos¹. Gabriela Studart Galdino¹.

¹ Hospital Universitário Walter Cantídio (HUWC), Fortaleza, Ceará, Brasil.

RESUMO

Objetivo: A descrição de um caso de sarcoma granulocítico (SG) com expressão aberrante de CD56 objetiva ampliar o conhecimento de condições atípicas de neoplasias hematológicas no âmbito das ciências da saúde. **Metodologia:** Trata-se de um estudo observacional, descritivo, retrospectivo, em forma de relato de caso de uma paciente sob investigação de pancitopenia. A obtenção das informações se deu mediante a revisão de prontuário, entrevista com o paciente, registro fotográfico das lesões e achados microscópicos e revisão de literatura. A base de dados utilizada foi a de artigos das bibliotecas virtuais Scielo e Pubmed, com o descritor “sarcoma granulocítico” e “imunofenotipagem”. **Resultados:** No caso apresentado, ganha relevância a apresentação do antígeno CD56, um marcador que habitualmente não é expresso nos pacientes com SG. Esta molécula faz parte da superfamília das imunoglobulinas, compondo parte da estrutura de células de adesão neural (NCAM), conferindo maior mobilidade celular. No tecido hematopoético normal, as NCAMs são expressas como “natural-killer” e linfócitos T-citotóxicos. **Conclusão:** A positividade aberrante do CD56 em algumas doenças hematológicas indica prognóstico ruim. A descrição de tal caso é relevante para difundir mais informações sobre a doença, possibilitando diagnóstico precoce, estratificação da gravidade e intervenção efetiva para melhor tratamento dos pacientes.

Palavras-chave: Neoplasias Hematológicas. Sarcoma mieloide. Imunofenotipagem.

ABSTRACT

Objective: The description of a case of granulocytic sarcoma (GS) with aberrant expression of CD56 aims to expand the knowledge of atypical conditions of hematologic malignancies in the health sciences. **Methodology:** This is an observational, descriptive, retrospective study, in the form of a case report of a patient investigated for pancytopenia. Information was obtained through a medical record review, patient interview, photographic record of the lesions and microscopic findings, and literature review. Database used comprised the articles from SciELO and PubMed virtual libraries, with the descriptors “Sarcoma, Myeloid” and “Immunophenotyping”. **Results:** In the case studied, the presence of CD56 antigen, a marker that is usually not found in patients with GS, gains relevance. This molecule is part of the immunoglobulin superfamily, composing part of the structure of neural cell adhesion molecule (NCAM), providing greater cell mobility. In normal hematopoietic tissues, NCAMs are expressed as “natural-killers” and cytotoxic T lymphocytes. **Conclusion:** Aberrant expression of CD56 in some hematologic diseases indicates a poor prognosis. The description of such a case is relevant to disseminate more information about the disease, enabling early diagnosis, severity stratification, and effective intervention to improve the treatment of patients.

Keywords: Hematologic Neoplasms. Myeloid Sarcoma. Immunophenotyping.

Autor correspondente: Ana Laís Lacerda Rulim, Rua Pastor Samuel Munguba, 1290, Rodolfo Teófilo, Fortaleza, Ceará. CEP: 60430-372. E-mail: analaislacerda@gmail.com

Conflito de interesses: Não há qualquer conflito de interesses por parte de qualquer um dos autores.

Recebido em: 20 Dez 2021; Revisado em: 13 Jun 2022; Aceito em: 09 Ago 2023.

INTRODUÇÃO

O sarcoma mielóide, também conhecido como sarcoma granulocítico (SG), pode ser definido como uma massa tumoral constituída de blastos mielóides em sítios extramedulares. É mais prevalente em homens na sexta década de vida.¹

Não é incomum que o SG ocorra na vigência de uma leucemia mielóide aguda (mais frequente) ou crônica, podendo também aparecer durante a remissão delas, representando uma incidência de 2 a 14% da totalidade das Leucemias Mielóides Agudas (LMAs).² A doença pode ter apresentação clínica multifacetada em decorrência do seu acometimento em diferentes sítios extramedulares.³

MATERIAIS E MÉTODOS

Trata-se de um estudo observacional, descritivo, retrospectivo, compondo-se como um relato de caso de uma paciente sob investigação de pancitopenia com sinais e sintomas sistêmicos. Foi realizada intensiva busca etiológica, partindo-se de causas tóxicas, metabólicas, infecciosas e neoplásicas. Pela progressão do quadro e com os achados de exames complementares, identificou-se neoplasia indeterminada.

A imuno-histoquímica revelou tratar-se de um sarcoma mielocítico com expressão aberrante de CD56, um marcador que habitualmente não faz parte dos antígenos de superfície do SG. Esta molécula compõe parte da estrutura de adesão da célula neural (NCAM), fazendo parte da superfamília das imunoglobulinas e atuando na ligação de uma célula a outra. Por se tratar de uma molécula de adesão, a mobilidade celular é maior, facilitando a infiltração leucêmica extramedular, como na pele. Para alguns autores, a positividade aberrante do CD56 em algumas neoplasias hematológicas indica prognóstico ruim, independente do cariótipo. O reconhecimento da doença de base bem como da presença de marcadores atípicos de imunofenotipagem é importante para estabelecimento terapêutico e direcionamento prognóstico.

As informações foram obtidas através da revisão de prontuário, entrevista com o paciente, registro fotográfico das lesões de pele e achados microscópicos, além da revisão literária.

A pesquisa foi submetida ao Comitê de Ética e Pesquisa, aprovada com o parecer nº 4.500.863, respeitando a Resolução 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde.⁴

A base de dados utilizada foi a de artigos das bibliotecas virtuais Scielo e Pubmed, com o descritor “sarcoma mielóide” e “imunofenotipagem”. Realizada seleção de 9 artigos relacionados ao tema, que foram referenciados no trabalho.

RELATO DE CASO

Paciente, 60 anos, previamente hígida, seis meses antes do primeiro atendimento médico, iniciou quadro de síndrome consumptiva com astenia, febre aferida (38°C), fadiga e dispneia aos moderados esforços. Além disso, também apresentava linfonodomegalias e cefaleia pulsátil em região nugal, sem irradiação. Fazia uso de anti-inflamatório em dias alternados por conta própria para alívio. Pela persistência e intensificação dos sintomas, buscou atendimento médico em unidade de pronto atendimento (UPA), onde foi prescrito Azitromicina 500mg por 5 dias, Oseltamivir 75mg de 12 em 12 por 5 dias.

Pela intolerância gastrointestinal farmacoinduzida, a paciente buscou novamente atendimento na unidade, onde realizou hemograma admissional, que evidenciou pancitopenia (Quadro 1). Diante disso, a paciente foi transferida para a referência, o Hospital Universitário Walter Cantídio, para investigação e manejo terapêutico.

O hemograma admissional revelou hemoglobina 10g/dL, VCM 78 fL, HCM 26 pg, segmentados 850/mm³, eosinófilos 25/mm³, linfócitos 175/mm³, plaquetas 27000/mm³. Demais exames complementares: sorologias para citomegalovírus (IgG +; IgM -), toxoplasmose (IgG +; IgM -), dengue, parvovírus, vírus Epstein-Baar, todas negativas. Eletroforese de proteínas evidenciou aumento absoluto de α -1, relativo de α -2. Ecocardiograma transtorácico normal, sem vegetações. Hemoculturas negativas. Dosagem sérica de vitamina B12 e ácido fólico dentro dos limites da normalidade. Realizado também mielograma, mas com material não representativo de aspirado medular. A biópsia de medula óssea (BMO) está descrita no Quadro 1.

Quadro 1. Exames admissionais.

Biópsia de medula óssea	Matriz hematopoiética com celularidade aproximada de 30% e correspondente adiposo de 70%, escassos granulócitos e degeneração eosinofílica do estroma. Relação granulocítica-eritróide: não-avaliável. Observam-se elementos das três linhagens, havendo aumento das formas imaturas inter e peritabecular, bem como ninhos eritroides contendo mais de 20 células. Conclusão: medula óssea hipocelular para idade com retardo maturativo granulocítico e hipoplasia megacariocítica.
Biópsia de pele	Cortes histológicos corados em HE demonstram pele contendo infiltrado de células redondas de cromatina fina e nucléolos visíveis. Presentes na derme superficial a profunda, no interstício com fibras colágenas dissecadas. Conclusão: pele infiltrada por neoplasia pouco diferenciada.
Biópsia de linfonodo	Linfonodo apresentando arquitetura folicular distorcida por proliferação difusa de células linfóides atípicas, grandes, com núcleos ovalados, membrana nuclear por vezes irregular e nucléolos evidentes. Figuras de mitose são numerosas bem como corpos apoptóticos. Em algumas áreas, observa-se padrão em céu estrelado. Conclusão: proliferação linfóide atípica de grandes células, alto grau.
Sumário de urina	Proteínas: ++, Traços de Hb, Leucócitos: positivo, Leuco: 11-20 por campo, hemácias: 0-5 por campo).

No quarto dia de internação, a paciente evoluiu com rash máculo-papular difuso, não doloroso, discretamente pruriginoso, em fossa cubital esquerda, com progressão para região axilar, abdominal, dorso e MMII, com tendendo a confluir. Foram iniciadas medidas para farmacodermia: antialérgicos, hidrocortisona, suspensão de antibioticoterapia e de sintomáticos.

A despeito das medidas, as lesões de pele mudaram o aspecto em duas semanas: tornaram-se eritemato-nodulares

infiltrativas, coalescentes, disseminadas, principalmente em tronco e abdômen, mas também atingindo face, com piora do estado geral: febre diária, hiporexia, congestão nasal, odinofagia e disfagia. Avaliação da otorrinolaringologia demonstrou presença de lesões infiltrativas em cavidade naso e orofaríngea. (Progressão da lesão – Figura 1 A e B). Procedemos com início de terapia antifúngica, realização de biópsia de pele (e envio, juntamente com a BMO, para imunofenotipagem por imuno-histoquímica) e de linfonodo cervical (Quadro 2, Figuras 2 e 3).

Figura 1. Progressão das lesões. A: lesões infiltrativas em face. B: lesões infiltrativas em tronco.

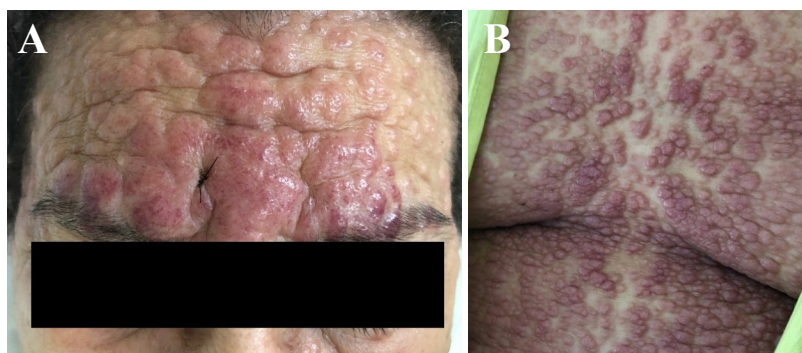


Figura 2. Biópsia de pele. Coloração de hematoxilina-eosina. A: aumento de 200x, infiltração difusa da derme com dissecção de colágeno e destruição de anexos. B: aumento de 400x, células redondas de cromatina fina, nucléolos visíveis de morfologia blástica.

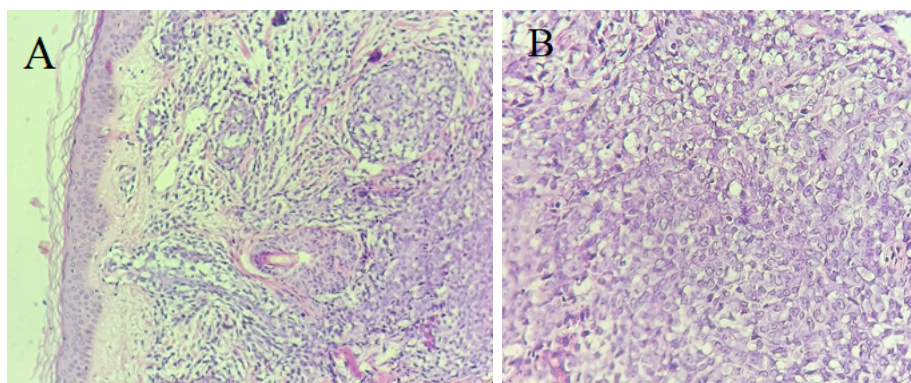
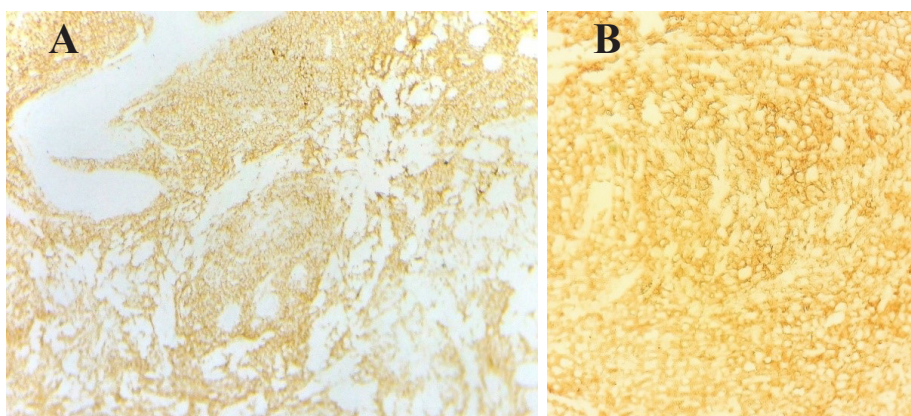


Figura 3. Imuno-histoquímica, CD 33, positividade difusa em células neoplásicas. A: aumento de 25x. B: aumento de 400x.



Quadro 2. Imunofenotipagem de pele e medula óssea

PELE		
ANTICORPO	CLONE	RESULTADO
CD3	F7.2.38	Negativo
CD20	L26	Negativo
CD33		Positivo difuso
CD34	QBEnd 10	Negativo
CD56	123C3	Positivo difuso
CD117	Policlonal	Negativo
CD138	MI 15	Negativo
Citoceratina	AE1/AE3	Negativo
Mieloperoxidase	Policlonal	Positivo
TdT	Policlonal	Negativo
MEDULA ÓSSEA		
ANTICORPO	CLONE	RESULTADO
CD34	QBEnd 10	Negativo
CD56	123C3	Positivo, 5-10% das células
Mieloperoxidase	Policlonal	Positivo em linhagem mielóide
TdT	Policlonal	Negativo

Paciente iniciou tratamento quimioterápico esquema 7 + 3 (citarabina por 7 dias e daunorrubicina por 3 dias), apresentando remissão quase completa de lesões infiltrativas no quarto dia de tratamento. No entanto, evoluiu com quadro séptico de foco pulmonar. Iniciou antibioticoterapia de amplo espectro e cobertura antifúngica: meropenem, polimixina B, anfotericina desoxicolato, mas sem resposta satisfatória, evoluindo com choque e disfunção de múltiplos órgãos: hipotensão, insuficiência respiratória aguda, rebaixamento do nível de consciência, com um episódio de vômito volumoso, necessitando de intubação orotraqueal e suporte vasoativo. Transferida para unidade de terapia intensiva, onde realizou TC de crânio após estabilização em virtude do rebaixamento do nível de consciência: áreas isquêmicas importantes à direita com transformação hemorrágica e desvio de linha média para esquerda, associado a edema cerebral difuso.

Apesar das medidas clínicas-terapêuticas para doença de base e intercorrências, não houve resposta terapêutica adequada e a paciente foi a óbito.

DISCUSSÃO

O sarcoma mielocítico é uma neoplasia que consiste na presença de precursores mielóides num sítio extramedular. Normalmente, está associada a distúrbios mieloproliferativos, principalmente a neoplasias mielóides como leucemia mielóide aguda, síndrome mielodisplásica, leucemia mielóide crônica. A doença acomete a pele, linfonodos, medula óssea, tecidos, entre outros órgãos. O envolvimento do trato gastrointestinal é raro, podendo se manifestar com dor abdominal e obstrução intestinal.⁵ A doença pode ser classificada em quatro subtipos, a depender da linhagem celular envolvida, a saber: I) sarcoma granulocítico; II) sarcoma monocítico primitivo; III) sarcoma

mielóide de células hematopoiéticas; IV) sarcoma mielóide primário sem apresentação de outras doenças hematológicas.⁶

A doença pode preceder ou ser concomitante à uma desordem hematopoiética mielóide. Quanto ao diagnóstico, o aspirado de medula óssea pode auxiliar, mas a biópsia é preferível. O aspecto morfológico na H&E depende de acordo com a diferenciação celular, mas consiste basicamente em infiltração por mieloblastos. É recomendado enviar a amostra extraída para imuno-histoquímica, citometria de fluxo, FISH (*Fluorescent In Situ Hybridization*) e análise molecular. Exames de imagem também ajudam na complementação propedêutica. Tomografias computadorizadas, por exemplo, ajudam a diferenciar o sarcoma mielóide de hematomas e abscessos, principalmente em pacientes com LMA concomitante. PET-TC auxilia na localização, extensão e detecção de lesões múltiplas do tumor, sendo o exame mais recomendado para planejamento da radioterapia e monitorização da resposta ao tratamento.⁷

A expressão mais comum dos marcadores dos mieloblastos do SG evidencia-se pelo encontro de CD13, CD33, CD117 e mieloperoxidase (MPO) (Quadro 2). Já os sarcomas monoblasticos apresentam o CD14, CD115 e CD116 e CD68 como antígeno de superfície.⁸

O SG é relativamente comum em certos tipos de LMA a depender da análise citogenética, sendo as principais: t(8; 21)(q22; q22), leucemia aguda mielomonocítica com eosinófilos com inv16(p13q22) ou t(16; 16)(p13; q22). Todas as neoplasias de pequenas células tumorais com alta taxa de replicação devem fazer parte do diagnóstico diferencial, como o linfoma não Hodgkin (LNH), carcinomas e melanomas.⁹

No caso apresentado, o que se destaca é a expressão de CD56, um marcador que habitualmente não faz parte dos antígenos de superfície do SG (Quadro 2). Esta molécula compõe parte da molécula de adesão da célula neural (NCAM), fazendo parte da superfamília das imunoglobulinas e atuando na ligação de uma célula a outra.¹⁰ Por se tratar de uma molécula de adesão, a mobilidade celular é maior, e consequentemente a expressão desse marcador pode estar associada à infiltração leucêmica extramedular, como na pele. Uma hipótese para este mecanismo é a ligação do CD56 com a integrina beta 3 nas células endoteliais.¹¹

Em geral, a positividade aberrante do CD56 em algumas neoplasias hematológicas funciona como indicador de pior prognóstico. Algumas evidências sugerem que blastos CD56 positivos emergem de células tronco menos diferenciadas,

que também são menos sensíveis aos esquemas-padrão de quimioterapia, e tem maior índice de infiltração em sítios extramedulares, além de apresentarem coexpressão com mecanismos de multidroga resistência.¹² Por outro lado, outros autores advogam que, em pacientes com leucemia mieloide aguda de risco intermediário, o CD56 pode favorecer a taxa de sobrevida e o alcance da remissão completa.¹³

O CD56 nas LMAs é mais frequentemente associado com o subtipo M5 da classificação FAB (*French-American-British Cooperative Group*), o que pode ser explicado pelo fato de que o antígeno é constitucionalmente expresso em monócitos e seus derivados celulares. Para determinar o valor prognóstico deste marcador, deve-se analisar a gravidade da doença como um espectro multifatorial, que depende também da idade, gênero, análise citogenética e o tipo de protocolo terapêutico instituído.¹⁴

REFERÊNCIAS

- Andrade BA, Farnzeze RB, Agostini M, Cortezzi EB, Abrahão AC, Cabral MG, et al. Myeloid sarcoma of the oral cavity: A case report and review of 89 cases from the literature. *J Clin Exp Dent*. 2017;9(9):e1167-71.
- Wu H, Liu L, Gu L, Luo Y. Clinical characteristics and management of primary granulocytic sarcoma of the breast. *Medicine*. 2019;98(35):e16648.
- Holzwanger EA, Alam Z, Hsu E, Hsu A, Mangano M, Kathman D. A case of granulocytic sarcoma or extramedullary acute myelomonocytic leukemia of the gallbladder. *Am J Case Rep*. 2018;19:1262-6.
- Conselho Nacional de Saúde (Brasil). Resolução nº 466, de 12 de dezembro de 2012. Diretrizes e normas regulamentadoras de pesquisas envolvendo seres humanos [Internet]. Brasília; 2012 [acessado em 07 maio 2024]. Disponível em: <https://conselho.saude.gov.br/resolucoes/2012/Reso466.pdf>
- Rajaretnam N, Malcolm P, Aroori S. Granulocytic sarcoma: na uncommon cause of systemic inflammatory response syndrome. *Clinical Case Report*. 2019;7(3):469-73.
- Wang X, Li WS, Zheng Y, Ying ZX, Wang YX, Wang YM, et al. The progression of CD56+ myeloid sarcoma: A case report and literature review. *Oncol Lett*. 2016;11(5):3091-6.
- Yilmaz AF, Saydam G, Sahin F, Baran Y. Granulocytic sarcoma: a systematic review. *Am J Blood Res*. 2013;18(3):265-70.
- Silva HF, Benevides VM, Ribeiro RM, Franck G, Castro AJ, Rocha FD Filho, et al. Sarcoma granulocítico com apresentação inicial cutânea e ganglionar. *Rev Bras Hematol Hemoter*. 2008;30(1):61-9.
- Rocha FD Filho, Ferreira FV, Lima GG, Lima MG, Figueiredo AA. Apresentação incomum de sarcoma granulocítico mamário. *Rev Bras Hematol Hemoter*. 2009;31(4):295-8.
- Coradazzi AL, Resende LS, Neto FA, Latorre MR, Bacchi MM, et al. Determinação da expressão da molécula de adesão CD56 em plasmócitos no mieloma múltiplo através de estudo imunohistoquímico. *Rev Bras Hematol Hemoter*. 2003;25(3):155-60.
- Farias MG, Biermann MB, Matos AL, Bo SD, Santos KSD. Infiltração cutânea na leucemia megacariocítica aguda com expressão de CD56. *Rev Bras Hematol Hemoter*. 2007;29(2):185-8.
- Coelho-Silva JL, Carvalho LE, Oliveira MM, Franca-Neto PL, Andrade AT, Lima AS, Bezerra MF, et al. Prognostic importance of CD56 expression in intermediate risk acute myeloid leukemia. *Br J Haematol*. 2017;176(3):498-501.
- Chen C, Chio CL, Zeng H, Li Y. High expression of CD56 may be associated with favorable overall survival in intermediate-risk acute myeloid leukemia. *Hematology*. 2021;26(1):210-4.
- Djunic I, Virijevec M, Djurasinovic V, Novkovic A, Colovic N, Kraguljac-Kurtovic N, et al. Prognostic significance of CD56 antigen expression in patients with acute myeloid leukemia. *Med Oncol*. 2012;29(3):2077-82.

Como citar:

Rulim AL, Tavares PR, Damaceno BP, Gonzaga ML, Lemos OC, Galdino GS. Sarcoma mieloide com expressão aberrante de CD56: um relato de caso. *Rev Med UFC*. 2024;64(1):e70933.