



**UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
CURSO DE GRADUAÇÃO EM FARMÁCIA**

Douglas Bauer Speer

**NEOPLASIA DE CÉLULAS DENDRÍTICAS PLASMOCITOIDES BLÁSTICAS:
RELATO DE CASO**

**Florianópolis
2020
Douglas Bauer Speer**

Douglas Bauer Speer

**NEOPLASIA DE CÉLULAS DENDRÍTICAS PLASMOCITOIDES BLÁSTICAS:
RELATO DE CASO**

Trabalho de Conclusão do Curso de Graduação em Farmácia do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Santa Catarina como requisito para a obtenção do título de Bacharel em Farmácia.

Orientadora: Prof.^a Dr.^a Maria Cláudia Santos da Silva

Florianópolis

2020

Ficha de identificação da obra elaborada pelo autor,
através do Programa de Geração Automática da Biblioteca Universitária da UFSC.

Speer, Douglas Bauer
Neoplasia de células dendríticas plasmocitoides
blásticas : Relato de caso / Douglas Bauer Speer ;
orientador, Maria Cláudia Santos da Silva, 2020.
68 p.

Trabalho de Conclusão de Curso (graduação) -
Universidade Federal de Santa Catarina, Centro de Ciências
da Saúde, Graduação em Farmácia, Florianópolis, 2020.

Inclui referências.

1. Farmácia. 2. Neoplasia de células dendríticas
plasmocitoides blásticas. 3. Citometria de fluxo. 4.
Imunofenotípico. 5. Neoplasia hematológica. I. Silva, Maria
Cláudia Santos da. II. Universidade Federal de Santa
Catarina. Graduação em Farmácia. III. Título.

AGRADECIMENTOS

Gostaria de agradecer a todas as pessoas que contribuíram para a conclusão deste trabalho, e durante o período de minha formação acadêmica. Expresso aqui meu muito obrigado especialmente: a minha mãe, Ilza, por estar sempre presente durante todo esse processo, com seu apoio e força; a minha orientadora, Professora Maria Cláudia, que há dois anos e meio me recebeu no grupo LOEH, por se mostrar sempre disponível, por toda ajuda, conhecimento e estímulo, nunca me esquecerei do aprendizado e desse período da minha vida; e a Bruna, que me acompanhou em muitas das atividades práticas, pela sua paciência, conhecimento, apoio e conselhos.

Ainda, não menos importante, agradeço a todos do grupo LOEH, que em geral contribuíram de uma forma ou de outra durante essa jornada, foi uma grande oportunidade poder trabalhar com essa equipe incrível. Em especial a Lisandra, que ajudou de forma direta para a conclusão desse trabalho, e a Laura, por toda disponibilidade e apoio.

Além disso, gostaria de agradecer a todos os professores, colegas e amigos que participaram nesse processo, por menor que seja, sou grato a todos.

“O propósito real do método científico é garantir que a natureza não o leve a pensar que você sabe algo que verdadeiramente não sabe.”

Robert M. Pirsig

RESUMO

O câncer é responsável por um grande impacto na saúde mundial, com números crescentes de casos novos e óbitos a cada ano. A neoplasia de células dendríticas plasmocitoides blásticas é uma doença rara que representa menos de 1% de todas as neoplasias hematológicas. Essa é uma doença de mau prognóstico e de rápida evolução, no qual sua manifestação inicial geralmente se apresenta como lesões na pele, mas que pode se apresentar sobre diversas formas clínicas e envolve, frequentemente, diversos outros locais do corpo. Na maioria dos casos, a neoplasia afeta idosos e os desfechos fatais são frequentes. Essa neoplasia rara apresenta diversas dificuldades e desafios quanto ao seu diagnóstico, tratamento e estudo clínico. Neste trabalho foram relatados onze meses de evolução de um caso de NCDPB com infiltração do sistema nervoso central e tratado com o protocolo de hiper-CVAD. Além disso, o presente trabalho reúne as principais características clínicas, morfológicas, genéticas, imunofenotípicas e de tratamento para essa neoplasia.

Palavras-chave: Neoplasia hematológica. Células dendríticas plasmocitoides. Citometria de fluxo. Imunofenotípico.

ABSTRACT

Cancer is responsible for a major health impact in the world, with increasing numbers of new cases and deaths each year. Blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm is a rare disease that represents less than 1% of all hematologic neoplasms. This is a disease with poor prognosis and rapid evolution whose its initial manifestation usually presents with skin lesions, but may present as various clinical aspects, and often involves several sites of the body. It mostly affects the elderly and fatal outcomes are frequent. This rare neoplasm presents several difficulties and challenges regarding its diagnosis, treatment and clinical study. In this work, an eleven months evolution of a BPDCN case with central nervous system infiltrated and treated with the hyper-CVAD protocol was reported. Futhermore, the present work assembles the main clinical, morphological, genetic, immunophenotypic characteristics and treatment for this neoplasm.

Keywords: Hematologic neoplasm. Plasmacytoid dendritic cells. Flow cytometry. Immunophenotypic.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Ontogenia das CDps.....	17
Figura 2 - Imunofenótipo das CDps.....	19
Figura 3 - Manifestações cutâneas observadas na NCDPB.....	23
Figura 4 - Manifestações cutâneas observadas na NCDPB.....	24
Figura 5 - Padrão de infiltração da pele pelas células neoplásicas da NCDPB.....	25
Figura 6 - Morfologia das células neoplásicas na NCDPB	28
Figura 7 - Alterações genéticas e vias biológicas na NCDPB	32
Figura 8 - Mecanismo de ação do Tagraxofusp	38
Figura 9 - Lesões de pele no momento da admissão no HU-UFSC/EBSERH	42
Figura 10 - Análise citológica das células neoplásicas na amostra do aspirado de lesão de pele	42
Figura 11 - Imunofenotipagem do aspirado da lesão de pele (28/06/2019)	44
Figura 12 - Imunofenotipagem do líquido (26/06/2019).	44
Figura 13 - Imunofenotipagem do líquido (02/07/2019).	45
Figura 14 - Dot plots da imunofenotipagem do aspirado da lesão de pele (28/06/2019).....	46
Figura 15 - Dot plots da imunofenotipagem do aspirado da lesão de pele (26/06/2019).....	47

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Esquema de uso do protocolo de tratamento hiper-CVAD.....	51
--	----

LISTA DE ABREVIACOES

CDcs: células dendríticas clássicas

CDps: células dendríticas plasmocitoides

CF: citometria de fluxo

CFFMD: ciclofosfamida

CTRB: citarabina

CR: remissão completa

CRs: remissões completas

DRM: doença residual mensurável

DXMTS: dexametasoma

DXRB: doxorubicina

FDA: Food and Drug Administration

HU-UFSC/EBSERH: Hospital Universitário Professor Ernani de São Thiago da Universidade Federal de Santa Catarina/Empresa Brasileira de Serviços Hospitalares

INCA: Instituto Nacional de Câncer

IFN- α : interferon tipo alfa

IFN-I: interferon tipo I

IL: interleucina

LCVR: leucovorin

LES: lúpus eritematoso sistmico

LLA: leucemia linfoide aguda

LDH: lactato desidrogenase

LMA: leucemia mieloide aguda

LNH: linfomas não-Hodgkin

MO: medula óssea

MPDNL: metilprednisolona

MTTX: metrotexato

NCDPB: neoplasia de células dendríticas plasmocitoides blásticas

OMS: Organizao Mundial de Saúde

PFS: sobrevida livre de progressão

SG: sobrevida global

SL-401: tagraxofusp

SMD: síndrome mielodisplásica

SNC: sistema nervoso central

SP: sangue periférico

TC: tomografia computadorizada

TCTH: Transplante células tronco hematopoiéticas

TIT: terapia intratecal

TNF: fator de necrose tumoral alfa

VCRT: vincristina

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	12
1.1	OBJETIVOS.....	13
1.1.1	Objetivo geral.....	13
1.1.2	Objetivos específicos.....	13
2	JUSTIFICATIVA.....	14
3	MATERIAIS E MÉTODOS.....	14
3.1	TIPO DE ESTUDO.....	14
3.2	LEVANTAMENTO DE DADOS E REVISÃO DE LITERATURA.....	14
3.3	RELATO DE CASO.....	15
4	REVISÃO DE LITERATURA.....	16
4.1	ORIGEM DA NEOPLASIA DE CÉLULAS DENDRÍTICAS PLASMOCITOIDES BLÁSTICAS.....	16
4.1.1	Células dendríticas plasmocitoides.....	16
3.2	NEOPLASIA DE CÉLULAS DENDRÍTICAS PLASMOCITOIDES BLÁSTICAS.....	20
4.2.1	Diagnóstico.....	21
4.2.1.1	Características clínicas.....	22
4.2.1.2	Morfologia celular.....	27
4.2.1.3	Imunofenótipo.....	29
4.2.1.4	Alterações genéticas.....	31
4.2.2	Tratamento.....	32
4.2.2.1	Tratamento quimioterápico.....	33
4.2.2.2	Transplante de células tronco hematopoiéticas.....	35
4.2.2.3	Novos fármacos.....	36
5	RELATO DO CASO E DISCUSSÃO.....	39
6	CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	53
7	REFERÊNCIAS.....	55
	ANEXO 1 - Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa com seres humanos.....	66

1 INTRODUÇÃO

O câncer é um termo utilizado para descrever um grupo de diversas doenças nas quais as células apresentam uma proliferação descontrolada, e que além do local inicial de desenvolvimento, essas células podem se disseminar para diversos outros sítios do corpo. Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), o câncer é um problema de saúde mundial e uma das principais causas de morbidade e mortalidade, como também responsável por um grande impacto econômico anualmente. A mais recente estimativa, aponta 19 milhões de casos e 9,6 milhões de mortes por câncer para 2020, enquanto que para 2025 são esperados aproximadamente 21,5 milhões de novos casos e pelo menos 11 milhões de mortes (OMS, 2020).

As neoplasias hematológicas estão entre os dez tipos de câncer mais frequentes no Brasil, esse grupo engloba diversas doenças, como as leucemias, os linfomas, entre outras, como a neoplasia de células dendríticas plasmocitoides blásticas (NCDPB). Para o Brasil, de acordo com o Instituto Nacional de Câncer (INCA), está estimada a incidência de aproximadamente 625 mil novos casos anuais de câncer, com 10.810 novos casos de leucemias e 14.670 novos casos de linfomas (Hodgkin e não-Hodgkin) para cada ano do triênio de 2020-2022 (INCA, 2020).

As leucemias compreendem um grupo de neoplasias heterogêneas, no qual ocorre a proliferação de um clone maligno originado de uma célula progenitora hematopoiética. Essas células não se desenvolvem normalmente, e assim, não realizam mais a sua função normal, mas são capazes de substituir as células hematológicas saudáveis da medula óssea (MO). Dessa forma prejudicam a hematopoese normal, o que resulta na insuficiência da MO. Além disso, atingem o sangue periférico (SP) e podem infiltrar outros tecidos do corpo. De acordo com o estágio de maturação e origem das células malignas, as leucemias podem ser divididas em aguda ou crônica e de linhagem mieloide ou linfoide (SANTOS, 2006; WEINBERG, 2017).

Na maioria dos casos a NCDPB se inicia com manifestações cutâneas aparentemente indolentes. Quando a doença atinge o SP, ocorre o desenvolvimento de uma doença sistêmica como a de uma leucemia aguda. Entretanto, são observados alguns casos em que essa neoplasia se apresenta inicialmente como uma leucemia aguda sem manifestações cutâneas. A NCDPB apresenta um curso

clínico agressivo e de rápida evolução, e frequentemente se dissemina para diversos locais do corpo, como o SP, a MO e o sistema nervoso central (SNC). (OWCZARCZYK-SACZONEK, 2018; PAGANO, 2013; SULLIVAN, 2016).

1.1 OBJETIVOS

1.1.1 Objetivo geral

Relatar um caso clínico raro de um paciente com diagnóstico de NCDPB com infiltração do SNC, atendido pelo Serviço de Hematologia do Hospital Universitário Professor Ernani de São Thiago da Universidade Federal de Santa Catarina Empresa Brasileira de Serviços Hospitalares (HU-UFSC/EBSERH).

1.1.2 Objetivos específicos

- Realizar uma revisão de literatura narrativa sobre a NCDPB;
- Coletar informações clínicas e laboratoriais do prontuário do paciente diagnosticado com NCDPB atendido no HU-UFSC/EBSERH;
- Detalhar o curso clínico da doença no paciente;
- Abordar o tratamento realizado pelo corpo clínico no paciente e a resposta ao tratamento;
- Demonstrar a importância do conhecimento da doença para o seu diagnóstico e tratamento.

2 JUSTIFICATIVA

A NCDPB é uma doença rara, agressiva com evolução rápida, envolvimento sistêmico, frequente infiltração de múltiplos órgãos, dificuldade diagnóstica, altas taxas de recaídas e mortalidade. Assim, vê-se a necessidade de um melhor conhecimento sobre essa doença para o seu diagnóstico correto e manejo clínico adequado. Portanto, este trabalho tem como objetivo estudar um caso diagnosticado e tratado no HU-UFSC/EBSERH, que é referência no estado de Santa Catarina para o diagnóstico e tratamento de neoplasias hematológicas (Portaria GM/MS n.º 2.439 de 08/12/2005 e SAS n.º 741 de 19/12/2005). Acredita-se que o estudo aprofundado desse caso possa auxiliar no esclarecimento do diagnóstico, prognóstico e resposta ao tratamento dessa neoplasia.

3 MATERIAL E MÉTODOS

3.1 TIPO DE ESTUDO

Este é um estudo observacional e descritivo do tipo “estudo de caso”.

3.2 LEVANTAMENTO DE DADOS PARA A REVISÃO DE LITERATURA

Para o alcance dos objetivos propostos nesse trabalho foi realizada uma revisão da literatura do tipo narrativa, utilizando-se artigos científicos indexados em bases de dados da área da saúde, como por exemplo, PubMed (disponível em <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>), Scielo (Scientific Electronic Library Online, disponível em <http://www.scielo.org>) e Science Direct (disponível em <http://www.sciencedirect.com>).

Os artigos selecionados para esta revisão se limitaram a língua inglesa e portuguesa, e foram escolhidos de acordo com o fator de impacto do periódico e necessidade para a construção do trabalho. O período da pesquisa compreendeu os meses de abril de 2019 a junho de 2020. As palavras-chave utilizadas para a busca, tanto em português como em inglês foram: neoplasia de células dendríticas plasmocitoides blásticas (blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm), NCDPB citometria de fluxo (BPDCN flow cytometry), NCDPB prognóstico (BPDCN

prognosis), NCDPB tratamento (BPDCN treatment), NCDPB diagnóstico (BPDCN diagnostic) e NCDPB alterações genéticas (BPDCN genetics).

Além dos artigos científicos selecionados, outras fontes complementares utilizadas para a construção da redação do texto incluem: capítulos de livros de Hematologia, e consulta a sites como o do INCA (disponível em www.inca.gov.br) e da OMS (disponível em <http://www.who.int>).

3.3 RELATO DE CASO

Para o relato de caso foram utilizadas as informações contidas no prontuário de um paciente atendido no HU-UFSC/EBSERH e diagnosticado com NCDPB, o qual se encontra disponibilizado no Serviço de Arquivo Médico Estatístico do hospital. Os resultados dos exames laboratoriais no momento do diagnóstico foram obtidos do sistema de informações da Unidade de Análises Clínicas do HU-UFSC/EBSERH.

O projeto foi apreciado e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos (CEPSH) da UFSC (CAAE: 61598816.7.0000.0121), cujo certificado está no Anexo 1.

4 REVISÃO DE LITERATURA

4.1 ORIGEM DA NEOPLASIA DE CÉLULAS DENDRÍTICAS PLASMOCITOIDES BLÁSTICAS

Atualmente, acredita-se que a NCDPB se origina de células progenitoras das células dendríticas plasmocitoides (CDps). As CDps foram primeiramente descritas há mais de 60 anos por Lennert e Remmele (1958). Desde então, essas células foram renomeadas diversas vezes, já foram denominadas de “linfoblastos”, de plasmócitos T-associados, de células-T plasmocitoides, de monócitos plasmocitoides e finalmente de CDps (KHOURY, 2018; PETRELLA, 2002; SAPIENZA, 2019).

As células neoplásicas da NCDPB e as CDps apresentam considerável semelhança tanto no perfil de expressão gênica quanto imunofenotipicamente (COLLIN, 2018; LARIBI, 2016; PETRELLA, 2002; SAPIENZA, 2014; SAPIENZA, 2019; SHI, 2014). Sapienza e colaboradores (2014) analisaram o perfil de expressão gênica de 25 casos de NCDPB e observaram que esse é significativamente relacionado com a de CDps; o mesmo estudo também comparou a expressão gênica da NCDPB com progenitores mieloides e linfoides e identificou que a neoplasia está molecularmente mais relacionada com a de precursores da linhagem mielóide.

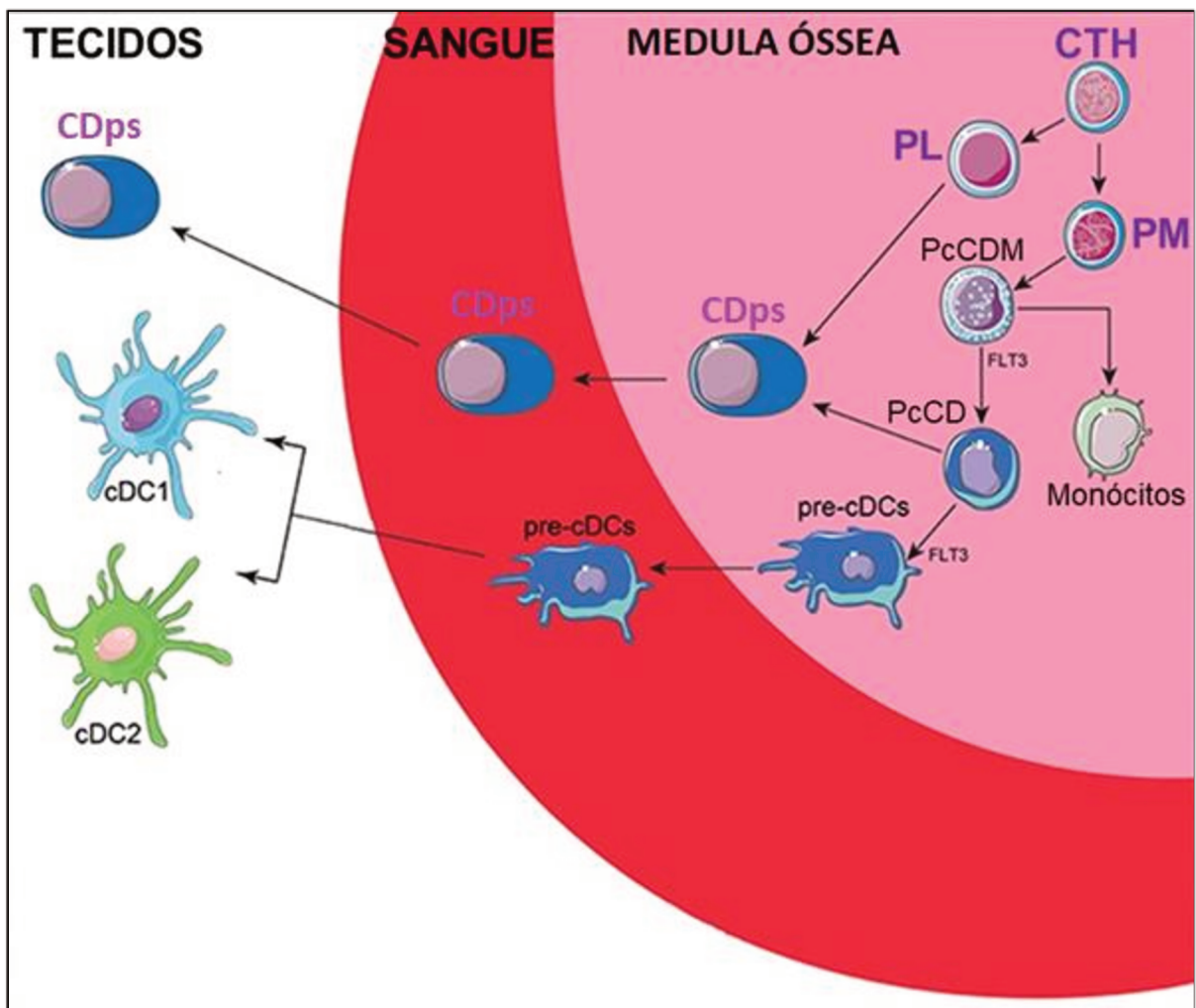
Ainda, alguns estudos demonstram que as CDps e as células neoplásicas de NCDPB possuem a capacidade de exercer funções imunes similares, como por exemplo, a secreção de interferon alfa (IFN- α) em resposta a um estímulo viral (CHAPEROT, 2001; MITCHELL, 2018; PILICHOWSKA, 2007; PETRELLA, 2012; SWIECKI, 2015).

4.1.1 Células dendríticas plasmocitoides

As células dendríticas podem ser subdivididas em células dendríticas clássicas (CDcs) e em CDps. O desenvolvimento inicial dessas células ocorre na MO, onde as células dendríticas progenitoras podem se diferenciar em CDcs ou em CDps, as primeiras são especializadas na apresentação de antígenos, enquanto as CDps são conhecidas como células produtoras de interferon tipo I (IFN-I). Entretanto, as CDps também podem se originar a partir de células progenitoras da

linhagem linfóide, e não apenas de células da linhagem mieloide (Figura 1). Essas células apresentam certa heterogeneidade, e, de fato, alguns estudos têm observado subpopulações de CDps (ALCULUMBRE, 2018; COLLIN, 2018; MATSUI, 2009; MITCHELL, 2018; O'KEEFFE, 2015; ONAI, 2013; PATENTE, 2019). O estudo de Rodrigues e colaboradores (2018) demonstrou que células progenitoras linfóides que expressam receptor de interleucina (IL) 7 ou CD127 são capazes de se diferenciar em CDps.

Figura 1. Ontogenia das CDps.



CTH: Célula tronco hematopoiética; PL: Progenitora linfóide; PM: Progenitora mieloide; PcCDM: Progenitora de células dendríticas e monócitos; PcCD: Progenitora de células dendríticas; cDC: Células dendríticas clássicas; CDps: Células dendríticas plasmocitoides.

Esquema simplificado do desenvolvimento das células hematopoiéticas em CDps (a partir de progenitoras da linhagem linfóide e mieloide).

Fonte: Adaptado de PATENTE, 2019.

As CDps representam menos do que 0,5% das células mononucleadas do sangue, e são comumente encontradas nos linfonodos e nas tonsilas, e em menor número na MO, no baço, nas mucosas e nos tecidos (COLLIN, 2018; KHOURY, 2018; VENUGOPAL, 2019). Durante processos de infecções virais ou desordens autoimunes, essas células podem ser encontradas em número elevado nos linfonodos. Além disso, também podem se acumular em tecidos não linfoides em algumas doenças autoimunes, reações alérgicas, tumores, linfomas não-Hodgkin (LNH) e outros tipos de câncer (OWCZARCZYK-SACZONEK, 2018; SOZZANI, 2010; TROTTIER, 2017).

As CDps desempenham diversas funções na imunidade inata e adaptativa, no qual são capazes de ativar e coordenar várias células do sistema imune, como por exemplo, linfócitos B, linfócitos T e plasmócitos. Dessa forma atuam com um papel intermediário e de coordenação na resposta imunológica (COLLIN, 2018; JEGALIAN, 2009; MITCHELL, 2018; SWIECKI, 2015).

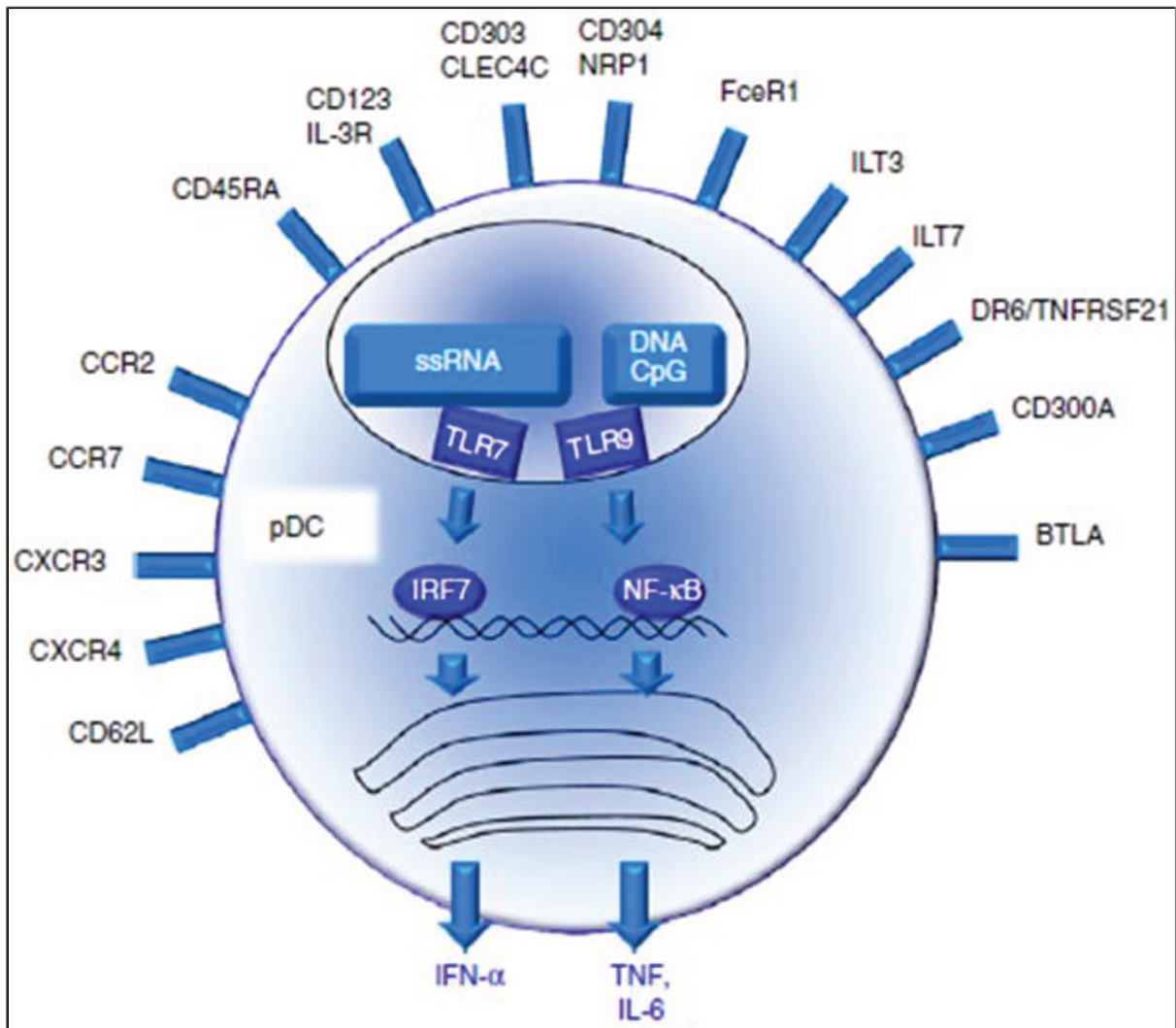
Receptores do tipo toll são encontrados na superfície celular das CDps, os quais podem ser estimulados por alguns antígenos, como por exemplo, pelo RNA ou DNA viral, e assim são capazes de secretar grandes quantidades de IFN-I, principalmente de IFN- α . Essas células ainda são capazes de secretar em menor grau interleucinas, como: IL-6, IL-8 e IL-12, fator de necrose tumoral (TNF) alfa, além de outras quimiocinas da família CXCL e CCL, como: CXCL9, CXCL10, CCL3 e CCL4 (DECALF, 2007; SOZZANI, 2010; SWIECKI, 2015). Entretanto, apenas as CDps derivadas da linhagem mieloide aparentemente possuem a capacidade de apresentar antígenos (RODRIGUES, 2018).

Assim como os plasmócitos, as CDps são especializadas na secreção de proteínas, portanto, essas células apresentam morfologia semelhante entre si: são células redondas, de núcleo excêntrico, e com retículo endoplasmático e complexo de golgi bem desenvolvidos (Figura 1) (COLLIN, 2018; MITCHELL, 2018).

As CDps são caracterizadas pela expressão imunofenotípica de CD4, CD45RA, HLA-DR, CD68, CD123, CD303/CLEC4C/BDCA-2, CD304/BDCA-4, ILT-3/CD85k e ILT-7/CD85g e pela ausência da expressão de CD11c e ILT-1 (Figura 2). Além disso, também não expressam marcadores da linhagem mieloide como CD11b, CD13, CD14 ou CD33, e marcadores linfoides, como CD3, CD19 e CD56/NCAM1 (MITCHELL, 2018; COLLIN, 2018). A ausência do marcador CD56 pode ser útil na diferenciação de condições em que ocorre a proliferação reativa de

CDps da NCDPB, pois o CD56 pode ser expresso de forma aberrante na maioria dos casos dessa neoplasia. No entanto, existe uma rara subpopulação de CDps (0.03% das células mononucleares) que expressão CD56, inclusive, é possível que a neoplasia possa se desenvolver dessa população de CDps (LARIBI, 2016; PETRELLA, 2002).

Figura 2. Imunofenótipo das CDps.



Na imagem estão representados os principais receptores e vias biológicas associadas à função imune das CDps. IRF-7 e NFK- β são os principais transdutores intracelulares que levam a produção de IFN- α , TNF e IL-6. CD303, CD304, ILT-3 e ILT-7 são marcadores imunofenotípicos bem conhecidos dessas células; e CD300A, BTLA, DR6 e FcεR1 são marcadores mais recentemente caracterizados.

Fonte: COLLIN, 2018.

4.2 NEOPLASIA DE CÉLULAS DENDRÍTICAS PLASMOCITOIDES BLÁSTICAS

A NCDPB é descrita como uma neoplasia rara que representa menos de 1% das neoplasias hematológicas (WILSON, 2015). Em 2008, a OMS a reconheceu como uma doença distinta e a classificou como uma neoplasia de origem mieloide relacionada à leucemia mieloide aguda (LMA). Entretanto, em 2016, com o avanço dos conhecimentos acerca da NCDPB, a OMS a retirou desse grupo e a realocou para uma categoria individual de forma isolada das outras neoplasias hematológicas (ARBER, 2016; SWERDLOW, 2017; TROTTIER, 2017; VARDIMAN, 2009).

Os primeiros casos de NCDPB relatados na literatura datam da década de 90. Adachi e colaboradores (1994) descreveram um caso de “linfoma” com manifestações cutâneas onde as células possuíam imunofenótipo CD4+, CD56+ e CD2-, CD3-, CD14- e CD20-, enquanto, Brody e colaboradores (1995) descreveram sobre uma “leucemia” com infiltração da pele por células CD4+, CD56+, CD3-, TCR1- e TCR2-.

Ao longo do tempo, conforme novas evidências emergiram, a NCDPB passou por diversos ajustes em sua nomenclatura. Inicialmente, baseado na sua morfologia agranular e fenótipo CD4+, CD56+ e CD3-, recebeu a denominação de leucemia agranular de células NK CD4+, mais tarde recebeu outras denominações, como leucemia/linfoma de células blásticas NK e neoplasma/tumor hematodérmico agranular CD4+/CD56+, e finalmente, para o termo mais usado, NCDPB. Isso se deve a evolução na compreensão da origem celular e na caracterização dessa neoplasia que ocorreu durante as últimas três décadas (PAGANO, 2016; TROTTIER, 2017; VENUGOPAL, 2019).

A etiologia da NCDPB não é conhecida, entretanto, não são observados casos associados a marcadores virais de Epstein-Barr. Há inclusive, um estudo de Nomburg e colaboradores (2020), no qual foi estudado se a neoplasia poderia estar relacionada com algum micro-organismo, e não foi encontrado nenhum patógeno viral ou bacteriano associado. A neoplasia pode ocorrer de forma isolada ou secundária a outras neoplasias hematológicas. Apesar de a NCDPB, aparentemente, se desenvolver de forma isolada, acredita-se que em alguns casos ela pode estar associada à síndrome mielodisplásica (SMD), a LMA, e principalmente, a leucemia mielomonocítica crônica, visto que diversos autores relatam casos (10-20% em alguns estudos) com essas condições hematológicas

prévias ou no momento do diagnóstico da NCDPB, ou ainda, se desenvolvem tanto na progressão da doença como em episódios de recaídas (LIM, 2016; PAGANO, 2016; SWERDLOW, 2017; WILSON, 2015).

A taxa de incidência exata da NCDPB não é conhecida, mas referida como baixa. Pode estar subestimada, pois se trata de uma doença rara de difícil diagnóstico com diversas manifestações clínicas e fenotípicas, e com um histórico amplo de mudanças em sua nomenclatura. Murthy e colaboradores (2018), a partir de banco de dados americanos (SEER-NCI), calcularam uma taxa de incidência de 0,04 casos por 100.000 habitantes. Essa neoplasia afeta mais frequentemente pessoas de idade avançada, com uma mediana de 53 anos, porém, é capaz de afetar qualquer faixa etária, inclusive crianças. Atualmente foi observado um padrão bimodal com incidência em indivíduos menores de 20 anos e maiores de 60 anos. A predisposição racial ou étnica é desconhecida, e pessoas do sexo masculino são mais afetadas numa proporção de aproximadamente três para um (MURTHY, 2018; ALSIDAWI, 2016).

4.2.1 Diagnóstico

Segundo os critérios da OMS, para o diagnóstico da NCDPB deve-se considerar as características clínicas, morfológicas, imunofenotípicas e genéticas (SWERDLOW, 2017). Devido a grande variedade não específica das manifestações clínicas, da morfologia celular e das alterações genéticas, essas características em isolado não são o suficiente para estabelecer o diagnóstico de NCDPB. A melhor forma de se chegar a uma definição é a partir da análise do perfil imunofenotípico das células neoplásicas, o qual pode ser investigado pela imuno-histoquímica e/ou citometria de fluxo (CF), para tal é necessária a utilização de painéis com anticorpos específicos (KIM, 2017; SHI, 2014; WILSON, 2015).

A CF apresenta um papel central no diagnóstico de NCDPB, pois permite a avaliação multiparamétrica das características imunofenotípicas das células neoplásicas. O uso dessa tecnologia possibilita a análise das células patológicas que podem estar presentes no SP, MO e/ou SNC, locais de comum disseminação da neoplasia. De fato, a CF constitui uma importante ferramenta para a avaliação precoce do SNC, pois, apresenta uma sensibilidade melhor do que a citologia convencional para avaliação de amostras de líquido, e, pode detectar a infiltração da

doença nesse sítio antes do aparecimento de sintomas neurológicos. Ainda, dada a sua alta sensibilidade, a CF tem um papel essencial na avaliação durante o tratamento para o manejo clínico, e da avaliação de doença residual mensurável (DRM) após a remissão clínica obtida pela quimioterapia. Essa ferramenta também é de grande utilidade na diferenciação diagnóstica da NCDPB de outras neoplasias hematológicas com condições clínicas e características fenotípicas similares, visto que essa neoplasia apresenta uma complexa e ampla variação de expressão fenotípica (BAIN, 2016; DUARTE, 2013; KHOURY, 2018; MARTIN-MARTIN, 2016).

A imuno-histoquímica pode ser usada como uma ferramenta complementar a CF, e é muito importante principalmente naqueles casos com manifestações mais restritas a pele, bem como, no início do curso clínico, no qual a doença ainda não se disseminou para locais além da pele, visto que esta é geralmente a primeira e mais comum manifestação da NCDPB (DUARTE, 2013; SULLIVAN, 2016).

4.2.1.1 Características clínicas

Os pacientes com NCDPB apresentam uma ampla variedade de manifestações clínicas. As lesões na pele representam a manifestação de maior frequência na doença (presente em aproximadamente 60-100% dos pacientes). Essas lesões de pele podem ser isoladas ou múltiplas e se apresentam com certa variabilidade de tamanho, de cor, de formato e de distribuição (Figura 3 e 4); variam de alguns milímetros a alguns centímetros de tamanho (5 mm até > 100 mm), de vermelhas acastanhadas escurecidas a violáceas características, e podem se manifestar como nódulos, tumores, placas, eritemas ou manchas com a aparência de hematomas e, ocasionalmente, formar úlceras ou escamas com o tempo (JULIA, 2013; LARIBI, 2016; OWCZARCZYK-SACZONEK, 2018; SAPIENZA, 2019; SHI, 2014; WILSON, 2015).

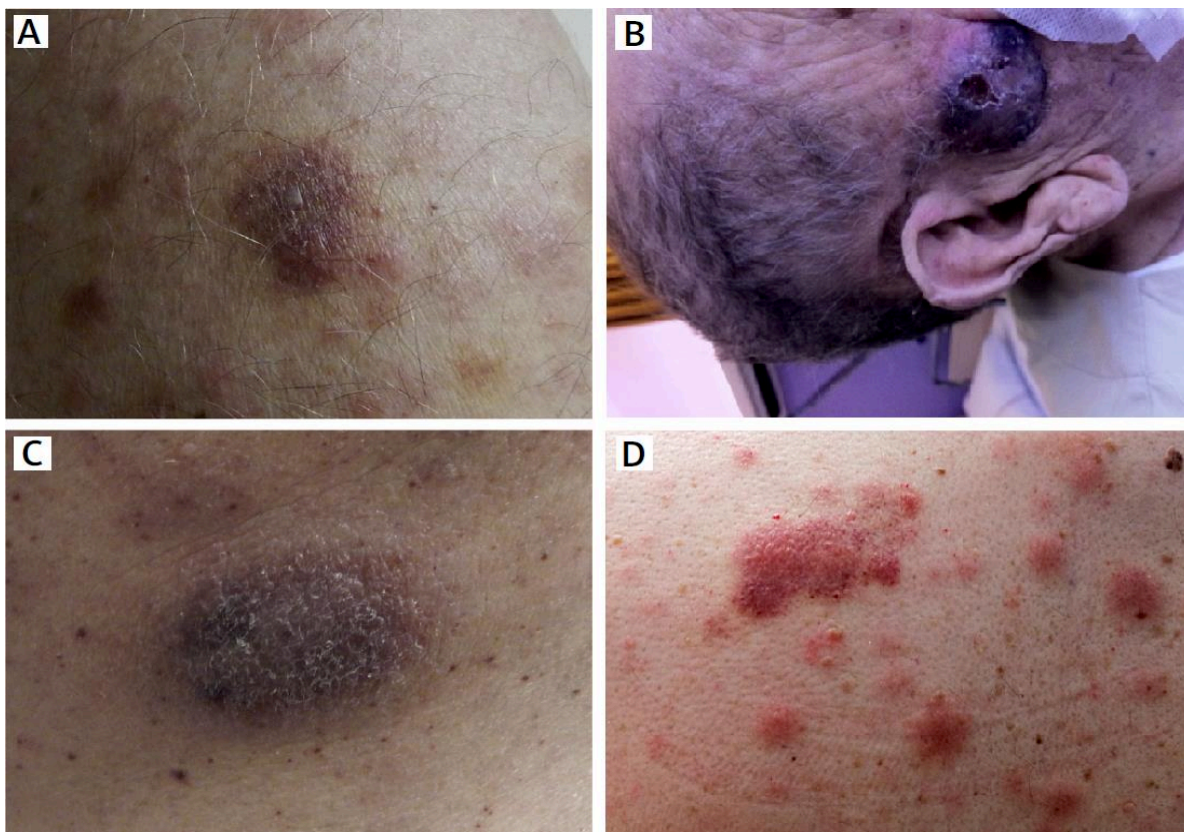
Figura 3. Manifestações cutâneas observadas na NCDPB.



Painéis A, B, C e D: Lesões nodulares violáceas em doença na forma disseminada.

Fonte: OWCZARCZYK-SACZONEK, 2018.

Figura 4. Manifestações cutâneas observadas na NCDPB.



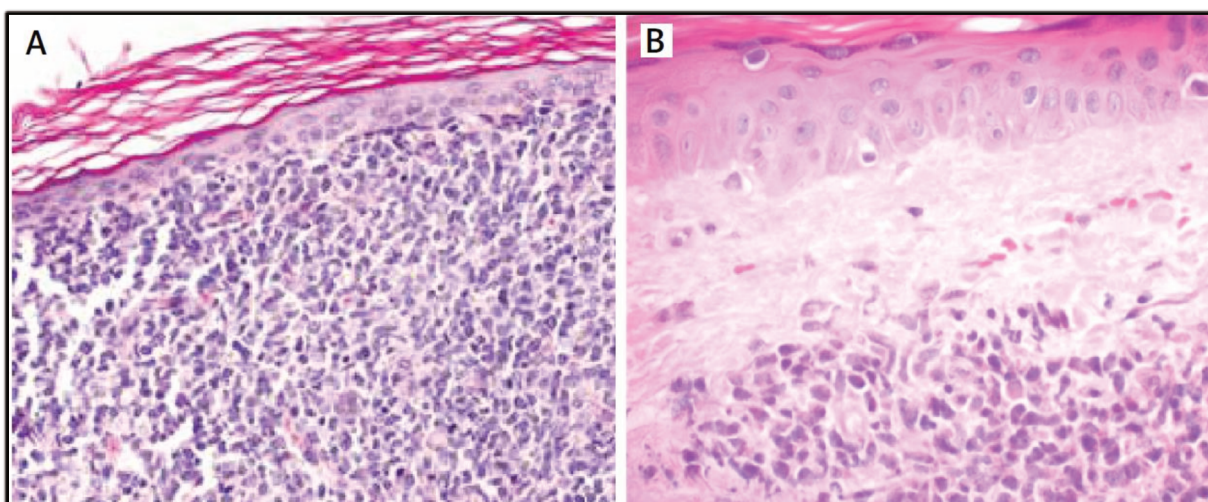
Painel A: Placa central violácea cercada por pápulas eritematosas em ombro; Painel B: Tumor violáceo em face; Painel C: Tumor violáceo cercado por petéquias em costas; Painel D: Placas eritematosas nas costas em doença na forma disseminada.

Fonte: LARIBI, 2016; SAPIENZA, 2019; VENUGOPAL, 2019.

As manifestações cutâneas violáceas, quando disseminadas, são aquelas que mais indicam a suspeita de uma neoplasia com envolvimento cutâneo, como a NCDPB (TROTTIER, 2017). Os locais do corpo mais comumente afetados pelas lesões incluem o couro cabeludo ou a face, seguidas pela parte superior do tronco, onde podem ser assintomáticas ou menos comumente associadas com dor, prurido e/ou sensação de queimação. Enquanto, o envolvimento de mucosas é observado raramente (OWCZARCZYK-SACZONEK, 2018; WILSON, 2015). Julia e colaboradores (2013), a partir da análise de 90 casos de NCDPB, classificaram as lesões cutâneas em três apresentações clínicas: nódulos, manchas semelhantes a hematomas e lesões disseminadas e misturadas (máculas e nódulos). A manifestação cutânea mais frequente identificada no estudo eram os nódulos (73%), seguidas pelas lesões disseminadas e misturadas (14%), e manchas semelhantes a hematomas (12%).

A infiltração na pele pelas células neoplásicas da NCDPB tende a envolver a derme superficial (inclusive anexos) com uma distribuição perivascular e/ou periadexial, geralmente não há infiltração na epiderme e conforme a doença evolui, progride frequentemente para a gordura subcutânea. Separando a derme da epiderme, pode ser visualizada a zona de Grenz. Esse padrão de infiltração com a presença de blastos pode ajudar na suspeição de NCDPB (Figura 5), principalmente em pacientes idosos com manifestações além da pele (LENCASTRE, 2013; OWCZARCZYK-SACZONEK, 2018; SHI, 2014;).

Figura 5. Padrão de infiltração da pele pelas células neoplásicas na NCDPB.



Painéis A e B: Na derme pode ser observado por células imaturas mononucleares, enquanto que a epiderme geralmente não é afetada (separado pela zona de Grenz).

Fonte: OWCZARCZYK-SACZONEK, 2018; SULLIVAN, 2016.

O tropismo cutâneo pelas células da NCDPB pode estar relacionado com a sua expressão de antígenos associados à migração da pele como o CD56 e o CLA (SAPIENZA, 2019).

No momento do diagnóstico, em muitos casos, a pele é o único local aparentemente afetado, no entanto, a maioria dos pacientes apresentam concomitantemente outras manifestações, de forma evidente ou não. Frequentemente pode ser observado linfonomegalia, esplenomegalia, hepatomegalia e infiltração de outros sítios anatômicos. A NCDPB pode se desenvolver exclusivamente com lesões cutâneas sem o envolvimento sistêmico, como também, são relatadas apresentações clínicas, nas quais não há o desenvolvimento de manifestações na pele. Ainda, são relatados casos de uma

leucemia inicial antes do comprometimento cutâneo, o qual, em alguns pacientes, pode surgir mais tardiamente durante o curso clínico. A progressão para o SP com subsequente quadro de leucemização acontece mais frequentemente nos estágios mais tardios da doença, como consequência de sua evolução ou em episódios de recaídas, porém, a fase leucêmica não ocorre em todos os casos observados nessa neoplasia (JULIA, 2013; KIM, 2015; LARIBI, 2016; PAGANO, 2013; PAGANO, 2016; SHI, 2014; TROTTIER, 2017; WILSON, 2015).

A NCDPB apresenta capacidade de disseminação, onde o envolvimento mais clássico é na pele (em 60-100% dos casos), seguidos da MO e do SP (em 60-90% dos casos), e dos linfonodos (em 40-50% dos casos). Além desses sítios, há casos relatados no: fígado, baço, vesícula biliar, língua, mamas, pulmões, testículos, olhos, mucosas, líquido pleural e cavidades paranasais, o que indica a capacidade das células neoplásicas atingirem praticamente qualquer órgão (KONG, 2017; OWCZARCZYK-SACZONEK, 2018; PAGANO, 2013; ROMÃO, 2017; SAPIENZA, 2019; SHI, 2014; TZANKOV, 2017; WANG, 2018).

O acometimento da MO, do SP, do SNC e dos linfonodos são achados comuns no momento do diagnóstico, entretanto, podem aparecer durante a progressão ou após a disseminação leucêmica da doença. Há uma grande variação da taxa de infiltração da MO, na qual pode estar infiltrada pelas células neoplásicas de uma forma mínima a intensa. Nesses casos, há frequentemente o comprometimento da formação das células sanguíneas, o que resulta no desenvolvimento de pancitopenia, enquanto que leucocitose é um achado mais raro nessa neoplasia. Dentro as citopenias presentes na NCDPB, a mais comumente observada é a de plaquetas, seguida pela de hemácias (LARIBI, 2016; MARTIN-MARTIN, 2015; OWCZARCZYK-SACZONEK, 2018; PAGANO, 2013; PAGANO, 2016; SWERDLOW, 2017; WILSON, 2015).

O envolvimento do SNC pode se manifestar com sintomas neurológicos que podem ser evidentes ou de forma oculta. Pagano e colaboradores (2013) num estudo com 43 casos analisados retrospectivamente, observaram o envolvimento do SNC em 16% dos pacientes. Desses, quatro casos no momento do diagnóstico, e outros três em episódios de recaídas após o tratamento quimioterápico. Nesses episódios de recaídas, a frequência de acometimento do SNC parece ser ainda maior, cerca de 30% dos pacientes apresentam infiltração, concomitante ou não com manifestações em outros sítios anatômicos. De fato, o envolvimento do SNC na

NCDPB pode ser mais frequente do que aparenta inicialmente, pois esse sítio pode estar infiltrado pelas células neoplásicas em momentos iniciais da doença numa porção significativa dos casos, mas os sintomas neurológicos evidentes não estão presentes (KIM, 2017; MARTIN-MARTIN, 2016; PAGANO, 2016; PEMMARAJU, 2019). Martin-Martin e colaboradores (2016) avaliaram prospectivamente por meio de CF 10 casos de NCDPB, no momento do diagnóstico nenhum desses pacientes apresentavam sintomas evidentes, porém, a análise por CF do líquido revelaram células neoplásicas em 60% dos casos (6 dos 10 casos), onde essas representam a maioria das células nesse sítio (variação de 68-95%).

Em outro estudo prospectivo, Martin-Martin e colaboradores (2015) classificaram 46 casos de NCDPB em três grupos de maturação de acordo com o padrão de expressão de CD34 e CD117 das células neoplásicas (presença de blastos na MO em 41/44 casos; e no SP em 27/44), e, analisaram a associação entre esse estágio maturativo das células com as características clínico-biológicas da NCDPB. O grupo 1, definido como imaturo, apresentou a expressão de CD34 pelos menos em alguma fração das células blásticas; o grupo 2, definido como intermediário, apresentou expressão parcial de CD117 e ausência de CD34; e o grupo 3, definido como maduro, não expressou CD34 ou CD117. Nesse estudo, o grupo 1 apresentou a menor frequência de envolvimento extramedular (manifestações cutâneas e organomegalias), e a maior frequência foi vista no grupo 3, enquanto que o grupo 2 apresentou um perfil intermediário entre o grupo 2 e 3 de envolvimento extramedular, especialmente na pele. Ainda, o desenvolvimento de citopenias foi maior no grupo 1, seguido do grupo 2 e 3. Esses resultados podem indicar que os blastos do grupo 1 estão mais confinados a MO (com alguma progressão para o SP), enquanto no grupo 3 indica um bloqueio no estágio onde essas células já deixaram a MO. Assim, o fenótipo mais imaturo poderia se comportar mais como uma leucemia aguda, e o fenótipo mais maduro apresentaria um comportamento mais semelhante aos linfomas.

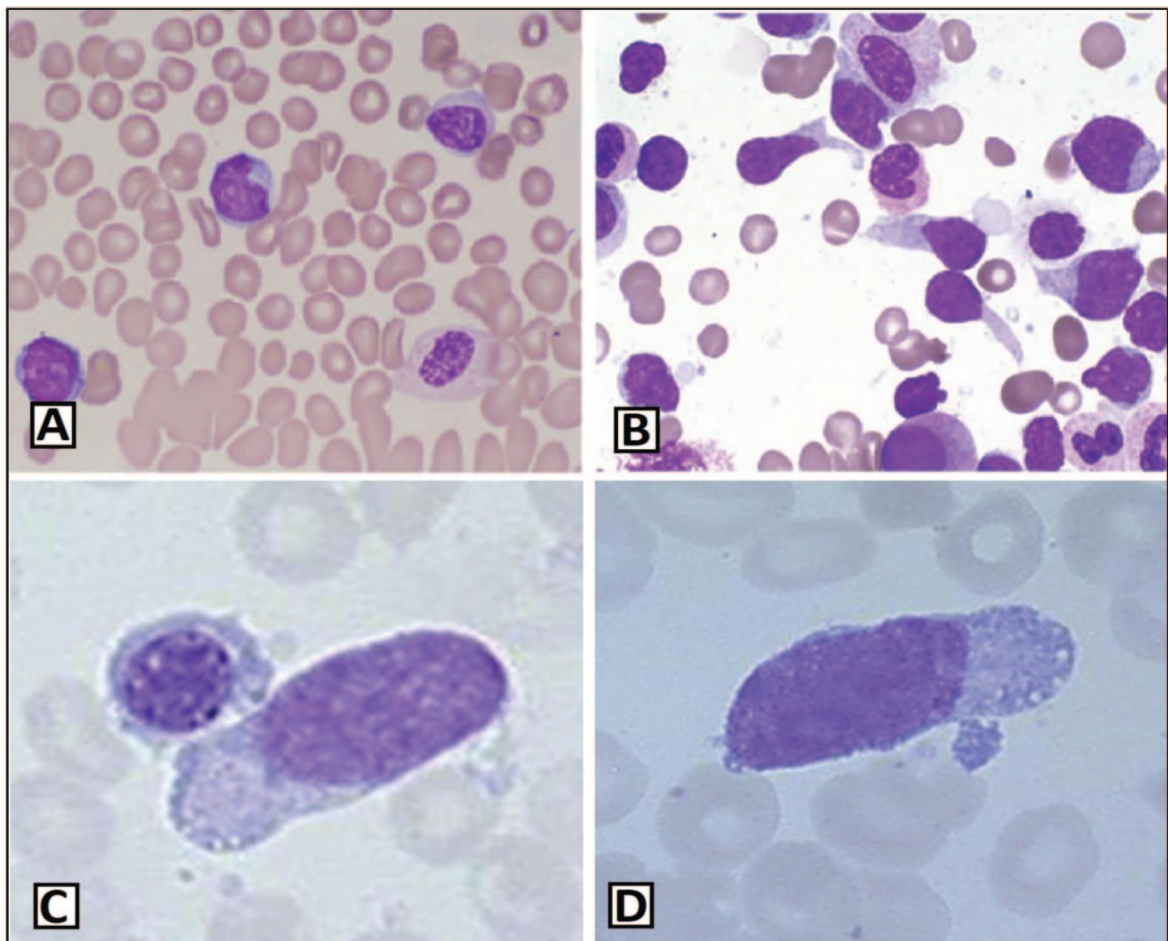
4.2.1.2 Morfologia celular

As células neoplásicas da NCDPB são morfológicamente semelhantes aos blastos de linhagem linfóide ou mieloide, e se apresentam com uma ampla variância

de acordo com os diversos locais anatômicos acometidos pela neoplasia (PORET, 2015; WILSON, 2015).

As células blásticas tipicamente encontradas na MO e no SP são de tamanho médio com núcleo de contornos irregulares e cromatina reticular fina, um ou mais nucléolos podem ser visualizados e o citoplasma é basófilo sem granulações (Figura 6A). Em alguns casos podem ser encontradas células alongadas com tamanho variável e pseudopodia (Figura 6B). Além disso, podem apresentar microvacúolos citoplasmáticos e formar um padrão típico de “côlar de pérolas” sobre o núcleo das células (Figura 6C e 6D). Nos casos de infiltração medular, as células sanguíneas que ainda possam ser produzidas na MO apresentam constantemente alterações displásicas (FARIAS 2016; LARIBI, 2016; OWCZARCZYK-SACZONEK, 2018; SHI, 2014; SWERDLOW, 2017).

Figura 6. Morfologia das células neoplásicas da NCDPB.



Painel A: esfregaço de SP; Painel B: aspirado de MO; Painéis C e D: células em padrão de “colar de pérolas”.

Fonte: LARIBI, 2016 e SHI, 2013.

4.2.1.3 Imunofenótipo

As células neoplásicas vistas na NCDPB não expressam marcadores de linhagem própria, o seu perfil imunofenotípico clássico é definido pela expressão de CD4, CD45, CD56, CD123, TCL1, em conjunto com outros marcadores das CDps, além da ausência de expressão de antígenos mais específicos da linhagem mieloide e linfoide. Porém, são relatados casos em que há a expressão de alguns marcadores da linhagem linfoide e mieloide, como: CD2 (aproximadamente em 30% dos casos), CD5 (~15%), CD7 (~70%), CD79a (variável), TdT (20-60%), CD13 (~20%), CD33 (~70%) e CD117 (~20%), enquanto, CD3, CD11c, CD19, CD20, mieloperoxidase (MPO) e lisozima são regularmente negativos. No entanto, a expressão de CD3 tem sido relatada de forma mais rara em alguns casos dessa neoplasia. Outros marcadores que também são encontrados nessa neoplasia incluem: CD31 (variável) CD36, CD38, CD43C (>95%), CD45RA, CD68 (50-80%), CD71, CD99, CD116, CD162/PSGL-1, CD303, CD304, CD2AP, HLA-DR, TCF-4, bcl-2, bcl-11a, NG2, Spi-B (variável), S100, granzima B, CLA e proteína MX1 dependente de IFN-I, além disso, são geralmente negativos para CD8, CD22, CD25, e CD45RO (JULIA, 2014; LARIBI, 2016; MARTIN-MARTIN, 2015; OWCZARCZYK-SACZONEK, 2018; SAPIENZA, 2019; SUKSWAI, 2019; SWERDLOW, 2017; TZANKOV, 2017; WILSON, 2015).

As células neoplásicas caracterizam-se pela alta expressão de CD123 e baixa a intermediária expressão de CD45 vistas em CF (SWERDLOW, 2017). A alta co-expressão de HLA-DR e CD123 também é relatado como uma característica útil para o diagnóstico da NCDPB (MARTIN-MARTIN, 2015). Em praticamente todos os casos (>90%) pode ser observado a expressão de CD4, CD56, CD123 e TCL-1 nas células neoplásicas da NCDPB (JULIA, 2014; SUKSWAI, 2019; WILSON, 2015). Alguns casos raros (cerca de 8%) podem não expressar CD4 e CD56, e isso não exclui o diagnóstico de NCDPB (SWERDLOW, 2017).

A proteína envolvida na produção de IFN- α , a CD303, foi demonstrada como um antígeno específico para a NCDPB, mas de forma aberrante pode não estar expressa em alguns casos (BOIOCCHI, 2013). O TCF4 parece ser outro marcador específico para a NCDPB. Recentemente, Sukswai e colaboradores (2019), por imuno-histoquímica (n=48) e por CF (n=37), analisaram 48 casos em cortes de tecidos fixados. Para ambas as metodologias, em todos os casos analisados houve

a expressão dupla de TCF4 e CD123. O uso desses dois marcadores pode ter alta especificidade e valor preditivo positivo, e assim, ser uma boa abordagem econômica, pois permitiria a redução do painel de anticorpos para o diagnóstico e o acompanhamento terapêutico da doença. Esse padrão de expressão dupla, TCF4 com CD123, também pode ser observado em alguns casos de linfoma/leucemia linfoblástica de células B, como também, nas CDps normais (KHOURY, 2018; SUKSWAI, 2019; WILSON, 2015).

Garnache-Ottou e colaboradores (2009) propuseram um rígido algoritmo de diagnóstico por CF para a NCDPB, o qual se baseia em um sistema de pontuação de marcadores imunofenotípicos. De forma simplificada, a expressão de CD4, CD123, CD303 e/ou CD304, com CD56 expresso ou não, além da ausência de CD3, CD11c, MPO e CD79a, permitem definir o diagnóstico da neoplasia. Outro estudo analisou 91 casos de NCDPB por imuno-histoquímica e identificou que os cinco marcadores mais comuns são: CD4, CD56, CD123, CD303 e TCL-1, dos quais a expressão de pelo menos quatro desses marcadores seriam suficientes para o diagnóstico (JULIA, 2014). Enquanto, de acordo com os critérios da OMS, a expressão de CD4, CD45RA, CD56 e CD123, com a ausência de marcadores mais específicos de linhagem, é praticamente patognomônico da NCDPB. Portanto, a partir do padrão de expressão desses marcadores, um diagnóstico relativamente confiável da NCDPB pode ser realizado (LARIBI, 2016; SWERDLOW, 2017; TZANKOV, 2017).

Muitos estudos têm evidenciado a capacidade da NCDPB de expressar um amplo fenotípico heterogêneo, e algumas variações fenotípicas inexplicáveis são observadas. O diagnóstico pode ser desafiante em casos de imunofenótipo incomum, principalmente quando as células neoplásicas não expressam CD4 e/ou CD56, e aparecem marcadores relacionados a outras linhagens como o CD2, CD5, CD7, CD10, CD13, CD15, CD33, CD79a e TdT. Nesses casos, pode ser necessária análise genética e/ou a utilização de vários anticorpos para uma ampla pesquisa do fenótipo dessas células, e, marcadores mais restritos das CDps, como CD303, CD304, CD2AP, TCL1, TCF4 e Spi-B, podem ajudar a estabelecer o diagnóstico (CERIBELLI, 2016; LARIBI, 2016; PAGANO, 2016; SUKSWAI, 2019; SWERDLOW, 2017; WILSON, 2015).

Quanto ao diagnóstico diferencial da NCDPB, deve-se levar em conta outras condições autoimunes e inflamatórias onde há a proliferação reativa de CDps, e de

outras neoplasias hematológicas com envolvimento da pele e da MO ou de fenótipo similar em que há a sobreposição de alguns marcadores. Alguns exemplos dessas condições clínicas são: a sarcoidose, a psoríase, o lúpus eritematoso sistêmico (LES), o sarcoma mieloide, a LMA, e as leucemias e linfomas de células T e NK (LARIBI, 2016; PAGANO, 2016; TROTTIER, 2017). Vale ressaltar que não é reconhecido nenhum marcador expresso exclusivamente nessa doença, por exemplo, CD123 pode ser encontrado em leucemias agudas e em outras neoplasias hematológicas, e o TCL-1, em leucemia linfóide aguda (LLA) de células B ou em leucemia prolinfocítica de células T (SUKSWAI, 2019; WILSON, 2015).

Wang e colaboradores (2020) desenvolveram um painel de CF de 10 cores para a avaliação de DRM na NCDPB. A subpopulação de CDps reativas CD56+ representa uma dificuldade na identificação de baixas quantidades de células dessa neoplasia. O estudo desse grupo diferenciou com sucesso as células da NCDPB das CDps com base no padrão de expressão de CD123, HLA-DR, CD303, CD2, CD7 e CD38, o painel de 10 cores validado, inclui mais os marcadores CD4, CD45, CD56 e CD64.

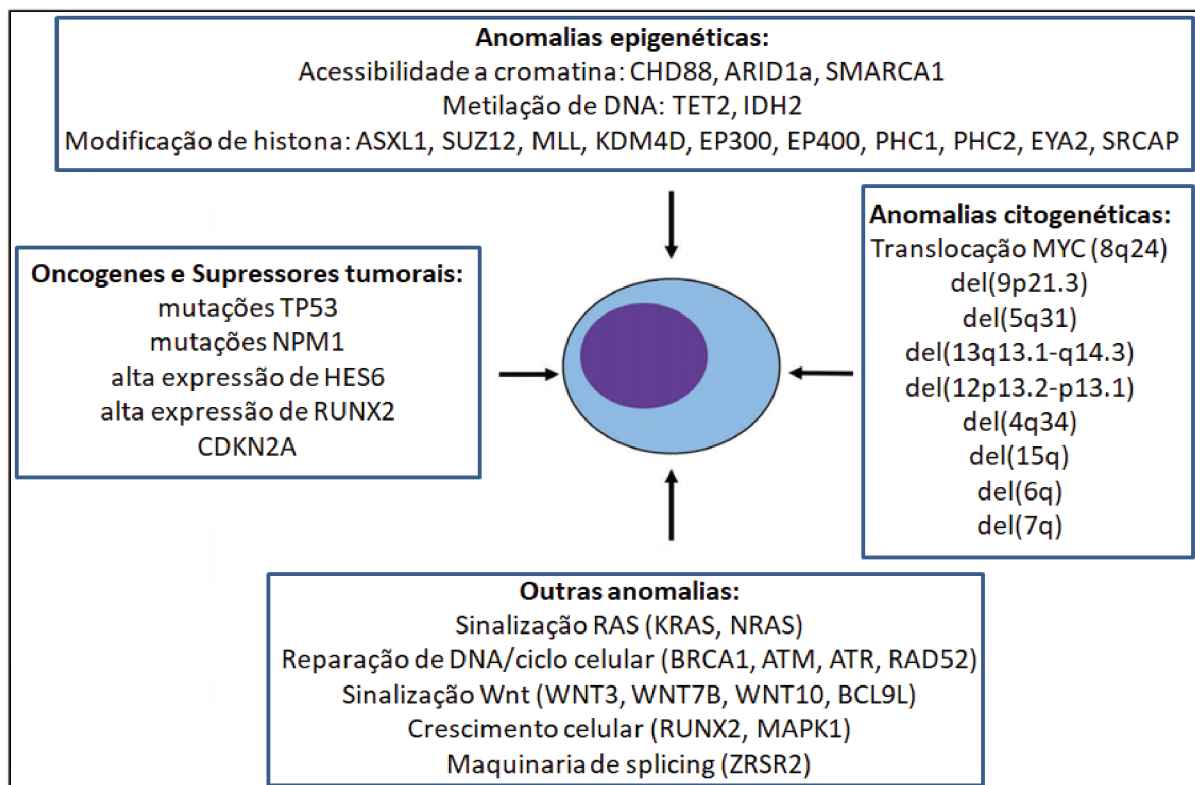
4.2.1.4 Alterações genéticas

A NCDPB possui um amplo espectro de alterações genéticas, não há definição biomolecular ou cromossomal única para essa neoplasia. Apesar de que há casos com cariótipos normais, aberrações cariotípicas são relatadas em mais de 50% dos casos, e a maioria dessas são complexas com pelo menos três aberrações presentes. Essas aberrações são predominantemente de perdas genéticas do que de ganhos ou translocações, e alguns dos cromossomos alterados mais recorrentes identificados na neoplasia incluem: 5q, 6q, 9 (monossomia), 12q, 13q e 15q. Muitas dessas deleções ocorrem em genes envolvidos na supressão do ciclo celular (JARDIN, 2009; LEROUX, 2002; LUCIONI, 2011; TANG, 2016; WILSON, 2015). A ocorrência da translocação do gene MYC (8q24) tem sido reportada na literatura e parece ser frequente nessa neoplasia. Um estudo analisou 109 casos de NCDPB e observou a alta expressão da proteína MYC em 41 deles. A translocação MYC tem sido associada a um pior prognóstico (BODDU, 2018; SAKAMOTO, 2018).

Outras mutações esporádicas presentes na NCDPB podem ser encontradas nos genes TET2, TP53, ASXL1, NPM1, RB1, CDKN2A/CDKN2B, CDKN1B, LATS2,

IKZF1 e NRAS (ALAYED, 2013; JARDIN, 2011; LUCIONI, 2011; MENEZES, 2014). Sapienza e colaboradores (2019), a partir do sequenciamento completo do exoma de 14 casos de NCDPB, encontraram 25 mutações em genes modificadores epigenéticos (Figura 7), como o de acessibilidade a cromatina (ARID1a, CHD8, SMARCA1), de metilação do DNA (TET2, IDH2) e de modificações pós-tradução de histonas (ASXL1, SUZ12, família MLL, KDM4D, EP300, EP400, PHC1, PHC2, EYA2 e SRCAP). A mutação mais encontrada pelo estudo foi a de ASXL1 (4/14n) seguida por TET2 (3/14n). Deleções CDKN2A/B e mutações nos genes de metilação do DNA estão associadas a uma sobrevida mais curta (SWERDLOW, 2017).

Figura 7. Alterações genéticas e vias biológicas na NCDPB.



Fonte: LEZAMA, 2019.

4.2.2 Tratamento

Não há tratamento padrão ou consenso definido e aprovado para a NCDPB. Esta é uma doença com mau prognóstico, apesar da maioria dos pacientes (80-90%) apresentarem uma boa resposta inicial ao tratamento quimioterápico, as taxas de recaídas são altas (50-90%) com frequente desenvolvimento de resistência aos fármacos e desfechos fatais. Muitos dos pacientes chegam ao óbito no primeiro ano

de tratamento quimioterápico, a mediana de sobrevida global (SG) é de 10-19,8 meses (AOKI, 2015; PAGANO, 2013; PAGANO, 2016; SAPIENZA, 2019; SWERDLOW, 2017;).

4.2.2.1 Tratamento quimioterápico

A NCDPB já foi descrita como uma neoplasia de origem mieloide ou linfóide e existem relatos de diversas abordagens de tratamento empírico usadas contra essa doença (SULLIVAN, 2016). Os protocolos de quimioterapia mais reportados na literatura são aqueles contra leucemias agudas e linfomas agressivos como os esquemas de LLA, de LMA e os de LNH. Todos esses esquemas de quimioterapias intensas demonstram uma boa resposta inicial contra a neoplasia, e levam a remissão completa (CR) na maioria dos pacientes (MARTIN-MARTIN, 2015; MARTIN-MARTIN, 2016; SULLIVAN, 2016). Inclusive outros tipos de esquemas quimioterápicos menos comumente usados apresentam remissões completas (CRs), porém, essas respostas geralmente não são duradouras a longo prazo (AGHA, 2018; GRUSON, 2013; MARMOUSET, 2019; MARTIN-MARTIN, 2015; SUGIMOTO, 2013; TSAGARAKIS, 2010). Isso pode indicar uma necessidade de esclarecimento quanto ao papel do tratamento de consolidação e/ou de manutenção. (PAGANO, 2016).

Os esquemas quimioterápicos CHOP (ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina, prednisona), usados contra LNH e esquemas derivados de CHOP, apresentam resultados inferiores quando comparados aos esquemas de LLA ou de LMA (GARNACHE-OTTOU, 2019; KERR, 2019; SAPIENZA, 2019; VENUGOPAL, 2019). Enquanto, os protocolos de LLA, como hiper-CVAD (ciclofosfamida, vincristina, doxorubicina, dexametasona alternado com metotrexato e citarabina) são aqueles que apresentam os melhores resultados em diversos estudos, e no geral, tem sido a modalidade de tratamento mais usada e recomendada por diversos autores (GRUSON, 2013; KERR, 2019; MARTIN-MARTIN, 2015; MARTIN-MARTIN, 2016; PAGANO, 2013; SULLIVAN, 2016; TROTTIER, 2017; TSAGARAKIS, 2010; VENUGOPAL, 2019;). Martin-Martin e colaboradores (2015) reportaram 41 casos de NCDPB tratados com protocolos de LMA (n= 26) e de LLA (n= 15), e observaram 10 CRs com o uso do esquema de LLA, e apenas sete com o de LMA. Entretanto, é importante levar em consideração que geralmente um maior número de pessoas

mais jovens, como crianças, são incluídas em terapias de LLA, nos quais o prognóstico associado a idade já é mais favorável (MARTIN-MARTIN, 2015).

Não há evidências conclusivas de que os protocolos de LLA são os únicos capazes de levar a bons desfechos clínicos em todos os casos dessa neoplasia. Após a evidência de que a NCDPB está geneticamente mais relacionada à linhagem mieloide, Sullivan e colaboradores indicam a preferência pelo uso de protocolos de LMA (SULLIVAN, 2016).

Como há possibilidade de infiltração do SNC, o mesmo deve ser avaliado nessa neoplasia. Os fármacos comumente usados nos esquemas quimioterápicos apresentam capacidade limitada de atravessar a barreira hematoencefálica, e o SNC pode atuar como um reservatório de blastos na NCDPB, logo, é indicado esquemas quimioterápicos que incluam a profilaxia intratecal, ou, que incluam fármacos ativos nesse sítio. Os pacientes podem se beneficiar dessa abordagem, ao melhorar as taxas de recorrência da doença no SNC (KERR, 2019; MARTIN-MARTIN, 2016; PAGANO, 2013; PAGANO, 2016; WANG, 2018).

Apesar da alta incidência no SNC, a pesquisa desse sítio, por meio da CF ou por meio da citologia convencional do líquido, nem sempre é realizada na rotina, principalmente quando sintomas neurológicos não estavam presentes, e conseqüentemente, alguns desses pacientes não eram submetidos a terapias direcionadas ao SNC (MARTIN-MARTIN, 2016). Em 2016, Martin-Martin e colaboradores pesquisaram a infiltração no SNC e o benefício da terapia intratecal (TIT) na NCDPB. Dez casos foram avaliados no momento do diagnóstico e submetidos a TIT ou a terapia ativa, e, apenas um paciente desse grupo teve infiltração do SNC após a terapia, como também, apenas um morreu até o final do estudo. O tempo de acompanhamento desses pacientes compreendeu uma mediana de 20 meses (variação de 6-48 meses). Outros dois pacientes receberam TIT somente após a recaída e/ou progressão da doença, e, um terceiro caso não recebeu a terapia. Todos esses três casos apresentaram infiltração do SNC durante a progressão da doença, e terminaram em desfechos fatais (SG de 5, 7 e 19 meses). Além disso, o mesmo estudo também validou de forma retrospectiva outros 23 casos de NCDPB, e os resultados corroboram com a análise prospectiva anterior: a terapia direcionada ao SNC, de preferência quando realizada no momento do diagnóstico da doença, pode prolongar o tempo de SG e diminuir a recorrência da

doença nesse sítio, o que resulta em melhores desfechos nessa neoplasia.

4.2.2.2 Transplante células tronco hematopoiéticas (TCTH)

Dadas as características da NCDPB, como a sua raridade e curso clínico rápido, não há muitos estudos prospectivos controlados e randomizados sobre TCTH que envolvam um grande número de pacientes. Apenas com tratamento quimioterápico, os pacientes não apresentam CRs a longo prazo, durante o primeiro ano ocorrem frequentemente recaídas (SULLIVAN, 2016; SWERDLOW, 2017). Diversos artigos demonstram que abordagens com terapias intensas seguidas de TCTH como consolidação do tratamento é a estratégia que apresenta as CRs mais duradoras (GARNACHE-OTTOU, 2019; KHARFAN-DABAJA, 2018; PHILIPPE, 2017; SULLIVAN, 2016).

O TCTH autólogo (T-aut) é realizado com células hematopoiéticas próprias do paciente, que é o mais utilizado para o tratamento de linfomas e mieloma múltiplo. Enquanto, o TCTH alogênico (T-alo) é feito com células de um doador compatível, e é usado principalmente para leucemias agudas, SMDs e neoplasias mieloproliferativas (POIREL, 2019).

Cada forma de transplante tem suas vantagens e desvantagens, com o T-aut há um menor risco de mortalidade relacionada ao transplante e de complicações, como a doença do enxerto contra hospedeiro aguda, como também, é a mais bem tolerada por pacientes idosos. Entretanto, o enxerto pode estar contaminado com células neoplásicas, o que pode explicar as maiores taxas de recaídas do que no T-alo (POIREL, 2019).

Apesar de que T-alo ser mais agressivo e tóxico do que o autólogo, é o tipo de transplante que possui uma maior experiência na prática clínica com a NCDPB. Diversos autores têm indicado a preferência pelo uso do procedimento alogênico, pois, possivelmente estaria associado a maiores SG, e a menores taxas de recaídas do que no T-aut. Nesse sentido, há relatos de casos isolados da NCDPB e outras publicações com maior número de pacientes que demonstram melhores resultados com o T-alo (HEINICKE, 2015; KATO, 2019; KERR, 2019; KHARFAN-DABAJA, 2013; KHARFAN-DABAJA, 2017; KHARFAN-DABAJA, 2018; PAGANO, 2013; TSAGARAKIS, 2010).

Entretanto, deve-se ressaltar que é necessário ter cautela antes de definir de forma conclusiva qual tipo de transplante é superior no contexto da NCDPB. A maioria das publicações são retrospectivas e com um número de amostra não tão representativa, podem assim estar suscetíveis a diversos vieses. Além disso, vários estudos demonstram que o T-auto também é capaz de levar a CRs a longo prazo (AOKI, 2015; TROTTIER, 2017). Aoki e colaboradores (2015) reuniram 25 casos do registro de dados da Sociedade Japonesa de Transplante de Células Hematopoiéticas, e investigaram a resposta a quimioterapia em altas doses seguida por T-alo (n= 14) ou T-auto (n= 11). Os resultados do trabalho desse grupo mostram um desempenho similar entre as duas formas de transplante, com SG e sobrevida livre de progressão (PFS) relativamente superior no procedimento de T-auto, SG de 82% em 4 anos e PFS de 73%, em comparação com T-alo, SG de 53% em 4 anos e PFS de 48%. Ainda, vale salientar que esses resultados ainda estão para serem reproduzidos por outras publicações com amostra mais robusta.

Considerando as vantagens do T-aut para os pacientes idosos, esse tipo de transplante deve ser melhor investigado e elucidado para a NCDPB. Entretanto, obter um número suficiente de pacientes para uma análise prospectiva, sem uma grande colaboração entre vários países, é improvável. Além de que, os estudos em geral têm optado e usado mais o T-alo como consolidação do tratamento (AOKI, 2015; KERR, 2019).

Independente de qual forma de transplante é superior na NCDPB, os desfechos são melhores e estão associados a maiores taxas de SG do que quando não é realizado. O T-auto, mesmo que esse seja o único viável, deve ser considerado. Portanto, os pacientes elegíveis devem ser indicados para o procedimento, principalmente quando é realizado logo após a primeira CR da doença (AOKI, 2015; KERR, 2019; SAPIENZA, 2020; WANG, 2018).

4.2.2.3 Novos fármacos

No momento do diagnóstico, é comum a NCDPB já estar em estágio avançado, estágio III ou IV segundo o sistema de estadiamento de Ann Arbor (SHI, 2014; SULLIVAN, 2016). Ademais, um dos principais problemas no tratamento dessa neoplasia reside no fato de que a mesma afeta principalmente pessoas de idade avançada. Esses indivíduos, em que comorbidades são comuns, geralmente

não são elegíveis para os esquemas quimioterápicos intensos seguidos de TCTH (KERR, 2019; SULLIVAN, 2016).

Nos últimos anos aumentou-se a procura por novas estratégias terapêuticas contra alvos mais específicos presentes nas células neoplásicas dessa doença. Esses novos fármacos, quando incorporados em novas combinações de tratamento quimioterápico, podem resultar em esquemas terapêuticos com melhor eficácia e tolerância do que os disponíveis atualmente, e assim, permitirem remissões mais duradouras e menores taxas de recaídas pós-quimioterapia, ou ainda, a inclusão de um maior número de casos ao procedimento de transplante (KERR, 2019; PHILIPPE, 2017).

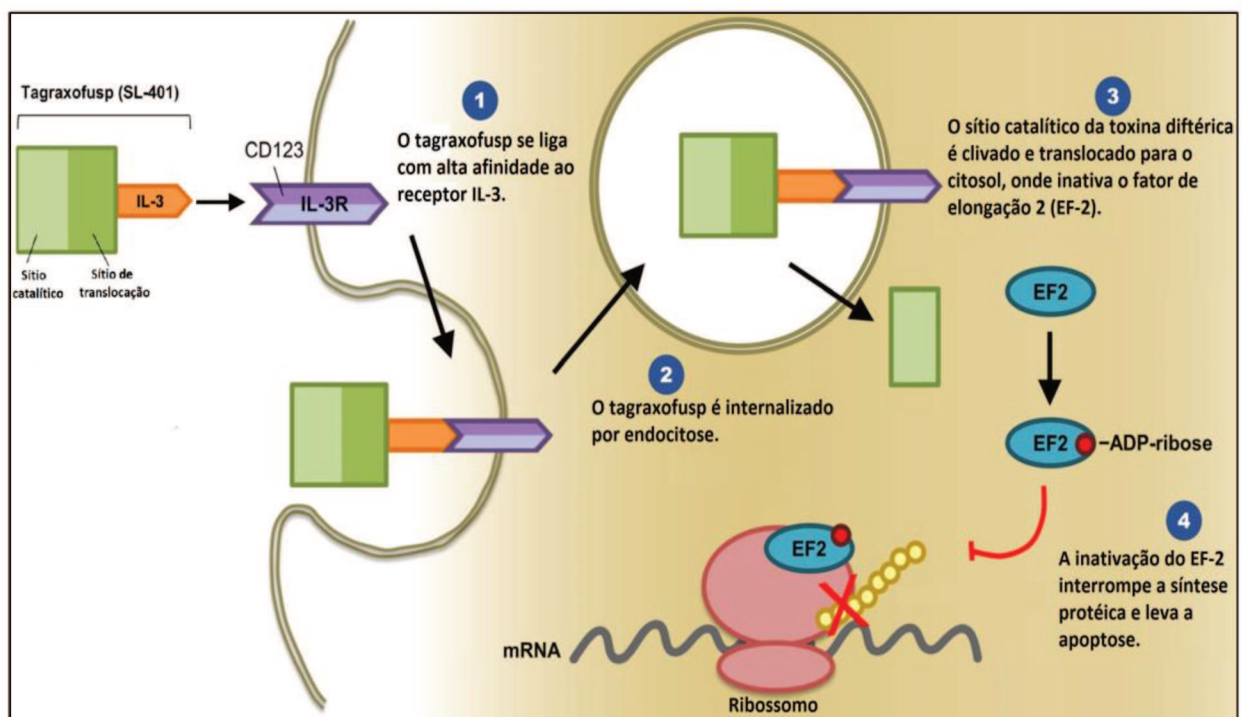
Bortezomib é um medicamento, cujo mecanismo é pela via de inibição do fator de transcrição NF- κ B. Essa via encontra-se constitutivamente ativa na NCDPB e parece ter algum papel importante na patofisiologia dessa neoplasia (SAPIENZA 2014). Baseado nisso, Philippe e colaboradores (2017) testaram o uso desse medicamento *in vitro* e em animais. O estudo demonstrou a inibição dessa via pelo fármaco, e uma alta atividade citotóxica contra as células da NCDPB. O bortezomib tem o seu uso aprovado para o tratamento de mieloma múltiplo refratário e linfoma de células do manto pela *Food and Drug Administration* (FDA) dos Estados Unidos da América (PHILIPPE, 2017; SAPIENZA, 2014).

A proteína anti-apoptótica bcl-2 está altamente expressa nas células neoplásicas da NCDPB, e alguns autores demonstram a dependência de bcl-2 para a sobrevivência dessas células. Venetoclax é um inibidor de bcl-2 que apresentou bons resultados *in vitro* e em modelos animais, como também em alguns relatos de casos isolados (BEZIAT, 2019; MONTERO, 2017; YANG, 2019). O uso desse medicamento pode ser considerado nos casos em que há alta expressão de bcl-2 pelas células neoplásicas. Atualmente, o venetoclax está em investigação em um teste clínico (NCT03485547) com previsão de término para 2025 (KERR, 2019).

IL-3 é uma citocina que promove a diferenciação de células tronco hematopoiéticas em várias células mieloides. Baseado na alta expressão do receptor de interleucina-3, também denominado CD123, que é expressa em quase todas as células neoplásicas da NCDPB, foi levantado a hipótese do uso de tagraxofusp (SL-401), um ligante desse receptor. Esse é um medicamento desenvolvido pela combinação entre a toxina diftérica e a interleucina-3 humana. O Tagraxofusp se liga aos receptores de IL-3 e é internalizado por endocitose.

Posteriormente é translocado para o citosol da célula, onde inativa o fator de alongação 2 (EF2) com consequente interrupção da síntese proteica e morte celular por apoptose (Figura 8). O mesmo apresentou boa atividade citotóxica em ensaios *in vitro* como em ensaios clínicos, e tem demonstrado resultados significativamente promissores nos seus estudos clínicos. O receptor CD123 também é expresso em células endoteliais, e em diversos leucócitos além de CDps, o seu efeito adverso mais importante é a síndrome de extravasamento capilar, apesar da possibilidade de ser fatal, a mesma pode ser manejável. Recentemente, em dezembro de 2018, o tagraxofusp foi o primeiro fármaco a ser aprovado para a o uso na NCDPB pela FDA, no qual é autorizado para pessoas acima de dois anos de idade (ALKHARABSHEH, 2019; ECONOMIDES, 2019; PEMMARAJU, 2017; PEMMARAJU, 2019).

Figura 8. Mecanismo de ação do Tagraxofusp.



Fonte: ALKHARABSHEH, 2019.

5 RELATO DO CASO E DISCUSSÃO

Como visto anteriormente, a NCDPB é uma doença rara, agressiva com evolução rápida e envolvimento sistêmico com a infiltração de múltiplos órgãos, por isso apresenta altas taxas de recaídas e mortalidade. Dada à raridade dos casos e ampla variedade de manifestações clínicas dessa neoplasia, muitas vezes o seu diagnóstico pode ser difícil. Assim, para este estudo foi selecionado da rotina do Setor de Marcadores Celulares do Laboratório de Análises Clínicas do HU-UFSC/EBSERH um caso de NCDPB, cujo diagnóstico foi realizado segundo os critérios da OMS, para tal foram consideradas as características clínicas, morfológicas e imunofenotípicas (SWERDLOW, 2017).

O caso se trata de um homem de 63 anos, comerciante, aposentado, ex-etilista e ex-tabagista há 30 anos, hipertenso, com aterosclerose aortoilíaca, e história clínica de câncer na laringe em 2011 (36 sessões de radioterapia) e apendicectomia em 2012. Além disso, estava em uso de clortalidona 25mg, desvenlafaxina 50mg e clonazepam.

A neoplasia inicialmente se manifestou como uma lesão cutânea solitária com crescimento progressivo no ombro esquerdo (dezembro/2018), e sem sintomas relacionados, como dor ou queimação. Em 23/janeiro/2019 o paciente foi submetido à biópsia excisional completa da lesão de pele inicial para análise anatomopatológica. No momento do exame, essa lesão media 5,7 x 5,3 x 0,9 cm, e o resultado mostrou que a derme e hipoderme estavam alteradas devido a uma lesão tumoral que media 3,5 x 3,0 x 1,6 cm, composta por proliferação de células pequenas e atípicas, de padrão linfóide, ora em crescimento difuso, ora em crescimento nodular. O paciente referiu que na mesma época em que fez a biópsia, observou uma lesão semelhante iniciando no ombro direito, e após a cirurgia as lesões de pele se disseminaram por todo o corpo superior (tronco anterior e posterior, face e membros superiores). Em 15/fevereiro/2019, o resultado do estudo imuno-histoquímico realizado da amostra de lesão de pele inicial demonstra infiltração dérmica por neoplasia maligna de células imaturas com núcleos irregulares, citoplasma escasso e nucléolo, por vezes, evidente. O desenvolvimento inicial da doença na pele com a sua subsequente disseminação, assim como a infiltração na pele sem o acometimento da epiderme, são achados observados na

maioria das pessoas afetadas pela NCDPB (JULIA, 2013; OWCZARCZYK-SACZONEK, 2018; TROTTIER, 2017; WILSON, 2015).

Nessa análise imuno-histoquímica realizada em 15/fevereiro/2019 as células expressaram o fenótipo: CD45+, CD56+, CD123+, TCL-1+ CD3-, CD4-, CD20-, MPO- com marcador de proliferação celular positivo (70%). O laboratório de referência em São Paulo, responsável por essa análise, sugeriu o diagnóstico de NCDPB. A expressão de CD45, CD56, CD123 e TCL-1 com a ausência de marcadores mais específicos de linhagem como o CD20 e MPO é uma característica conhecida da NCDPB (JULIA, 2014; LARIBI, 2016; MARTIN-MARTIN, 2015; OWCZARCZYK-SACZONEK, 2018; SAPIENZA, 2019; SWERDLOW, 2017; SUKSWAI, 2019; TZANKOV, 2017; WILSON, 2015). Esse fenótipo foi confirmado pela imunofenotipagem por CF da MO no Hemosc, mas somente em 07/junho/2019, cujo laudo foi liberado como: “na amostra analisada foram detectados 1,7% de células dendríticas com alterações de fenótipo (CD56+, IREM2-, CD7.1/NG2+)”. O fenótipo dessas células dendríticas analisadas pela CF inclui: CD4+, CD7.1/NG2+, CD33+ fraco, CD36+, CD45+, CD56+, CD123+ forte, HLA-DR+ forte, CD11b-, CD13-, CD14-, CD15-, CD16-, CD35-, CD64-, CD71-, CD105-, CD117-, CD203C-, IREM2-, CD2-, CD3-, CD5-, CD7-, CD8-, CD9-, CD10-, CD19-, CD22-, CD25-, CD34-, CD38-, CD79a- e TdT-. Apenas a expressão negativa do CD4 no exame imuno-histoquímico não foi reproduzida na imunofenotipagem da MO, mas isso pode estar associado a interpretação do exame imuno-histoquímico, a algum erro ou interferente no procedimento, ao anticorpo utilizado ou mesmo a fase clínica da doença.

Em seguida o paciente foi encaminhado pelo Hemosc para o HU-UFSC/EBSERH, o qual foi admitido no mesmo em 17/junho/2019 para investigação clínica de neoplasia hematológica. Os exames de avaliação inicial no local mostraram pancitopenia leve, com 4,11 milhões hemácias/mm³, hemoglobina (Hb) de 12,1 g/dl, hematócrito (Ht) de 37%, 114.000 plaquetas/mm³, 2740 leucócitos/mm³, e concentração de lactato desidrogenase (LDH) de 191 U/L. Outros exames bioquímicos realizados apresentaram resultados dentro dos intervalos de referência. Ao exame físico não foram observados sintomas B ou organomegalias. Na literatura a presença de organomegalias é relatada com frequência variada nos casos de NCDPB, mas a linfonodomegalia é descrita como a mais frequente. Entretanto, no

caso relatado não houve aumento de órgãos (PAGANO, 2013; SAPIENZA, 2019; VENUGOPAL, 2019).

No momento da admissão no HU-UFSC/EBSERH (17/junho/2019), o paciente apresentava tumores/lesões cutâneas eritemato violáceas disseminadas e assintomáticas. Inclusive, apresentava recidiva da lesão onde foi feita a biópsia (ombro esquerdo), de tamanho maior do que a inicial. As lesões apresentavam certa variação em formato, cor e tamanho (Figura 9). O registro clínico descreve as lesões como: no tórax mais nodulares, na face em placas e na raiz dos membros superiores como pápulas e placas mais eritematosas. Esse padrão de lesões de pele variadas e disseminadas, geralmente afetando a parte superior do corpo, são achados observados na maioria das pessoas afetadas pela NCDPB (JULIA, 2013; OWCZARCZYK-SACZONEK, 2018; TROTTIER, 2017; WILSON, 2015). Ainda nesse período, a análise citológica do aspirado de lesão de pele revela células blásticas, assim como as observadas na análise anatomopatológica e imuno-histoquímica: eram células grandes, com núcleo irregular, alta relação núcleo/citoplasma, cromatina reticular fina, citoplasma escasso e nucléolos ora visíveis ou proeminentes (Figura 10). As células patológicas da NCDPB observadas no sítio cutâneo são descritas na literatura frequentemente como células mononucleares com núcleos irregulares, no entanto, não é uma característica específica apenas para essa doença (LARIBI, 2016; OWCZARCZYK-SACZONEK, 2018; PORET, 2015; SAPIENZA, 2019; SWERDLOW, 2017; WILSON, 2015).

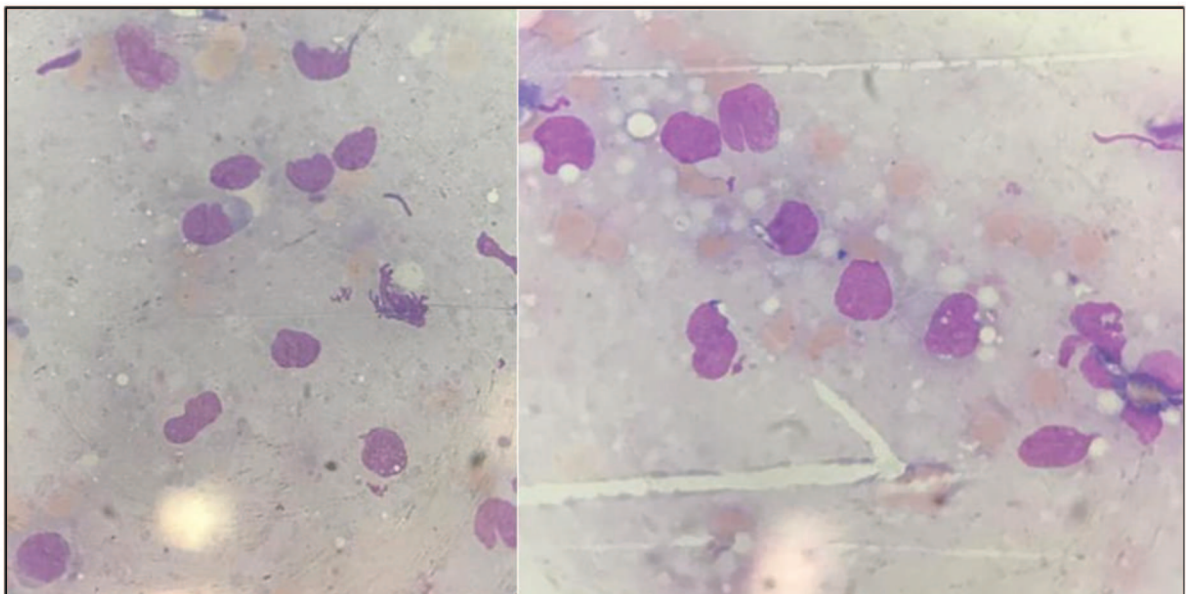
Figura 9 - Lesões de pele no momento da admissão no HU-UFSC/EBSERH.



Lesões cutâneas eritemato violáceas e nodulares disseminadas no tronco superior.

FONTE: Foto gentilmente cedida pela Dra. Giovanna Steffenello Durigon (hematologista no HU/UFSC-EBSERH).

Figura 10 - Análise citológica das células neoplásicas na amostra do aspirado da lesão de pele.



Coloração May Grunwald - Giemsa (aumento de x400).

FONTE: Setor de marcadores do HU-UFSC/EBSERH.

Além disso, na admissão inicial no HU-UFSC/EBSERH foi realizado a imunofenotipagem do líquido e do aspirado de lesão da pele por CF, onde foram detectadas CDps com fenótipo semelhante ao encontrado na avaliação imunofenotípica da amostra de lesão de pele pelo exame imuno-histoquímico e da MO por CF (Figuras 11, 12, 13, 14 e 15). Já no que se refere ao padrão de expressão dessas CDps está de acordo com o que é relatado na literatura para a NCDPB. Houve a expressão dos marcadores mais conhecidos que definem essa neoplasia como o CD4, CD56, CD45, CD123, HLA-DR, TCL-1, além da ausência de marcadores de linhagem, como CD3, CD7, CD19, CD20, CD13, CD14 e MPO. O CD4, CD56, CD123 e TCL-1 são encontrados em cerca de 90% dos casos ou mais. A expressão aberrante de NG-2 e bcl-2 é relatada em vários casos da NCDPB. Apesar de os marcadores CD4 e CD56 serem frequentemente expressos nessa neoplasia, é importante ressaltar que a sua ausência não exclui o diagnóstico de NCDPB. Na imunofenotipagem por CF as células neoplásicas dessa doença se caracterizam pela forte coexpressão de CD123 e HLA-DR (Figura 14 e 15), e pela expressão baixa a intermediária de CD45 (Figura 14 e 15) (DUARTE, 2013; LARIBI, 2016; MARTIN-MARTIN, 2015; SAPIENZA, 2019; SWERDLOW, 2017; TZANKOV, 2017). O CD303, CD304, CD2AP e TCF-4 são marcadores conhecidos das CDps normais e encontrados na NCDPB que podem ajudar a definir o diagnóstico, principalmente em casos com imunofenótipos mais incomuns, mas não foram investigados nesse caso clínico (COLLIN, 2018; SRIVATSAN, 2013; SUKSWAI, 2019). A expressão aberrante de NG-2 tem sido associada ao rearranjo do gene MLL/11q23 em outras neoplasias hematológicas, mas ainda está em estudo nessa doença (DUARTE, 2013; LOPEZ-MILLAN, 2019; MARTIN-MARTIN, 2015; PETROVICI, 2010).

Figura 11 - Imunofenotipagem do aspirado da lesão de pele (28/06/2019).

Exame:	IMUNOFENOTIPAGEM	Amostra:	1	Horário:	Resultado	Valores de Referência	Amostra (1)
Material:	Aspirado Lesão						
Método:	Citometria de Fluxo						
CELULARIDADE DA AMOSTRA:							
Monócitos:.....	:	2,20	%				
Linfócitos T:.....	:	6,20	%				
Linfócitos T CD4+:.....	:	2,40	%				
Linfócitos T CD8+:.....	:	2,40	%				
Linfócitos T CD4+CD8+:.....	:	0,70	%				
Linfócitos T CD4-CD8-:.....	:	0,70	%				
Células Dendríticas:.....	:	91,60	%				
FENÓTIPO:							
Fenótipo das células dendríticas:							
Positivo: As células dendríticas expressaram os seguintes antígenos:							
CD123++ homogêneo, HLA-DR++ homogêneo, CD45+, CD4+, CD36+, CD33+FR, CD56++ homogêneo, Bcl-2+, CD45RA+, NG2 (7.1)+.							
Negativo: As células dendríticas não expressaram os seguintes antígenos:							
CD34, CD117, CD3, CD5, CD7, CD8, CD14, CD19, CD22, CD38, CD203c,							
COMENTÁRIOS:							
A amostra de aspirado de lesão de pele apresentou:							
- 91,6% de células dendríticas plasmocitoides (CD123++, HLA-DR++, CD45+, CD4+, CD45RA+) com alterações fenotípicas: CD56++, Bcl-2+, NG2 (7.1)+.							
CONCLUSÃO:							
Na amostra de aspirado de lesão de pele analisada, foram detectadas 91,6% de células dendríticas plasmocitoides com fenótipo aberrante sugestivas de neoplasia de células dendríticas plasmocitoides blásticas.							
Correlacionar com os dados clínicos e outros exames laboratoriais.							
O fenótipo das células patológicas é o mesmo encontrado na amostra de medula óssea (HEMOSC - 31/05/2019).							
OBSERVAÇÃO:							
Viabilidade da amostra: 87% de células viáveis.							
A expressão de NG2 (7.1) sugere a presença de alterações genéticas envolvendo o gene MLL (11q23).							
Nota							
Expressão e intensidade do marcador antigênico: + (positivo), +FR (positivo fraco), ++ (positivo forte), +/+ (positivo heterogêneo), -/+ (negativo a positivo em parte da população).							

Infiltração por 91,6% de CDps com fenótipo alterado: CD45+, CD45RA+, CD4+, CD123++, HLA-DR++, CD56++ homogêneo, CD36+, CD33+fr, CD7.1/NG2+, bcl-2+, CD3-, CD5-, CD7-, CD8-, CD14-, CD19- CD22-, CD34-, CD38-, CD117- e CD203c.

FONTE: Sistema de informações da unidade de análises clínicas do HU-UFSC/EBSERH.1

Figura 12 - Imunofenotipagem do líquido (26/06/2019).

Exame:	IMUNOFENOTIPAGEM	Amostra:	1	Resultado	Valores de Referência	Amostra (1)
Material:	LIQUOR					
Método:	Citometria de Fluxo					
CELULARIDADE DA AMOSTRA:						
Monócitos:.....	:	12,20	%			
Linfócitos T:.....	:	84,60	%			
Células Dendríticas:.....	:	3,20	%			
COMENTÁRIOS:						
A amostra de líquido apresentou:						
- 3,2% de células dendríticas plasmocitoides: HLA-DR++, CD123++, CD45+FR, CD4+, CD34, CD117 e CD14 negativos.						
CONCLUSÃO:						
Na amostra de líquido analisada, foram observadas 3,2% de células dendríticas plasmocitoides com fenótipo semelhante ao encontrado na amostra de medula óssea (HEMOSC - 31/05/2019).						
Não foi possível avaliar a expressão de marcadores aberrantes (como o CD56).						
Correlacionar com os dados clínicos e outros exames laboratoriais.						
OBSERVAÇÃO:						
Viabilidade da amostra: 70% de células viáveis.						
Quantidade de células analisadas: 2.097 células.						
Nota						
Expressão e intensidade do marcador antigênico: + (positivo), +FR (positivo fraco), ++ (positivo forte), +/+ (positivo heterogêneo), -/+ (negativo a positivo em parte da população).						

Infiltração por 3,2% de CDps com fenótipo: CD45+fr, CD4+, CD123++, HLA-DR++, CD14-, CD34- e CD117-.

FONTE: Sistema de informações da unidade de análises clínicas do HU-UFSC/EBSERH.

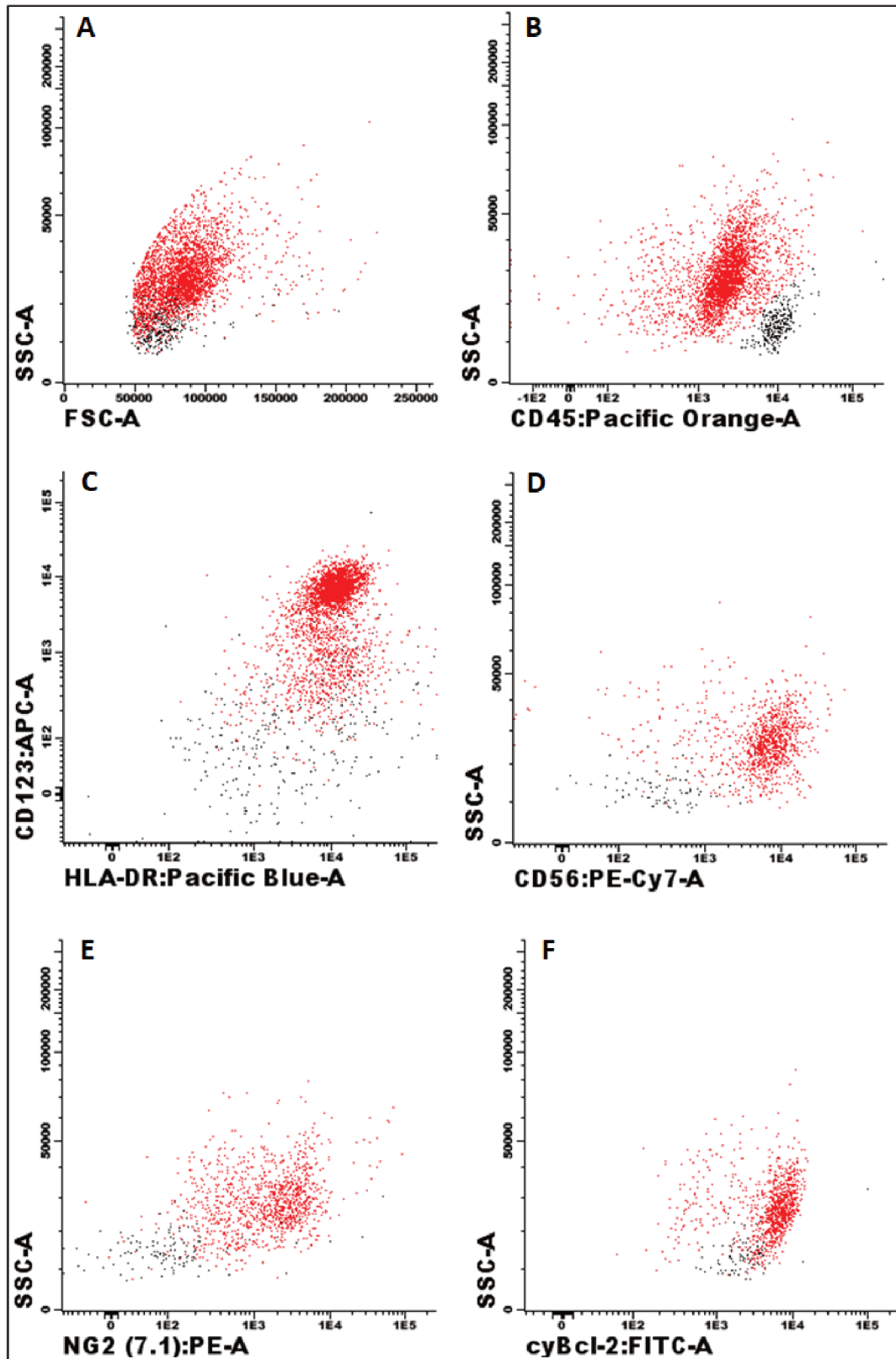
Figura 13 - Imunofenotipagem do líquor (02/07/2019).

Exame:	IMUNOFENOTIPAGEM	Resultado	Valores de Referência	Amostra (1)
Material:	LIQUOR			
Método:	Citometria de Fluxo			
CELULARIDADE DA AMOSTRA:				
Neutrófilos:.....	: 72,40 %			
Monócitos:.....	: 2,50 %			
Linfócitos B:.....	: 0,40 %			
Linfócitos B maduros:.....	: 0,40 %			
Linfócitos T:.....	: 23,30 %			
Células NK:.....	: 1,00 %			
Células Dendríticas:.....	: 0,20 %			
COMENTÁRIOS:	A amostra de líquor apresentou:			
	- 0.2% de células dendríticas plasmocitoides (CD123+, HLA-DR+, CD45+FR, CD14 negativo) com fenótipo aberrante (CD56++).			
CONCLUSÃO:	Na amostra de líquor analisada, foi detectada a presença de 0.2% de células dendríticas plasmocitoides com fenótipo aberrante e semelhante ao encontrado no momento do diagnóstico (n. 2019054753).			
	Correlacionar com os dados clínicos e outros exames laboratoriais.			
OBSERVAÇÃO:	Amostra com aspecto hemorrágico.			
	Viabilidade da amostra: 90%.			
	Quantidade de células analisadas: 15.526 células.			
Nota	Expressão e intensidade do marcador antigênico: + (positivo), +FR (positivo fraco), ++ (positivo forte), +/++ (positivo heterogêneo), -/+ (negativo a positivo em parte da população).			

Infiltração por 0,2% de CDps com fenótipo alterado: CD45+fr, CD123+, HLA-DR+, CD56++ e CD14-.

FONTE: Sistema de informações da unidade de análises clínicas do HU-UFSC/EBSERH.

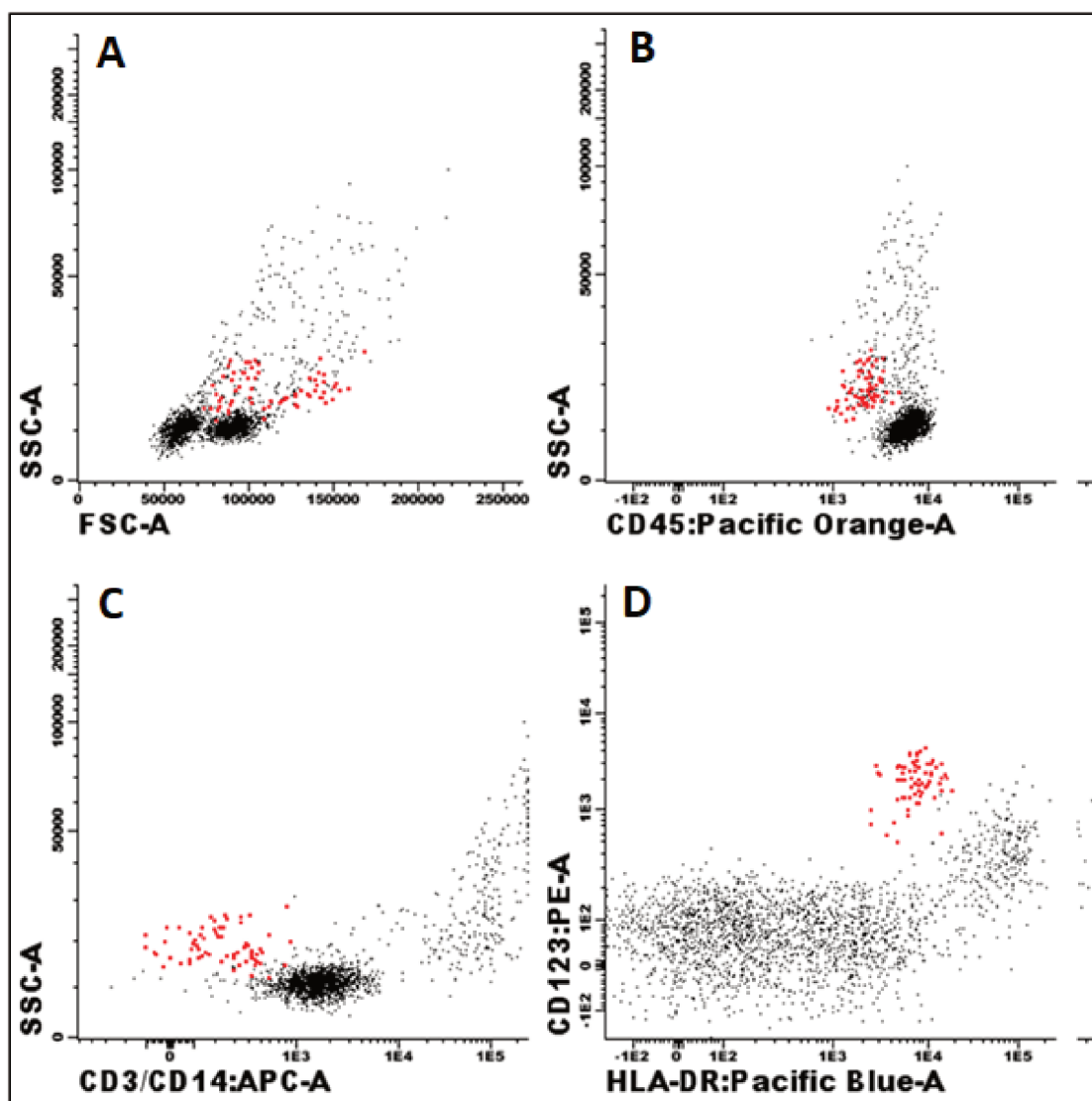
Figura 14 - Dot plots da imunofenotipagem do aspirado da lesão de pele (28/06/2019).



Na imagem as CDps com fenótipo alterado podem ser vistas em vermelho. Painel A: SSC x FSC; Painel B: CD45+; Painel C: CD123++ e HLA-DR++; Painel D: CD56++; Painel E: CD7.1/NG2+; Painel F: bcl-2+.

FONTE: Sistema de informações da unidade de análises clínicas do HU-UFSC/EBSERH.

Figura 15 - Dot Plots da imunofenotipagem do líquor (26/06/2019).



Na imagem as CDps podem ser vistas em vermelho. Painel A: SSC x FSC; Painel B: CD45+fr; Painel C: CD123++ e HLA-DR++; Painel D: CD3- e CD14-.

FONTE: Sistema de informações da unidade de análises clínicas do HU-UFSC/EBSERH.

A partir das características clínicas, citológicas e imunofenotípicas apresentadas anteriormente neste relato de caso, o diagnóstico de NCDPB foi estabelecido. As características clínicas e citológicas são muito variáveis e não específicas, entretanto, o perfil fenotípico das células neoplásicas dessa doença é a característica que apresenta um padrão de expressão mais bem estabelecido e definido. Portanto, a CF e a imuno-histoquímica possuem um papel essencial, ao permitir avaliar as características imunofenotípicas dessas células, e a estabelecer com mais confiança o diagnóstico de NCDPB. Além disso, como é necessária a avaliação de um amplo painel de marcadores na NCDPB, o diagnóstico dessa

neoplasia pode se beneficiar das vantagens da CF, como da possibilidade da avaliação multiparamétrica desses marcadores nas células neoplásicas (BAIN, 2016; LARIBI, 2016; SWERDLOW, 2017; TZANKOV, 2017; VENUGOPAL, 2019; WILSON, 2015).

O acompanhamento clínico do paciente foi realizado pela análise do hemograma e da imunofenotipagem do líquido por CF, além de exames físicos e laboratoriais gerais. A evolução clínica cursou predominantemente com pancitopenia, a plaquetopenia foi a mais expressiva, atingindo, em alguns períodos, valores abaixo de 20.000 plaquetas por mm^3 , inclusive chegou a receber transfusão de plaquetas. No hemograma, a leucocitose foi observada apenas em dois momentos da progressão da doença (12.280 leucócitos/ mm^3 em 06/julho/2019, e 21.390 em 16/agosto/2019). Entretanto, os exames revelam neutrofilia, e neutrófilos com granulação tóxica, corpúsculo de döhle e desvio a esquerda. Esses são achados característicos de processo infeccioso, um problema comum durante o tratamento quimioterápico (BAIN, 2016; ATKINS, 2019). Além disso, o paciente cursou com infecções frequentes durante esse período, como candidíase oral de repetição. Citopenias na NCDPB, principalmente a de plaquetas, são as alterações numéricas de células mais frequentes nessa doença, enquanto, leucocitoses são mais raras (MARTIN-MARTIN, 2015; OWCZARCZYK-SACZONEK, 2018; PAGANO, 2016; SWERDLOW, 2017; WILSON, 2015).

Durante todo o curso clínico da doença os resultados dos exames de LDH se mantiveram dentro do intervalo de referência (variação de 130-203 U/L). Martin-Martin e colaboradores (2015) relatam uma associação entre valores de LDH aumentados ($\geq 450\text{U/L}$; $p = 0.001$) a piores desfechos.

Depois de uma semana da primeira imunofenotipagem do líquido (26/junho/2019), foi realizada uma nova imunofenotipagem (02/julho/2019) para o acompanhamento da infiltração do SNC, no qual continuava infiltrado pelas CDps com fenótipo alterado (Figura 13). Nas seguintes avaliações periódicas do SNC por CF, essas células não foram mais observadas em nenhum momento (15/julho/2019, 30/julho/2019, 29/agosto/2019 e 25/outubro/2019). O SNC é um sítio frequente de infiltração por essa doença e pode estar acometido sem sinais neurológicos evidentes, e por isso, deve ser avaliado no diagnóstico e durante o tratamento nessa neoplasia (PAGANO, 2013; MARTIN-MARTIN, 2016). Kerr (2019) e colaboradores

recomendam que a punção lombar deve ser realizada quando não há blastos circulantes no SP, a fim de evitar contaminação iatrogênica.

Há casos relatados de NCDPB que demonstram a capacidade de infiltração das células neoplásicas em vários sítios do organismo (KONG, 2017; OWCZARCZYK-SACZONEK, 2018; PAGANO, 2013; ROMÃO, 2017; SAPIENZA, 2019; WANG, 2018). A fim de avaliar locais de possíveis alterações, devem ser considerados exames de imagem, como tomografia computadorizada (TC) (KERR, 2019; VENUGOPAL, 2019). No caso deste estudo, na TC, não foram encontradas massas ou linfonomegalias no tórax. Além disso, não foram observadas alterações no fígado, vesícula biliar, pâncreas e adrenais. Entretanto, embora o baço, em TC anterior tenha apresentado dimensões normais (08/janeiro/2019), em 18/junho/2019 apresentou resultados inconclusivos: “baço heterogêneo, de dimensões limítrofes, com múltiplos nódulos mal definidos, o maior medindo 27 x 2,9 cm, inespecíficos”. Assim, considerando que são reportados vários casos com esplenomegalia, e outros com infiltração do baço (BLENNERHASSETT, 2018; FEUILLARD, 2002; KIM, 2017; MARTIN-MARTIN, 2015; TROTTIER, 2017), esses dados, em conjunto, indicaram um possível envolvimento desse órgão pela neoplasia.

Como visto anteriormente, o desenvolvimento da forma leucêmica da NCDPB geralmente ocorre como consequência da progressão dessa neoplasia (LARIBI, 2016; OWCZARCZYK-SACZONEK, 2018; PAGANO, 2016; SAPIENZA, 2019; WILSON, 2015). O diagnóstico desse caso de NCDPB foi sugerida em 15/fevereiro/2019, e a neoplasia ficou sem tratamento por aproximadamente sete meses, enquanto isso a neoplasia evoluiu. Após cinco dias do início do primeiro ciclo quimioterápico (05/julho/2019), foi realizado um hemograma, no qual foi observada a presença de 3% de células com características morfológicas de blastos: eram “células mononucleares de tamanho grande, alta relação núcleo citoplasma, cromatina pouco condensada com presença de nucléolo e citoplasma basofílico”. Entretanto, não foi realizado a imunofenotipagem dessa amostra para identificar o fenótipo dessas células e definir se eram CDps.

O tratamento do caso apresentado foi iniciado em 29/junho/2019 de acordo com o protocolo hiper-CVAD, no qual é indicado o mesmo utilizado para LLA, e é composto pelos fármacos vincristina (VCRT), doxorubicina (DXRB), ciclofosfamida (CFFMD), mesna, dexametasona (DXMTS), metrotexato (MTTX), leucovorin (LCVR),

citarabina (CTRB) e metilprednisolona (MPDNL). A quimioterapia foi realizada em ciclos alternados, no primeiro ciclo foi usada a combinação VCNT, DXRB, CFFM, mesna e DXMT, e, no segundo, MTTX, LCVR, CTRB e MPNL (Tabela 01), sucessivamente até completar quatro ciclos. Além disso, foi realizado TIT no segundo dia após o início do ciclo quimioterápico com os fármacos CTRB (70 mg), MTTX (12 mg) e DXMT (2 mg). O estudo de Martin-Martin e colaboradores (2016) apontam que quando há terapia direcionada para o SNC, principalmente quando oferecida no início do diagnóstico, resulta em melhores desfechos nessa neoplasia. Portanto, é importante considerar um esquema de tratamento que inclua fármacos ativos nesse sítio, ou realizar a TIT. O paciente deste relato recebeu a terapia por administração intratecal no segundo dia após o início do protocolo hiper-CVAD. Ainda, é importante ressaltar que há evidências de que a NCDPB está geneticamente mais relacionada à linhagem mieloide (SAPIENZA, 2014), inclusive, a NCDPB já foi classificada pela OMS como uma neoplasia de origem mieloide relacionada a LMA, porém, os protocolos usados para uma neoplasia linfóide (protocolos de LLA) apresentam melhores resultados do que os de LMA, LNH ou CHOP, e são os mais recomendados e usados na literatura científica (ARBER, 2016; GRUSON, 2013; KERR, 2019; KIM, 2017; MARTIN-MARTIN, 2015; PAGANO, 2013; TROTTIER, 2017; TSAGARAKIS, 2010; VARDIMAN, 2009; VENUGOPAL, 2019). Portanto, um diagnóstico correto seguido da introdução do tratamento mais recomendado pode beneficiar o paciente.

Tabela 01 - Esquema de uso do protocolo de tratamento hiper-CVAD.

FÁRMACO	CICLO 1	DIA	FÁRMACO	CICLO 2	DIA
VCRT	2 mg em EV “pusch”	D4 D11	MTTX	200 mg/m ² EV por 2hs seguido de 800 mg/m ² por 24hs	D1
DXRB	50 mg/m ² EV em 3h (diluído em SF 0,9% 250ml)	D4	CTRB	3 g/m ² EV em 2h - 12/12h - 4 doses (diluír em SG 5% 500ml)	D2-3
CFFMD	300 mg/m ² EV em 3h - 12h/12h (diluído em SG 5% 500ml)	D1-3	MPDNL	50mg EV 2x/dia	D1-3
MESNA	300 mg/m ² EV em 12h - 12h/12h (diluído em SG 5% 500ml)	D1-3	LCVR	Resgate após o término de MTTX: -12hs: 30 mg/m ² EV (uma dose) -18 e 24hs: 25 mg/m ² EV (duas doses) -A partir de 30hs: 15mg VO de 6/6hrs por 5 doses	D2-4
DXMTS	40 mg EV em 1h (diluído em SF 0.9% 100ml)	D1-4 D11-14			

VCRT: vincristina; DXRB: doxorubicina; CFFMD: ciclofosfamida; DXMTS: dexametasona; MTTX: metotrexato; LCVR: leucovorin; CTRB: citarabina; MPDNL: metilprednisolona.

Após o término do primeiro ciclo de quimioterapia (13/julho/2019), as células neoplásicas presentes inicialmente no SP e no líquor do paciente, não foram mais observadas em nenhum momento durante o curso clínico. Esses resultados indicaram uma boa resposta ao tratamento. Entretanto, não foi realizado imunofenotipagem da amostra de MO em nenhum momento durante o curso clínico no HU-UFSC/EBSERH, no qual estava infiltrada antes do tratamento. O caso deste relato se trata de um paciente idoso com comorbidades em tratamento quimioterápico, e o corpo clínico optou por não o submeter ao procedimento de coleta da MO. Dessa forma, não foi possível confirmar a ausência dessas células na MO, o que impediu de assegurar que houve uma remissão completa definitiva. Ainda assim, a resposta ao tratamento evidenciada nos outros sítios foi mantida até o desfecho clínico final. Além disso, houve uma remissão significativa da maioria das lesões cutâneas do paciente (imagem não disponível), o que corrobora com uma boa resposta ao tratamento.

O tratamento quimioterápico causa imunossupressão nos pacientes, que frequentemente adquirem infecções nesse período. A sepse com evolução a óbito ainda é um desfecho clínico comum nesses indivíduos (ATKINS, 2019; GOTTS, 2016). Dentro de uma semana após o término do quarto ciclo de quimioterapia, o paciente adquiriu pneumonia hospitalar, evoluiu com sepse e foi a óbito em 11/novembro/2019 após choque séptico.

Finalmente, o caso aqui relatado apresentou aproximadamente 11 meses de evolução, o diagnóstico de NCDPB foi realizado após aproximadamente dois meses do aparecimento do primeiro sintoma cutâneo da doença (fevereiro/2019). O tratamento foi iniciado após quase sete meses dessa manifestação inicial (29/junho/2019), e demonstrou uma boa resposta, com o desaparecimento das células neoplásicas no sangue e no líquido. Entretanto, nos dias seguintes da conclusão do quarto ciclo de quimioterapia, o paciente foi a óbito após desenvolver pneumonia hospitalar, e evoluir com sepse e choque séptico.

Apesar do exame imuno-histoquímico realizado em 15/fevereiro/2019 ter sugerido o diagnóstico de NCDPB, a imunofenotipagem da MO no HemoSC foi realizada somente em 07/junho/2019, com subsequente encaminhamento para o tratamento no HU-UFSC/EBERSH. Esse período de tempo (4,5 meses) representa mais da metade do total dos sete meses até o início do tratamento. Além de outros fatores, como do acesso ao serviço de saúde, é possível que esse período longo esteja relacionado com a dificuldade diagnóstica, com a evolução rápida da doença sem tratamento e com o desfecho ruim. Assim, a ampliação do conhecimento a respeito dessa doença entre os profissionais de saúde é imprescindível.

6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A NCDPB apresenta um amplo espectro clínico, genético, imunofenotípico e de morfologia celular, o que acarreta em dificuldades e desafios diagnósticos dessa neoplasia. Apesar disso, expressa um fenótipo específico na maioria dos seus casos, e essa é a melhor característica a ser avaliada, e que em consideração com a de todos os outros critérios anteriores, permitem definir o diagnóstico de NCDPB. Devido a essa variedade de características, antes de definir o diagnóstico, é necessário assumir uma alta suspeita, investigar e diferencia-la de outras condições similares, principalmente quando o seu perfil fenotípico clássico não é expresso.

Essa é uma neoplasia com mau prognóstico e de rápida progressão, e os pacientes podem se beneficiar da sua correta identificação. As manifestações clínicas se iniciam e envolvem majoritariamente a pele, com aparência inicial indolente, e podem ser confundidas com reações alérgicas, pelo efeito adverso do uso de alguns fármacos, ou com outras condições clínicas, como o LES. Os dermatologistas devem estar preparados e considerar essa neoplasia, e nos casos duvidosos pedir análise do material pela histopatologia, imuno-histoquímica e imunofenotipagem por CF para melhores conclusões, e maior articulação com hematologistas e/ou oncologistas é ideal.

Ainda, a alta capacidade de disseminação é observada na NCDPB, que atinge frequentemente o SNC, esse sítio deve ser avaliado no diagnóstico e monitorado durante o curso clínico. Os pacientes se beneficiam de TIT, que pode ser oferecido de forma profilática. Além disso, exames de imagem, como TC e ressonância magnética nuclear, devem ser incorporadas na avaliação inicial da doença e no seu percurso, a fim de identificar possíveis sítios de infiltração.

A raridade, evolução rápida, mudança de nomenclaturas, histórico com diagnósticos falhos, falta e recente conhecimento acerca dessa doença resultam em limitações quanto ao seu estudo, em especial de forma prospectiva, e assim na definição das melhores estratégias a serem abordadas. Dessa forma, é necessário a continuidade e desenvolvimento de pesquisas, principalmente quanto ao melhor tratamento para a NCDPB, que ainda está para ser padronizado, já que desfechos fatais são constantes. Nesse contexto, não há evidências conclusivas sobre qual dos protocolos de quimioterapia disponível, atualmente, de LLA ou de LMA, é mais efetivo. Porém, os estudos indicam resultados mais positivos para o uso de

esquemas de LLA, como também, é o mais utilizado e recomendado pela literatura científica. Além disso, recaídas e resistência ao tratamento quimioterápico tradicional são frequentes, e o transplante como consolidação do tratamento é a estratégia que apresenta as remissões completas mais duradouras. Sobre qual forma de transplante é superior para a NCDPB, os estudos indicam melhores resultados para o transplante alogênico, mas os dados novamente são limitados, como de estudos retrospectivos e com baixa quantidade amostral.

A maioria dos acometidos são pessoas idosas, e devem ser bem avaliados quanto à necessidade de transplante, que se possível deve ser oferecida, pois é a estratégia que demonstra os melhores desfechos nessa neoplasia, porém, está associada a complicações e fatalidades, secundárias ou próprias ao procedimento. A maioria desses pacientes não são elegíveis ao transplante, e a participação em testes clínicos com novos fármacos ou com novas estratégias terapêuticas podem ser necessárias. Nesse sentido, o SL-401 é um medicamento anti-CD123, um alvo altamente expresso na maioria dos casos, e, é o que tem apresentando os resultados mais promissores contra essa doença. Esse fármaco tem o seu uso na NCDPB aprovado pela FDA, e atualmente, ensaios clínicos estão em realização, com novos resultados previstos para os próximos anos.

7 REFERÊNCIAS

ADACHI, Masaaki *et al.* High expression of CD56 (N-CAM) in a patient with cutaneous CD4-positive lymphoma. **American Journal Of Hematology**, [S.L.], v. 47, n. 4, p. 278-282, dez. 1994. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1002/ajh.2830470406>.

AGHA, Mounzer E.; MONAGHAN, Sara A.; SWERDLOW, Steven H.. Venetoclax in a Patient with a Blastic Plasmacytoid Dendritic-Cell Neoplasm. **New England Journal Of Medicine**, [S.L.], v. 379, n. 15, p. 1479-1481, 11 out. 2018. Massachusetts Medical Society. <http://dx.doi.org/10.1056/nejmc1808354>.

ALAYED, Khaled *et al.* TET2 mutations, myelodysplastic features, and a distinct immunoprofile characterize blastic plasmacyt. **American Journal Of Hematology**, [S.L.], v. 88, n. 12, p. 1055-1061, 30 set. 2013. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1002/ajh.23567>.

ALCULUMBRE, Solana G. *et al.* Diversification of human plasmacytoid predendritic cells in response to a single stimulus. **Nature Immunology**, [S.L.], v. 19, n. 1, p. 63-75, 4 dez. 2017. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1038/s41590-017-0012-z>.

ALKHARABSHEH, Omar *et al.* Clinical Activity and Tolerability of SL-401 (Tagraxofusp): recombinant diphtheria toxin and interleukin-3 in hematologic malignancies. **Biomedicines**, [S.L.], v. 7, n. 1, p. 6-14, 5 jan. 2019. MDPI AG. <http://dx.doi.org/10.3390/biomedicines7010006>.

ALSIDAWI, Samer *et al.* Blastic Plasmacytoid Dendritic Cell Neoplasm. a Population-Based Analysis from the SEER and NCDB Databases. **Blood**, [S.L.], v. 128, n. 22, p. 4789-4789, 2 dez. 2016. American Society of Hematology. <http://dx.doi.org/10.1182/blood.v128.22.4789.4789>.

AOKI, Tomohiro *et al.* Long-term survival following autologous and allogeneic stem cell transplantation for blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm. **Blood**, [S.L.], v. 125, n. 23, p. 3559-3562, 4 jun. 2015. American Society of Hematology. <http://dx.doi.org/10.1182/blood-2015-01-621268>.

ARBUR, Daniel A. *et al.* The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. **Blood**, [S.L.], v. 127, n. 20, p. 2391-2405, 19 maio 2016. American Society of Hematology. <http://dx.doi.org/10.1182/blood-2016-03-643544>.

ATKINS, Sarah; HE, Fiona. Chemotherapy and Beyond. **Infectious Disease Clinics Of North America**, [S.L.], v. 33, n. 2, p. 289-309, jun. 2019. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.idc.2019.01.001>.

BAIN, Barbara J.. **Células Sanguíneas**: um guia prático. 5. ed. Rio de Janeiro: Artmed, 2016. 504 p.

BEZIAT, Guillaume *et al.* Venetoclax to treat relapsed blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm: a case-report and review of literature. **Leukemia Research**, [S.L.], v. 85, p. 1-4, out. 2019. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.leukres.2019.106199>.

BLENNERHASSETT, Richard; MCCAUGHAN, Georgia; TEGG, Elizabeth. An unexpected diagnosis: leukaemic presentation of blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm with massive splenomegaly. **Pathology**, [S.L.], v. 50, n. 7, p. 773-775, dez. 2018. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.pathol.2018.05.007>.

BODDU, Prajwal C. *et al.* 8q24/MYC rearrangement is a recurrent cytogenetic abnormality in blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasms. **Leukemia Research**, [S.L.], v. 66, p. 73-78, mar. 2018. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.leukres.2018.01.013>.

BOIOCCHI, Leonardo *et al.* BDCA-2 (CD303): a highly specific marker for normal and neoplastic plasmacytoid dendritic cells. **Blood**, [S.L.], v. 122, n. 2, p. 296-297, 11 jul. 2013. American Society of Hematology. <http://dx.doi.org/10.1182/blood-2013-05-500413>.

BRODY, Judith P. *et al.* Acute agranular CD4-positive natural killer cell leukemia. Comprehensive clinicopathologic studies including virologic and in vitro culture with inducing agents. **Cancer**, [S.L.], v. 75, n. 10, p. 2474-2483, 15 maio 1995. Wiley. [http://dx.doi.org/10.1002/1097-0142\(19950515\)75:103.0.co;2-y](http://dx.doi.org/10.1002/1097-0142(19950515)75:103.0.co;2-y).

CERIBELLI, Michele *et al.* A Druggable TCF4- and BRD4-Dependent Transcriptional Network Sustains Malignancy in Blastic Plasmacytoid Dendritic Cell Neoplasm. **Cancer Cell**, [S.L.], v. 30, n. 5, p. 764-778, nov. 2016. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ccell.2016.10.002>.

CHAPEROT, L. *et al.* Identification of a leukemic counterpart of the plasmacytoid dendritic cells. **Blood**, [S.L.], v. 97, n. 10, p. 3210-3217, 15 maio 2001. American Society of Hematology. <http://dx.doi.org/10.1182/blood.v97.10.3210>.

COLLIN, Matthew; BIGLEY, Venetia. Human dendritic cell subsets: an update. **Immunology**, [S.L.], v. 154, n. 1, p. 3-20, 27 fev. 2018. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/imm.12888>.

DECALF, Jérémie *et al.* Plasmacytoid dendritic cells initiate a complex chemokine and cytokine network and are a viable drug. **Journal Of Experimental Medicine**, [S.L.], v. 204, n. 10, p. 2423-2437, 24 set. 2007. Rockefeller University Press. <http://dx.doi.org/10.1084/jem.20070814>.

DUARTE, Alberto Jose da Silva; SALES, Maria Mirtes; VASCONCELOS, Dewton de Moraes. **Citometria de Fluxo Aplicações no Laboratório Clínico e de Pesquisa**. São Paulo: Atheneu, 2013. 636 p.

ECONOMIDES, Minas P. *et al.* Tagraxofusp, the first CD123-targeted therapy and first targeted treatment for blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm. **Expert Review Of Clinical Pharmacology**, [S.L.], v. 12, n. 10, p. 941-946, 1 out. 2019. Informa UK Limited. <http://dx.doi.org/10.1080/17512433.2019.1662297>.

FARIAS, Mariela Granero *et al.* Flow cytometry to identify bone-marrow relapse in blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm: a case report. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, [S.L.], v. 39, n. 3, p. 274-277, jul. 2017. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.bjhh.2017.04.005>.

FEUILLARD, J. *et al.* Clinical and biologic features of CD4+CD56+ malignancies. **Blood**, [S.L.], v. 99, n. 5, p. 1556-1563, 1 mar. 2002. American Society of Hematology. <http://dx.doi.org/10.1182/blood.v99.5.1556>.

GARNACHE-OTTOU, Francine *et al.* Extended diagnostic criteria for plasmacytoid dendritic cell leukaemia. **British Journal Of Haematology**, [S.L.], v. 145, n. 5, p. 624-636, jun. 2009. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2141.2009.07679.x>.

GARNACHE-OTTOU, Francine *et al.* How should we diagnose and treat blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm patients? **Blood Advances**, [S.L.], v. 3, n. 24, p. 4238-4251, 23 dez. 2019. American Society of Hematology. <http://dx.doi.org/10.1182/bloodadvances.2019000647>.

GOTTS, Jeffrey e; A MATTHAY, Michael. Sepsis: pathophysiology and clinical management. **Bmj**, [S.L.], p. 1-20, 23 maio 2016. BMJ. <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.i1585>.

GRUSON, Bérengère *et al.* L-asparaginase with methotrexate and dexamethasone is an effective treatment combination in blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm. **British Journal Of Haematology**, [S.L.], v. 163, n. 4, p. 543-545, 12 ago. 2013. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/bjh.12523>.

HEINICKE, Thomas *et al.* Sustained remission of blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm after unrelated allogeneic stem cell transplantation—a single center experience. **Annals Of Hematology**, [S.L.], v. 94, n. 2, p. 283-287, 21 ago. 2014. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/s00277-014-2193-y>.

INCA. Disponível em:

<https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files/media/document/estimativa-2020-incidencia-de-cancer-no-brasil.pdf>. Acesso em 15/07/2020.

JARDIN, F *et al.* Recurrent genomic aberrations combined with deletions of various tumour suppressor genes may deregulate the G1/S transition in CD4+CD56+ haematodermic neoplasms and contribute to the aggressiveness of the disease. **Leukemia**, [S.L.], v. 23, n. 4, p. 698-707, 22 jan. 2009. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1038/leu.2008.359>.

JARDIN, Fabrice *et al.* TET2 and TP53 mutations are frequently observed in blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm. **British Journal Of Haematology**, [S.L.], v. 153, n. 3, p. 413-416, 31 jan. 2011. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2141.2010.08556.x>.

JEGALIAN, Armin G.; FACCHETTI, Fabio; JAFFE, Elaine S.. Plasmacytoid Dendritic Cells: physiologic roles and pathologic states. **Advances In Anatomic Pathology**, [S.L.], v. 16, n. 6, p. 392-404, nov. 2009. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health). <http://dx.doi.org/10.1097/pap.0b013e3181bb6bc2>.

JULIA, F. *et al.* Blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm: clinical features in 90 patients. **British Journal Of Dermatology**, [S.L.], v. 169, n. 3, p. 579-586, 30 ago. 2013. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/bjd.12412>.

JULIA, Fanny *et al.* Blastic Plasmacytoid Dendritic Cell Neoplasms. **The American Journal Of Surgical Pathology**, [S.L.], v. 38, n. 5, p. 673-680, maio 2014. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health). <http://dx.doi.org/10.1097/pas.0000000000000156>.

KATO, Takeharu *et al.* Successful outcome of second allogeneic bone marrow transplantation for blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm with MYC locus rearrangement. **Leukemia Research Reports**, [S.L.], v. 11, p. 31-33, 2019. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.lrr.2019.04.005>.

KERR, Daniel; ZHANG, Ling; SOKOL, Lubomir. Blastic Plasmacytoid Dendritic Cell Neoplasm. **Current Treatment Options In Oncology**, [S.L.], v. 20, n. 1, p. 1-9, jan. 2019. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/s11864-019-0605-x>.

KHARFAN-DABAJA, Mohamed A. *et al.* Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation Is an Effective Treatment for Blastic Plasmacytoid Den: systematic review and meta-analysis. **Clinical Lymphoma Myeloma And Leukemia**, [S.L.], v. 18, n. 11, p. 703-709, nov. 2018. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.clml.2018.07.295>.

KHARFAN-DABAJA, Mohamed A. *et al.* Diagnostic and Therapeutic Advances in Blastic Plasmacytoid Dendritic Cell Neoplasm: a focus on hematopoietic cell transplantation. **Biology Of Blood And Marrow Transplantation**, [S.L.], v. 19, n. 7, p. 1006-1012, jul. 2013. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.bbmt.2013.01.027>.

KHARFAN-DABAJA, Mohamed A. *et al.* Haematopoietic cell transplantation for blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm: a north american multicentre collaborative study. **British Journal Of Haematology**, [S.L.], v. 179, n. 5, p. 781-789, 4 out. 2017. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/bjh.14954>.

KHOURY, Joseph D.. Blastic Plasmacytoid Dendritic Cell Neoplasm. **Current Hematologic Malignancy Reports**, [S.L.], v. 13, n. 6, p. 477-483, 22 out. 2018. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/s11899-018-0489-z>.

KIM, Hae Su *et al.* Clinical features and treatment outcomes of blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm: a single-center experience in korea. **The Korean Journal Of Internal Medicine**, [S.L.], v. 32, n. 5, p. 890-899, 1 set. 2017. Korean Association of Internal Medicine. <http://dx.doi.org/10.3904/kjim.2015.406>.

KIM, Jun-Hwan *et al.* Blastic Plasmacytoid Dendritic Cell Neoplasm: analysis of clinicopathological feature and treatment outcome of seven cases. **Annals Of Dermatology**, [S.L.], v. 27, n. 6, p. 727-737, 2015. Korean Dermatological Association and The Korean Society for Investigative Dermatology. <http://dx.doi.org/10.5021/ad.2015.27.6.727>.

KIM, Marie Jeong-Min *et al.* Pediatric Blastic Plasmacytoid Dendritic Cell Neoplasm. **Journal Of Pediatric Hematology/oncology**, [S.L.], v. 39, n. 7, p. 528-537, out. 2017. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health). <http://dx.doi.org/10.1097/mpH.0000000000000964>.

KONG, Sook Hyun *et al.* Blastic Plasmacytoid Dendritic Cell Neoplasm Presenting as Erythematous Nodules with Gallbladder Inv. **Annals Of Dermatology**, [S.L.], v. 29, n. 4, p. 501-503, 2017. Korean Dermatological Association and The Korean Society for Investigative Dermatology. <http://dx.doi.org/10.5021/ad.2017.29.4.501>.

LARIBI, Kamel *et al.* Blastic Plasmacytoid Dendritic Cell Neoplasm: from origin of the cell to targeted therapies. **Biology Of Blood And Marrow Transplantation**, [S.L.], v. 22, n. 8, p. 1357-1367, ago. 2016. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.bbmt.2016.03.022>.

LENCASTRE, André *et al.* Blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, [S.L.], v. 88, n. 61, p. 158-161, dez. 2013. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/abd1806-4841.20132388>.

LENNERT, Karl; REMMELE, Wolfgang. Karyometrische Untersuchungen an Lymphknotenzellen des Menschen. **Acta Haematologica**, [S.L.], v. 19, n. 2, p. 99-113, 1958. S. Karger AG. <http://dx.doi.org/10.1159/000205419>.

LEROUX, D. *et al.* CD4+, CD56+ DC2 acute leukemia is characterized by recurrent clonal chromosomal changes affecting 6 major targets: a study of 21 cases by the groupe francais de cytogenetique hematologique. **Blood**, [S.L.], v. 99, n. 11, p. 4154-4159, 13 maio 2002. American Society of Hematology. <http://dx.doi.org/10.1182/blood.v99.11.4154>.

LEZAMA, Lhara; OHGAMI, Robert S.. Expounding on the essence of epigenetic and genetic abnormalities in blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasms. **Haematologica**, [S.L.], v. 104, n. 4, p. 642-643, 31 mar. 2019. Ferrata Storti Foundation (Haematologica). <http://dx.doi.org/10.3324/haematol.2018.211557>.

LIM, Ming Sheng; LEMMERT, Karla; ENJETI, Anoop. Blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm (BPDCN): a rare entity. **Bmj Case Reports**, [S.L.], p. 1-5, 20 jan. 2016. BMJ. <http://dx.doi.org/10.1136/bcr-2015-214093>.

LOPEZ-MILLAN, Belen *et al.* NG2 antigen is a therapeutic target for MLL-rearranged B-cell acute lymphoblastic leukemia. **Leukemia**, [S.L.], v. 33, n. 7, p. 1557-1569, 11 jan. 2019. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1038/s41375-018-0353-0>.

LUCIONI, Marco *et al.* Twenty-one cases of blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm: focus on biallelic locus 9p21.3 deletion. **Blood**, [S.L.], v. 118, n. 17, p. 4591-4594, 27 out. 2011. American Society of Hematology. <http://dx.doi.org/10.1182/blood-2011-03-337501>.

MARMOUSET, Vincent *et al.* The lenalidomide/bortezomib/dexamethasone regimen for the treatment of blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm. **Hematological Oncology**, [S.L.], v. 37, n. 4, p. 487-489, 4 set. 2019. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1002/hon.2671>.

MARTÍN-MARTÍN, Lourdes *et al.* Blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm frequently shows occult central nervous system involvement at diagnosis and benefits from intrathecal therapy. **Oncotarget**, [S.L.], v. 7, n. 9, p. 10174-10181, 31 jan. 2016. Impact Journals, LLC. <http://dx.doi.org/10.18632/oncotarget.7101>.

MARTÍN-MARTÍN, Lourdes *et al.* Classification and clinical behavior of blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasms according to their maturation-associated immunophenotypic profile. **Oncotarget**, [S.L.], v. 6, n. 22, p. 19204-19216, 25 maio 2015. Impact Journals, LLC. <http://dx.doi.org/10.18632/oncotarget.4146>.

MATSUI, Toshimichi *et al.* CD2 Distinguishes Two Subsets of Human Plasmacytoid Dendritic Cells with Distinct Phenotype and Functions. **The Journal Of Immunology**, [S.L.], v. 182, n. 11, p. 6815-6823, 19 maio 2009. The American Association of Immunologists. <http://dx.doi.org/10.4049/jimmunol.0802008>.

MENEZES, J *et al.* Exome sequencing reveals novel and recurrent mutations with clinical impact in blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm. **Leukemia**, [S.L.], v. 28, n. 4, p. 823-829, 27 set. 2013. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1038/leu.2013.283>.

MITCHELL, Dana; CHINTALA, Sreenivasulu; DEY, Mahua. Plasmacytoid dendritic cell in immunity and cancer. **Journal Of Neuroimmunology**, [S.L.], v. 322, p. 63-73, set. 2018. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jneuroim.2018.06.012>.

MONTERO, Joan *et al.* Blastic Plasmacytoid Dendritic Cell Neoplasm Is Dependent on BCL2 and Sensitive to Venetoclax. **Cancer Discovery**, [S.L.], v. 7, n. 2, p. 156-164, 16 dez. 2016. American Association for Cancer Research (AACR). <http://dx.doi.org/10.1158/2159-8290.cd-16-0999>.

MURTHY, Guru Subramanian Guru; PEMMARAJU, Naveen; ATALLAH, Ehab. Epidemiology and survival of blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm. **Leukemia Research**, [S.L.], v. 73, p. 21-23, out. 2018. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.leukres.2018.08.014>.

NOMBURG, Jason *et al.* Comprehensive metagenomic analysis of blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm. **Blood Advances**, [S.L.], v. 4, n. 6, p. 1006-1011, 17 mar. 2020. American Society of Hematology. <http://dx.doi.org/10.1182/bloodadvances.2019001260>.

ONAI, Nobuyuki *et al.* A Clonogenic Progenitor with Prominent Plasmacytoid Dendritic Cell Developmental Potential. **Immunity**, [S.L.], v. 38, n. 5, p. 943-957, maio 2013. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.immuni.2013.04.006>.

OWCZARCZYK-SACZONEK, Agnieszka *et al.* Clinicopathologic retrospective analysis of blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasms. **Advances In Dermatology And Allergology**, [S.L.], v. 35, n. 2, p. 128-138, 2018. Termedia Sp. z.o.o.. <http://dx.doi.org/10.5114/ada.2017.72269>.

O'KEEFFE, Meredith; MOK, Wai Hong; RADFORD, Kristen J.. Human dendritic cell subsets and function in health and disease. **Cellular And Molecular Life Sciences**, [S.L.], v. 72, n. 22, p. 4309-4325, 5 ago. 2015. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/s00018-015-2005-0>.

OMS. Disponível em <https://gco.iarc.fr>. Acesso em 15/07/2020.

PAGANO, L. *et al.* Blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm with leukemic presentation: an italian multicenter study. **Haematologica**, [S.L.], v. 98, n. 2, p. 239-246, 12 out. 2012. Ferrata Storti Foundation (Haematologica). <http://dx.doi.org/10.3324/haematol.2012.072645>.

PAGANO, Livio *et al.* Blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm: diagnostic criteria and therapeutical approaches. **British Journal Of Haematology**, [S.L.], v. 174, n. 2, p. 188-202, 5 jun. 2016. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/bjh.14146>.

PATENTE, Thiago A. *et al.* Human Dendritic Cells: their heterogeneity and clinical application potential in cancer immunotherapy. **Frontiers In Immunology**, [S.L.], v. 9, p. 1-18, 21 jan. 2019. Frontiers Media SA. <http://dx.doi.org/10.3389/fimmu.2018.03176>.

PEMMARAJU, Naveen *et al.* Tagraxofusp in Blastic Plasmacytoid Dendritic-Cell Neoplasm. **New England Journal Of Medicine**, [S.L.], v. 380, n. 17, p. 1628-1637, 25 abr. 2019. Massachusetts Medical Society. <http://dx.doi.org/10.1056/nejmoa1815105>.

PEMMARAJU, Naveen. Novel Pathways and Potential Therapeutic Strategies for Blastic Plasmacytoid Dendritic Cell Neoplasm (BPDCN): cd123 and beyond. **Current Hematologic Malignancy Reports**, [S.L.], v. 12, n. 6, p. 510-512, 24 out. 2017. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/s11899-017-0425-7>.

PETRELLA, Tony *et al.* Alpha-Interferon Secreting Blastic Plasmacytoid Dendritic Cells Neoplasm. **The American Journal Of Dermatopathology**, [S.L.], v. 34, n. 6, p. 626-631, ago. 2012. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health). <http://dx.doi.org/10.1097/dad.0b013e31824d689c>.

PETRELLA, Tony *et al.* 'Agranular CD4+ CD56+ Hematodermic Neoplasm' (Blastic NK-Cell Lymphoma) Originates From a Population of CD56+ Precursor Cells Related to Plasmacytoid Monocytes. **The American Journal Of Surgical Pathology**, [S.L.],

v. 26, n. 7, p. 852-862, jul. 2002. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health). <http://dx.doi.org/10.1097/00000478-200207000-00003>.

PETROVICI, Karin. Use of NG2 (7.1) in AML as a tumor marker and its association with a poor prognosis. **Cancer Genomics And Proteomics**, [S. L.], v. 7, n. 4, p. 173-180, 2010.

PHILIPPE, Laure *et al.* Bortezomib as a new therapeutic approach for blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm. **Haematologica**, [S.L.], v. 102, n. 11, p. 1861-1868, 10 ago. 2017. Ferrata Storti Foundation (Haematologica). <http://dx.doi.org/10.3324/haematol.2017.169326>.

PILICHOWSKA, Monika E. *et al.* CD4+/CD56+ Hematodermic Neoplasm ("Blastic Natural Killer Cell Lymphoma"). **American Journal Of Clinical Pathology**, [S.L.], v. 128, n. 3, p. 445-453, set. 2007. Oxford University Press (OUP). <http://dx.doi.org/10.1309/w9q5agqyde5lann39>.

POIREL, H el ene A. *et al.* Providing both autologous and allogeneic hematopoietic stem cell transplants (HSCT) may have a stronger impact on the outcome of autologous HSCT in adult patients than activity levels or implementation of JACIE at Belgian transplant centres. **Bone Marrow Transplantation**, [S.L.], v. 54, n. 9, p. 1434-1442, 29 jan. 2019. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1038/s41409-019-0458-8>.

PORET, Eve *et al.* Biological Description of 109 Cases of Blastic Plasmacytoid Dendritic Cell Neoplasm (BPDCN) from the French Network of BPDCN. **Blood**, [S.L.], v. 126, n. 23, p. 3812-3812, 3 dez. 2015. American Society of Hematology. <http://dx.doi.org/10.1182/blood.v126.23.3812.3812>.

RODRIGUES, Patrick Fernandes *et al.* Distinct progenitor lineages contribute to the heterogeneity of plasmacytoid dendritic cells. **Nature Immunology**, [S.L.], v. 19, n. 7, p. 711-722, 20 jun. 2018. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1038/s41590-018-0136-9>.

ROM AO, Cyndi Myrelle da Silva Barros *et al.* Blastic Plasmacytoid Dendritic Cell Neoplasm with Pulmonary Involvement and Atypical Skin Lesion. **American Journal Of Case Reports**, [S.L.], v. 18, p. 692-695, 21 jun. 2017. International Scientific Information, Inc.. <http://dx.doi.org/10.12659/ajcr.903059>.

SAKAMOTO, Kana *et al.* Recurrent 8q24 rearrangement in blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm: association with immunoblastoid cytomorphology, myc expression, and drug response. **Leukemia**, [S.L.], v. 32, n. 12, p. 2590-2603, 23 maio 2018. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1038/s41375-018-0154-5>.

SANTOS, Fernanda Maria; REIS, Marcos Laercio Pontes; GARCIA, Laura Yolanda Chialanza. **Principais temas em hematologia para residência médica**. São Paulo: Medcel, 2006. 279 p.

SAPIENZA, Maria Rosaria *et al.* Blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm: genomics mark epigenetic dysregulation as a primary therapeutic target. **Haematologica**, [S.L.], v. 104, n. 4, p. 729-737, 31 out. 2018. Ferrata Storti Foundation (Haematologica). <http://dx.doi.org/10.3324/haematol.2018.202093>.

SAPIENZA, Maria Rosaria *et al.* Blastic Plasmacytoid Dendritic Cell Neoplasm: state of the art and prospects. **Cancers**, [S.L.], v. 11, n. 5, p. 1-16, 28 abr. 2019. MDPI AG. <http://dx.doi.org/10.3390/cancers11050595>.

SAPIENZA, Maria Rosaria *et al.* Molecular profiling of blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm reveals a unique pattern and sug. **Leukemia**, [S.L.], v. 28, n. 8, p. 1606-1616, 7 fev. 2014. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1038/leu.2014.64>.

SHI, Yang; WANG, Endi. Blastic Plasmacytoid Dendritic Cell Neoplasm: a clinicopathologic review. **Archives Of Pathology & Laboratory Medicine**, [S.L.], v. 138, n. 4, p. 564-569, 1 abr. 2014. Archives of Pathology and Laboratory Medicine. <http://dx.doi.org/10.5858/arpa.2013-0101-rs>.

SOZZANI, Silvano *et al.* Trafficking properties of plasmacytoid dendritic cells in health and disease. **Trends In Immunology**, [S.L.], v. 31, n. 7, p. 270-277, jul. 2010. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.it.2010.05.004>.

SRIVATSAN, Subhashini *et al.* CD2-Associated Protein Regulates Plasmacytoid Dendritic Cell Migration, but Is Dispensable for Their Development and Cytokine Production. **The Journal Of Immunology**, [S.L.], v. 191, n. 12, p. 5933-5940, 11 nov. 2013. The American Association of Immunologists. <http://dx.doi.org/10.4049/jimmunol.1300454>.

SUGIMOTO, Kei-Ji *et al.* Sustained complete remission of a limited-stage blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm followed by a simultaneous combination of low-dose DeVIC therapy and radiation therapy: a case report and review of the literature. **International Journal Of Clinical & Experimental Pathology**, [S. L.], v. 6, n. 11, p. 2603-2608, 15 out. 2013

SUKSWAI, Narittee *et al.* Dual Expression of TCF4 and CD123 Is Highly Sensitive and Specific For Blastic Plasmacytoid Dendritic Cell Neoplasm. **The American Journal Of Surgical Pathology**, [S.L.], v. 43, n. 10, p. 1429-1437, out. 2019. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health). <http://dx.doi.org/10.1097/pas.0000000000001316>.

SULLIVAN, Jill M. *et al.* Treatment of blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm. **Hematology**, [S.L.], v. 2016, n. 1, p. 16-23, 2 dez. 2016. American Society of Hematology. <http://dx.doi.org/10.1182/asheducation-2016.1.16>.

SWERDLOW, Steven H.. **WHO Classification of tumors of haematopoietic and lymphoid tissues**. 4. ed. Lyon: IARC, 2017. 581 p.

SWIECKI, Melissa; COLONNA, Marco. The multifaceted biology of plasmacytoid dendritic cells. **Nature Reviews Immunology**, [S.L.], v. 15, n. 8, p. 471-485, 10 jul. 2015. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1038/nri3865>.

TANG, Zhenya *et al.* Simultaneous deletion of 3'ETV6 and 5'EWSR1 genes in blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm: case report and literature review. **Molecular Cytogenetics**, [S.L.], v. 9, n. 1, p. 1-10, 27 fev. 2016. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1186/s13039-016-0232-1>.

TROTTIER, Amy M; CERQUOZZI, Sonia; OWEN, Carolyn J. Blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm: challenges and future prospects. **Blood And Lymphatic Cancer: Targets and Therapy**, [S.L.], v. 7, p. 85-93, dez. 2017. Informa UK Limited. <http://dx.doi.org/10.2147/blctt.s132060>.

TSAGARAKIS, Nikolaos J. *et al.* Acute lymphoplasmacytoid dendritic cell (DC2) leukemia: results from the hellenic dendritic cell leukemia study group. **Leukemia Research**, [S.L.], v. 34, n. 4, p. 438-446, abr. 2010. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.leukres.2009.09.006>.

TZANKOV, Alexandar *et al.* Plasmacytoid dendritic cell proliferations and neoplasms involving the bone marrow. **Annals Of Hematology**, [S.L.], v. 96, n. 5, p. 765-777, 12 fev. 2017. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/s00277-017-2947-4>.

VARDIMAN, James W. *et al.* The 2008 revision of the World Health Organization (WHO) classification of myeloid neoplasms and acute leukemia: rationale and important changes. **Blood**, [S.L.], v. 114, n. 5, p. 937-951, 30 jul. 2009. American Society of Hematology. <http://dx.doi.org/10.1182/blood-2009-03-209262>.

VENUGOPAL, Sangeetha *et al.* Blastic Plasmacytoid Dendritic Cell Neoplasm—Current Insights. **Clinical Lymphoma Myeloma And Leukemia**, [S.L.], v. 19, n. 9, p. 545-554, set. 2019. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.clml.2019.06.002>.

WANG, Shunan *et al.* Blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm: update on therapy especially novel agents. **Annals Of Hematology**, [S.L.], v. 97, n. 4, p. 563-572, 17 fev. 2018. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/s00277-018-3259-z>.

WANG, Wei *et al.* Immunophenotypic characterization of reactive and neoplastic plasmacytoid dendritic cells permits es. **Haematologica**, [S.L.], p. 1-24, 2 abr. 2020. Ferrata Storti Foundation (Haematologica). <http://dx.doi.org/10.3324/haematol.2020.247569>.

WEINBERG, Olga K. *et al.* Diagnostic work-up of acute myeloid leukemia. **American Journal Of Hematology**, [S.L.], v. 92, n. 3, p. 317-321, 3 fev. 2017. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1002/ajh.24648>.

WILSON, Carla S.; MEDEIROS, L. Jeffrey. Extramedullary Manifestations of Myeloid Neoplasms. **American Journal Of Clinical Pathology**, [S.L.], v. 144, n. 2, p. 219-239, ago. 2015. Oxford University Press (OUP). <http://dx.doi.org/10.1309/ajcpo58ywibubesx>.

YANG, Chunli *et al.* Clinical efficacy of bortezomib and lenalidomide in blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm. **Annals Of Hematology**, [S.L.], v. 98, n. 6, p.

1525-1527, 29 jan. 2019. Springer Science and Business Media
LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/s00277-019-03623-z>.

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DA EMENDA

Título da Pesquisa: Investigação e análise dos pacientes com diagnóstico de doenças onco-hematológicas no Hospital Universitário Professor Polydoro Ernani de São Thiago, da Universidade Federal de Santa Catarina (HU/UFSC).

Pesquisador: Giovanna Steffenello Durigon

Área Temática:

Versão: 3

CAAE: 61598816.7.0000.0121

Instituição Proponente: Universidade Federal de Santa Catarina

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 2.376.974

Apresentação do Projeto:

Projeto de pesquisa de Giovanna Steffenello Durigon e colaboradores, que pretendem investigar e analisar os casos onco-hematológicos atendidos no Hospital Universitário Professor Polydoro Ernani de São Thiago, da Universidade Federal de Santa Catarina (HU/UFSC), para demonstrar o perfil dos pacientes. A metodologia constará de um estudo observacional, retrospectivo e/ou prospectivo, de caráter qualitativo e/ou quantitativo, por meio de análise de prontuários, análise clínica e laboratorial do paciente. Serão incluídos pacientes atendidos no HU/UFSC e aqueles com presença de doenças onco-hematológicas. Estão previstos 500 participantes.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário: Investigar e analisar os casos onco-hematológicos atendidos no Hospital Universitário Professor Polydoro Ernani de São Thiago, da Universidade Federal de Santa Catarina (HU/UFSC), para demonstrar o perfil dos pacientes.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Muito adequada. Os pesquisadores informam que haverá o risco de possíveis constrangimentos ao paciente e sobre a remota, involuntária e não intencional quebra de sigilo, que será tratada nos termos da lei.

Endereço: Universidade Federal de Santa Catarina, Prédio Reitoria II, R: Desembargador Vitor Lima, nº 222, sala 401

Bairro: Trindade

CEP: 88.040-400

UF: SC

Município: FLORIANOPOLIS

Telefone: (48)3721-6094

E-mail: cep.propesq@contato.ufsc.br

Continuação do Parecer: 2.376.974

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Sem considerações adicionais.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

A folha de rosto vem assinada pela pesquisadora responsável e pela chefe do serviço de hematologia do HU. É apresentada uma declaração de anuência do diretor geral do HU informando que tomou conhecimento da pesquisa e que cumprirá as exigências da res. 466/12 e complementares. É apresentado o questionário que será aplicado aos participantes. O cronograma prevê que a coleta de dados ocorrerá entre fevereiro de 2017 e fevereiro de 2027, esclarecendo que somente começará a coleta de dados após a aprovação pelo CEP SH. O orçamento informa custos de R\$ 50,00, com financiamento próprio. O TCLE está muito bem redigido e atende essencialmente a todas as exigências da res. 466/12.

Recomendações:

Sem recomendações adicionais.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Trata a presente tramitação de emenda comunicando a adição "de mais participantes para desenvolvimento do trabalho", que este comitê interpretou como inclusão de pesquisadores, uma vez que não houve alteração no número de participantes a serem abordados pela pesquisa no formulário da PB.

Considerações Finais a critério do CEP:

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_100844_5_E1.pdf	03/10/2017 12:23:10		Aceito
Outros	resposta_as_pendencias_pdf.pdf	07/08/2017 12:35:52	Giovanna Steffenello Durigon	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	tcle_projeto_hemato_pdf.pdf	04/01/2017 21:33:44	Giovanna Steffenello Durigon	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	projeto_hemato_pdf.pdf	04/01/2017 21:33:26	Giovanna Steffenello Durigon	Aceito
Declaração de Instituição e	declaracaoinstituicao.pdf	01/11/2016 08:26:35	Giovanna Steffenello Durigon	Aceito

Endereço: Universidade Federal de Santa Catarina, Prédio Reitoria II, R: Desembargador Vitor Lima, nº 222, sala 401
Bairro: Trindade **CEP:** 88.040-400
UF: SC **Município:** FLORIANOPOLIS
Telefone: (48)3721-6094 **E-mail:** cep.propesq@contato.ufsc.br

Continuação do Parecer: 2.376.974

Infraestrutura	declaracaoinstituicao.pdf	01/11/2016 08:26:35	Giovanna Steffenello Durigon	Aceito
Folha de Rosto	folhaderosto.pdf	01/11/2016 08:25:42	Giovanna Steffenello Durigon	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

FLORIANOPOLIS, 11 de Novembro de 2017

Assinado por:
Ylmar Correa Neto
(Coordenador)

Endereço: Universidade Federal de Santa Catarina, Prédio Reitoria II, R: Desembargador Vitor Lima, nº 222, sala 401

Bairro: Trindade

CEP: 88.040-400

UF: SC

Município: FLORIANOPOLIS

Telefone: (48)3721-6094

E-mail: cep.propesq@contato.ufsc.br