



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
RESIDÊNCIA MULTIPROFISSIONAL

LARISSA BONFIGLIO DE AZEVEDO

**Diagnóstico de Sarcoma Mieloide com Fusão do gene CBFβ-MYH11 da inv(16) em
Líquido Pleural: Um Relato de Caso**

FLORIANÓPOLIS

2021

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA

LARISSA BONFIGLIO DE AZEVEDO

**Diagnóstico de Sarcoma Mieloide com Fusão do gene CFBF-MYH11 da inv(16) em
Líquido Pleural: Um Relato de Caso**

Artigo apresentado na disciplina TCR na
Residência Multiprofissional da Universidade
Federal de Santa Catarina como requisito
para defesa. Orientadora: Prof^ª Dr^ª Maria
Claudia Santos da Silva

FLORIANÓPOLIS

2021

Diagnóstico de Sarcoma Mielóide com Fusão do gene CFBF-MYH11 da inv(16) em Líquido Pleural: Um Relato de Caso

Larissa Bonfiglio de Azevedo¹, Íris Mattos Santos-Pirath², Chandra Chiappin Cardoso^{2,3}, Camila Mattiolo², Giovanna Steffenello-Durigon², Maria Cláudia Santos-Silva^{1,3,4*}

¹*Residência Multiprofissional em Saúde, ²Hospital Universitário São Thiago de Polidoro da Universidade Federal de Santa Catarina/EBSERH, Florianópolis, SC, Brasil.*

²*Hospital Universitário São Thiago de Polidoro da Universidade Federal de Santa Catarina/EBSERH, Florianópolis, SC, Brazil.*

³*Programa de Pós-graduação em Farmácia, Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, SC, Brasil.*

⁴*Departamento de Análises Clínicas, Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, SC, Brasil.*

Corresponding Author:

Maria Cláudia Santos da Silva

Universidade Federal de Santa Catarina Florianópolis, SC, Brazil.

R. Profa. Maria Flora Pausewang, s/n - Trindade, 88036-800, Florianópolis, SC, Brazil.

E-mail address: maria.claudia.silva@ufsc.br

RESUMO: Objetivo: Este relato teve como objetivo apresentar um caso clínico raro de um paciente do sexo masculino diagnosticado com sarcoma mielóide com fusão do gene CFBF-MYH11 da (inv 16) pelo líquido pleural. **Apresentação do caso:** As análises imuno-histoquímicas da biópsia de apêndice cecal e epíplon e as imunofenotípicas do líquido pleural do paciente, mostraram a presença de células neoplásicas com fenótipo sugestivo de leucemia mielóide aguda/sarcoma mielóide, e a RT-PCR do líquido pleural mostrou a presença do gene de fusão CFBF-MYH11 da inv 16. **Discussão:** O Sarcoma mielóide granulocítico é uma doença neoplásica rara que se desenvolve mais comumente em tecidos moles, ossos, peritônio, linfonodos e sistema gastrointestinal. Nesses sítios anatômicos há uma proliferação de células imaturas da linhagem mielóide. O diagnóstico é realizado pelas análises imunocitoquímicas, imuno-histoquímicas e/ou imunofenotípicas. O imunofenótipo observado pela imuno-histoquímica da biópsia do apêndice cecal e epíplon e imunofenotipagem do líquido pleural foram importantes para o diagnóstico de sarcoma mielóide e estão de acordo com o que foi relatado na literatura para o diagnóstico dessa doença. **Conclusão:** A análise conjunta das amostras biológicas pela imuno-histoquímica e imunofenotipagem

foi fundamental para o diagnóstico correto do paciente, e, portanto, para a decisão terapêutica mais adequada para essa doença.

PALAVRAS-CHAVE: sarcoma mielóide; líquido pleural; CFBF-MYH11; inv 16

1. INTRODUÇÃO

O sarcoma mielóide (SM) ou sarcoma granulocítico (SG) é uma condição rara de neoplasia, definida como uma proliferação extramedular de células imaturas da linhagem mielóide, com ou sem maturação (ALMOND et al., 2017). Essa doença pode se manifestar de forma isolada em 8-20% dos pacientes submetidos a transplante alogênico de células-tronco (SWERDLOW et al., 2017), ou acometer pacientes com histórico de recidiva de leucemia mielóide aguda (LMA), na leucemia mielóide crônica (LMC) e em outras neoplasias mieloproliferativas (NMP) (SHAHIN; RAVANDI, 2020).

O SM pode ocorrer em qualquer idade e em qualquer parte do corpo, sendo mais comum em tecidos moles, ossos, peritônio, linfonodos e sistema gastrointestinal. Em menos de 10% dos casos pode estar presente em múltiplos sítios anatômicos (SWERDLOW et al., 2017; CAMPIDELLI et al., 2009). Entre adultos a incidência é de apenas 2/1.000.000, e existe uma leve predominância no sexo masculino em relação ao sexo feminino (1:2) (SWERDLOW et al., 2017; ALMOND et al., 2017; YILMAZ et al., 2013).

O SM pode estar associado a várias anormalidades genéticas, entre elas a mais comum é a t(8;21)(q22; q22). Embora menos comum, também pode estar associado com a inv(16)(p13;q22), a qual está presente principalmente nos casos onde há envolvimento do trato gastrointestinal (TGI). Casos de SM relatados na literatura mostram a associação entre a presença da fusão CFBF-MYH11 e o acometimento dos sítios abdominais (DALLAND et al., 2020). Em 2011, um relato de caso clínico mostrou a associação da fusão CFBF-MYH11 com a inv(16)(p13;q22) em um paciente com SM no intestino delgado, omento maior e peritônio (ÁLVAREZ et al., 2011).

O derrame pleural maligno no SM é incomum, apenas casos isolados foram descritos na literatura. Em 2004, foi publicado um relato de caso clínico de SM em que houve um envolvimento do líquido pleural e este pode ser analisado por citometria de fluxo, a qual mostrou uma população de aproximadamente 90% de blastos (DETRICK; ROBERTSON; MORRIS, 2004).

Devido a raridade dessa condição, o objetivo deste relato é apresentar um caso sobre um paciente com diagnóstico de SM com presença do gene de fusão CFBF-MYH11 da (inv 16) no líquido pleural.

2. RELATO DE CASO

Paciente do sexo masculino, 36 anos, procurou atendimento médico em Itajaí (Santa Catarina, Brasil) com queixas de diarreia, dor pélvica pós-miccional, dor e pressão abdominal. Para investigação, foi realizado uma ressonância magnética de

abdômen e apendicectomia. Também foi realizado biópsia de epíplon e do produto da apendicectomia, e, o resultado sugeriu neoplasia maligna de células pequenas infiltrando o tecido adiposo. Desde a cirurgia, a clínica do paciente evoluiu com distensão abdominal, ascite e perda de 11kg. Devido a esses sintomas o paciente procurou assistência na emergência do Hospital Universitário da Universidade Federal de Santa Catarina/EBSERH (HU-UFSC/EBSERH). No HU-UFSC/EBSERH, o paciente foi submetido a uma inspeção cavitária, na qual foi evidenciado espessamento de omento e peritônio envolvendo mesentéricas, o que sugeriu neoplasia/carcinomatose peritoneal. Nessa cirurgia foi realizado apendicectomia e biópsia de omento, e os resultados mostraram infiltração difusa por células monocíticas/histiocíticas de aspecto imaturo, que sugeriu sarcoma mielóide com diferenciação mielomonocítica ou histiocitose não-Langerhans. A tomografia realizada mostrou espessamento do mesentério com linfonodos mesentéricos, derrame pleural e ascite. Para investigação clínica foi solicitado uma imunofenotipagem do aspirado de medula óssea, sangue periférico e líquido, no entanto não foram detectadas células neoplásicas nessas amostras biológicas. Na análise morfológica e imuno-histoquímica da biópsia de medula óssea não foram observadas células mielóides neoplásicas. Entretanto, na biópsia de apêndice cecal e epíplon foram detectadas células neoplásicas com fenótipo sugestivo de LMA/SM (CD117, CD123, CD33, CD34, CD68 e MPO positivos). Na análise morfológica do líquido ascítico foram observadas células com características neoplásicas, cujo fenótipo (CD33 e CD34 positivos) e a presença de células mesoteliais (calretinina positivo), analisadas pela imuno-histoquímica, sugeriram hiperplasia mesotelial e derrame pleural leucêmico.

Os exames bioquímicos realizados em sangue periférico mostraram lactato desidrogenase (LDH) 243 U/l, proteína C reativa 8.80 mg/l, creatinina 0,82 mg/dl e ácido úrico 4,0 mg/dl.

Posteriormente, foi realizado a paracentese do líquido pleural, no qual a citologia apresentou 11.030 células/mm³ e na análise morfológica foram observadas 37% de células de tamanho aumentado, alta relação núcleo/citoplasma, núcleo com contorno irregular e alguns com nucléolo, citoplasma com basofilia moderada a intensa e às vezes vacuolizado e presença frequente de projeções citoplasmáticas. A imunofenotipagem do líquido pleural mostrou a presença de 55,1 % de blastos (CD45+, CD34-/+) comprometidos com a linhagem mielóide (CD38+, MPO+, CD117+, HLA-DR+, CD33+, CD13+, CD15+) e 25,0% de células da série monocítica, dessas células, 40,0% eram imaturas e apresentaram o seguinte fenótipo: CD300e negativo, CD14-/+ e CD117-/+ . A pesquisa de alterações genéticas no líquido pleural por RT-PCR *nested* mostrou a presença de banda compatível com a fusão CBF3-MYH11 da (inv 16). A análise bioquímica do líquido pleural mostrou LDH 797 U/l.

Baseado no diagnóstico clínico e laboratorial, a decisão terapêutica foi pelo mesmo protocolo utilizado para LMA, o qual inicia com a terapia de indução (protocolo 7” + 3”) com três dias de daunorrubicina e sete dias de citarabina. Nos três meses seguintes foi realizada a terapia de consolidação que compreendeu a administração do quimioterápico citarabina em doses mais altas.

3. DISCUSSÃO

O sarcoma mielóide, apesar dos avanços tecnológicos, tem sido uma doença diagnosticada incorretamente em 25-45% dos casos. Apesar de estar listado como uma entidade distinta na classificação da Organização Mundial da Saúde (OMS), o sarcoma mielóide sem evidência de envolvimento medular deve ser amplamente investigado para ser classificado em um subtipo de LMA (ARBER et al., 2016). O SM com componente monocítico é um caso ainda mais difícil de fazer o diagnóstico diferencial, para isso, existem técnicas como imuno-histoquímica, citometria de fluxo, hibridização por fluorescência *in situ* (FISH), citogenética e estudos moleculares que se tornam essenciais para o diagnóstico (SHAHIN; RAVANDI, 2020).

O diagnóstico do SM é realizado por análises imunocitoquímicas, imuno-histoquímicas e/ou imunofenotípicas, tais técnicas permitem que a amostra celular do material biológico seja diferenciada de outras proliferações blásticas que podem ocorrer na LMA, ou em conjunto com as transformações agudas da síndrome mielodisplásica (SMD) e das neoplasias mieloproliferativas, assim como em casos de hematopoiese extramedular após administração de fatores de crescimento. No SM, a análise imunofenotípica por citometria de fluxo mostra a expressão dos seguintes marcadores CD33, CD13, KIT (CD117) e MPO, os quais são fenótipos característicos de células mielóides. Na imuno-histoquímica o perfil mielóide não é diferente, as células mielóides imaturas expressam CD33, CD34, CD68 (KP1, mas não PGM1) e KIT. A variante monoblástica expressa CD68/PGM1 e CD163, enquanto que o CD34 e a MPO são frequentemente negativos. Além disso, os marcadores como CD14 e KLF4 também estão presentes (SWERDLOW et al., 2017; DALLAND et al., 2020).

No caso relatado neste estudo, o imunofenótipo observado pela imuno-histoquímica da biópsia do apêndice cecal e epíplon e imunofenotipagem do líquido pleural foram importantes para o diagnóstico de SM e estão de acordo com o que foi relatado na literatura (SWERDLOW et al., 2017). Na avaliação das alterações genéticas do líquido pleural desse paciente, foi detectado por RT-PCR *nested* a presença do gene de fusão CFBF-MYH11 da inv 16. Essa inversão do cromossomo 16 envolvendo a fusão do gene CFBF, presente na região 16q22, com o gene MYH11, na região 16p13, resulta na formação de uma proteína quimérica que inibe a diferenciação de células hematopoéticas (KUNDU; LIU, 2001). Segundo Swerdlow et al., pacientes adultos com mutações no KIT possuem um maior risco de recidiva e pior sobrevida; mesmo assim as implicações prognósticas da mutação do KIT na LMA com inv (16) ou t (16; 16) não demonstraram ser tão significativas quanto na LMA com t (8;21). Um estudo de Schwind et al. sugeriu que apenas a ocorrência de mutações no KIT afeta o resultado clínico, mas não o tipo de transcrição da fusão.

Em um estudo retrospectivo de 345 pacientes com sarcoma mielóide sem LMA associada, observou-se uma taxa de sobrevida de três anos. No entanto, foi observado que essa taxa varia de acordo com o sítio anatômico da doença e com o contexto em que ela se desenvolve (SMD e NMP associadas). Em razão da raridade dessa doença, existem poucas informações sobre prognóstico na literatura. Dessa forma, é importante que se realizem mais estudos para obter mais conhecimento a respeito desse assunto (SHAHIN; RAVANDI, 2020).

O tratamento recomendado para o sarcoma mielóide isolado é o mesmo que o da LMA. Alguns estudos mostram que a quimioterapia padrão, seguida de transplante de células-tronco hematopoéticas tem resultados semelhantes aos da terapia da LMA (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2014). O tratamento com terapia de consolidação (por exemplo, citarabina em altas doses) está associado a uma alta taxa de remissão e sobrevida global favorável em pacientes com LMA com inv 16 (SWERDLOW et al., 2017).

De acordo com Swerdlow et al., 2017, os pacientes que recebem transplante alogênico ou autólogo de medula óssea apresentam maior probabilidade de sobrevivência ou maior tempo de cura. Em 2008, um estudo realizado por Chevallier et al. mostrou uma taxa de 47% de sobrevida global em 5 anos entre 51 pacientes com sarcoma mielóide tratados com transplante alogênico de medula óssea. Até o momento, o paciente aqui relatado está em quimioterapia, segue bem, com boa resposta ao tratamento e ainda não tem previsão para transplante de medula óssea.

4. CONCLUSÃO

Neste relato, foi descrito um caso raro de SM com a fusão CFBF-MYH11 da inv 16 diagnosticado no líquido pleural. Devido à existência de outras proliferações células imaturas de origem mielóide, as quais podem ocorrer na LMA, ou em transformações das síndromes mielodisplásicas e das neoplasias mieloproliferativas em LMA, é imprescindível a análise conjunta das metodologias imunocitoquímicas, imunohistoquímicas e imunofenotípicas para o diagnóstico diferencial entre essas neoplasias. A ausência de células neoplásicas na medula óssea e a presença de células imaturas comprometidas com a linhagem mielóide na biópsia de apêndice cecal e epíplon e no líquido pleural definiram o diagnóstico de SM. A presença da alteração genética da inv 16 com fusão CFBF-MYH11, geralmente, mostra que há diferenciação monocítica, e por isso a importância da investigação dessa alteração genética.

Conflitos de Interesse

Os autores declararam ausência de conflitos de interesse.

Aprovação do Comitê de Ética

O Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Santa Catarina aprovou este estudo (CASE: 61598816.7.0000.0121).

5. REFERÊNCIAS

ALMOND, L. M. et al. Myeloid Sarcoma: Presentation, Diagnosis, and Treatment. **Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia**, v. 17, n. 5, p. 263–267, 2017.

ÁLVAREZ, P. et al. Granulocytic sarcoma of the small bowel, greater omentum and peritoneum associated with a CBF/MYH11 fusion and inv(16) (p13q22): A case report. **International Archives of Medicine**, v. 4, n. 1, p. 2–6, 2011.

ARBER, D. A. et al. The 2016 revision to the World Health Organization (WHO) classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. **Blood**, v. 127, n. 20, p. 2391-2405, 2016.

CAMPIDELLI, C. et al. Myeloid sarcoma: Extramedullary manifestation of myeloid disorders. **American Journal of Clinical Pathology**, v. 132, n. 3, p. 426–437, 2009.

CHEVALLIER, P. et al. Allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation for myeloid sarcoma: A retrospective study from the SFGM-TC. **Journal of Clinical Oncology**, v. 26, n. 30, p. 4940–4943, 2008.

DALLAND, J. C. et al. Myeloid Sarcoma with CBFB-MYH11 Fusion (inv(16) or t(16;16)) Prevails in the Abdomen. **American Journal of Clinical Pathology**, v. 153, n. 3, p. 333–341, 2020.

DETTRICK, A. J.; ROBERTSON, T.; MORRIS, K. L. Diagnosis of granulocytic sarcoma on pleural effusion cytology: Report of a case. **Diagnostic Cytopathology**, v. 31, n. 2, p. 126–128, 2004.

KUNDU, M.; LIU, P. P. Function of the inv(16) fusion gene CBFB-MYH11. **Current Opinion in Hematology**, v. 8, n. 4, p. 201–205, 2001.

MANOLA, K. N. Cytogenetics of pediatric acute myeloid leukemia. **European Journal of Haematology**, v. 83, n. 5, p. 391–405, 2009.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas em oncologia. **Ministério Da Saúde**, v. 1, p. 356, 2014.

SCHWIND, S. et al. Inv(16)/t(16;16) acute myeloid leukemia with non-type A CBFβ-MYH11 fusions associate with distinct clinical and genetic features and lack KIT mutations. **Blood**, v. 121, n. 2, p. 385–391, 2013.

SHAHIN, O. A.; RAVANDI, F. Myeloid sarcoma. **Current Opinion in Hematology**, v. 27, n. 2, p. 88–94, 2020.

SWERDLOW, H. S. et al. **WHO Classification of tumors of Haematopoietic and Lymphoid Tissues**. 4th. ed. [s.l: s.n.].

YILMAZ, A. F. et al. Granulocytic sarcoma: a systematic review. **American journal of blood research**, v. 3, n. 4, p. 265–26570, 2013.

