

LUIZ FERNANDO SELLA

**LEUCEMIA AGUDA DE CÉLULAS DENDRÍTICAS
LINFOPLASMOCITÓIDES: RELATO DE CASO E REVISÃO
DA LITERATURA**

**Trabalho apresentado à Universidade Federal
de Santa Catarina, para a conclusão do Curso
de Graduação em Medicina.**

Florianópolis

Universidade Federal de Santa Catarina

2006

LUIZ FERNANDO SELLA

**LEUCEMIA AGUDA DE CÉLULAS DENDRÍTICAS
LINFOPLASMOCITÓIDES: RELATO DE CASO E REVISÃO
DA LITERATURA**

**Trabalho apresentado à Universidade Federal
de Santa Catarina, para a conclusão do Curso
de Graduação em Medicina.**

Presidente do Colegiado: Prof. Dr. Maurício José Lopes Pereima

Orientador: Profa. Dra. Ana Paula Ferreira Freund Winneschhofer

Co-orientador: Profa. Dra. Sahlua Miguel Volc

Florianópolis

Universidade Federal de Santa Catarina

2006

AGRADECIMENTOS

Aos meus pais, Adalberto Sella e Laurie Magnani Sella, pelas tantas coisas que só o amor compreende. Obrigado pelo apoio incondicional, incentivo, paciência e compreensão para com este filho tresloucado e cheio de sonhos.

À minha irmã, Ana Paula Sella, sinônimo de amizade, amor, confiança e união. Obrigado pelos seus atos simples e grandiosos que tanto me ensinam.

À Dra. Ana Paula Ferreira Freund Winneschhofer, pela atenção, dedicação e entusiasmo no decorrer deste trabalho. Obrigado por despertar em mim o sentimento de compaixão pelo paciente. Que o seu amor pelos pequenos guerreiros da Oncologia Pediátrica sirva de exemplo a todos os profissionais da área da saúde.

À Dra. Sahlua Miguel Volc, por me mostrar a importância da luta pelos ideais e por me ensinar a não recuar quando surgirem pedras no caminho.

À Dra. Joanita Ângela Gonzaga Del Moral, exemplo de profissional a ser seguido, por ter despertado em mim o interesse pela Hematologia/Oncologia.

À Dra. Silvia I.A.C. de Pires Ferreira, por me ajudar a desvendar as nuances da imunofenotipagem por citometria de fluxo.

Aos meus verdadeiros amigos, pelos bons tempos que certamente sentirei falta e por tornarem mais amenos e divertidos os pequenos e grandes obstáculos desta jornada.

À equipe do Ambulatório de Oncologia Pediátrica do Hospital Infantil Joana de Gusmão, pelo apoio e acolhimento.

RESUMO

As malignidades CD4⁺ CD56⁺ são neoplasias hematopoiéticas raras, recentemente ligadas às células dendríticas linfoplasmocitóides (pDC). Os poucos casos descritos, maioria em adultos e idosos, tipicamente apresentam-se com lesões cutâneas, seguidas de disseminação tumoral dentro de poucos meses, com curso geralmente agressivo e evolução ao óbito, apesar da abordagem com protocolos terapêuticos diferentes que utilizam quimioterapia e/ou radioterapia. Estudos citológicos geralmente mostram células com aparência blástica e reações citoquímicas negativas para mieloperoxidase e esterases. Alterações cromossomiais recorrentes envolvendo diversos cromossomos são descritas. O diagnóstico é baseado principalmente no perfil imunofenotípico das células, isto é, CD4⁺ CD56⁺ CD3⁻ CD13⁻ CD33⁻ CD19⁻. Análises complementares para averiguar a expressão de marcadores pDC-específicos mostram células HLA-DR⁺ CD123^{high} CD45RA⁺ BDCA-2⁺ BDCA-4⁺.

A evolução é rapidamente fatal na ausência de quimioterapia. São observadas altas taxas de remissão e de recidiva. A maioria dos pacientes têm recidiva em menos de dois anos, principalmente na medula óssea, pele e Sistema Nervoso Central.

Este estudo apresenta as características clínico-biológicas de um paciente de 12 anos de idade que iniciou com astenia, petéquias, esplenomegalia, linfadenopatia e infiltração da medula óssea e sangue periférico por células malignas, tendo sido diagnosticado com Leucemia Aguda de Células Dendríticas Linfoplasmocitóides. O paciente atingiu remissão clínica completa após indução de remissão com protocolo quimioterápico orientado à Leucemia Mielóide Aguda (LMA), mas recidivou ainda no primeiro ano após o diagnóstico. Apesar de cuidados intensivos e antibioticoterapia de amplo espectro, o paciente evoluiu ao óbito por choque séptico após nova quimioterapia de indução, 15 meses após o diagnóstico.

ABSTRACT

CD4+ CD56+ lineage negative malignancies are rare hematopoietic neoplasms, which were recently shown to correspond to the so-called type 2 dendritic cell (DC2) or plasmacytoid dendritic cells. The few cases described, mostly adults and elderly, typically present with cutaneous lesions, followed by disseminated tumor localizations within a few months, with a generally very aggressive course and fatal outcome, despite the different therapeutic approaches employing chemotherapy and/or radiotherapy. Cytologic studies usually show tumor cells with a blastic appearance and negative cytochemistry reactions for both myeloperoxidase and esterases. Recurrent chromosomal aberrations involving several chromosomes are described. The diagnosis is primarily based on a characteristic immunophenotypic profile i.e. CD4+ CD56+ CD3- CD13- CD33- CD19-. Complementary analyses assessing the expression of more specific DC2-related markers show cells to be HLA-DR+ CD123^{high} CD45RA+ BDCA-2+ BDCA-4+.

The prognosis is rapidly fatal in the absence of chemotherapy. Both high remission and high relapse rates are observed. Most patients relapse in less than 2 years, mainly in the bone marrow, skin or Central Nervous System.

This study presents the biologic and clinical features of a 12-year-old boy that presented with fatigue, petechiae, splenomegaly, lymphadenopathy and both bone marrow and peripheral blood infiltration by malignant cells, and that was diagnosed with Acute Leukemia of Plasmacytoid Dendritic Cells. The patient achieved complete remission after treatment with AML-oriented chemotherapy, but relapsed within the first year of the diagnosis. Despite intensive care treatment and broad-spectrum antibiotics, the patient died of septic shock following new induction chemotherapy, 15 months after the diagnosis.

LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1 – OS ASPECTOS INCOMUNS DAS CÉLULAS DENDRÍTICAS.....	6
FIGURA 2 – APARÊNCIA CLÍNICA DE LESÕES CUTÂNEAS EM DOIS PACIENTES....	13
FIGURA 3 – NOVO MODELO DE HEMATOPOIESE PROPOSTO APÓS ACHADOS DO ENSAIO MLP (ADAPTADO).....	23

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

Ag	Antígeno
APC	Célula apresentadora de antígeno
CD	<i>Cluster of differentiation</i>
DC	Célula Dendrítica
DRM	Doença residual mínima
FA	Fosfatase Alcalina
GM-CSF	Fator estimulador de colônia de granulócito-monócito
HLA	<i>Human Leukocyte Antigen</i>
IL	Interleucina
LCR	Líquido Céfalo-Raquidiano
LDH	Lactato desidrogenase
MHC	<i>Major Histocompatibility Complex</i>
MoAb	Anticorpo monoclonal
MPO	Mieloperoxidase
NK	<i>Natural Killer</i>
PAS	Ácido Periódico de Schiff
PCN	Pesquisa de Células Neoplásicas
PCR	Reação em cadeia da polimerase
pDC	Célula Dendrítica Linfoplasmocitóide
RDW	<i>Red Cell Distribution Width</i>
RNM	Ressonância Nuclear Magnética
SaO ₂	Saturação de O ₂
SNC	Sistema Nervoso Central
TNF- α	Fator de necrose tumoral-alfa
U/l	Unidade/litro
VHS	Velocidade de Hemossedimentação
α -INF	alfa-Interferon

SUMÁRIO

FALSA FOLHA DE ROSTO.....	i
FOLHA DE ROSTO.....	ii
AGRADECIMENTOS.....	iii
RESUMO.....	iv
<i>ABSTRACT</i>	v
LISTA DE FIGURAS.....	vi
LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS.....	vii
SUMÁRIO.....	viii
1. INTRODUÇÃO.....	1
2. OBJETIVO.....	4
3. REVISÃO DA LITERATURA.....	5
4. RELATO DE CASO.....	18
5. DISCUSSÃO.....	21
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	26
NORMAS ADOTADAS.....	31
ANEXOS.....	32
APÊNDICE.....	48

1. INTRODUÇÃO

O termo *célula dendrítica* (DC) define um grupo diverso e multifuncional de células que servem como sentinelas, adjuvantes ou controladoras de muitas funções imunológicas. Estas células desempenham um papel importante na imunidade inata e adquirida em resposta a um patógeno invasor. ¹

As células dendríticas possuem receptores para substâncias encontradas no ambiente, estando aptas a responder rapidamente ao microorganismo agressor. Nessa resposta, elas desempenham um papel importante na ativação de mecanismos efetores da resposta inata, responsáveis pela primeira linha de defesa contra infecções. Além disso, essas células operam como células apresentadoras de antígeno (APC) altamente eficazes, capazes de induzir proliferação de células T (ativação) ou inibir a ativação (anergia), em resposta ao reconhecimento de peptídeos apresentados como antígenos pelo complexo de histocompatibilidade principal (MHC) das células dendríticas. Da mesma maneira, ajudam a regular as respostas aos antígenos do sistema de imunidade adquirida, que envolve linfócitos T e B. ¹

Segundo Sathaporn e Eremin ², as células dendríticas não pertencem a um único tipo celular, mas a um grupo heterogêneo de células que têm origem comum na linhagem hematopoiética e que se diferenciam a partir de *stem cells* CD34+ presentes na medula óssea e sangue periférico. Apresentam morfologia distinta, com inúmeros finos prolongamentos celulares, ou “dendritos”, que aumentam a superfície de contato para a busca de linfócitos T antígeno-específicos.

No entanto, todas as informações pertinentes às DC são bastante recentes, devido à complexidade de seu estado morfofuncional, às dificuldades em estabelecer seu fenótipo, sua origem e sua verdadeira função no desenvolvimento da imunidade.

Por esse papel no controle da resposta imunológica, tem surgido, nos últimos anos, grande interesse no estudo das células dendríticas, visando utilizá-las amplamente como ferramentas terapêuticas, com aplicação em: 1) indução de auto-tolerância em doenças auto-imunes e transplante alogênico, 2) protocolos de vacinação anti-tumoral e 3) modulação da resposta imune em relação a vírus (como o HIV-1) e outros microorganismos. ³

Porém, recentemente, estas células começaram a ser relacionadas a malignidades de difícil diagnóstico, comportamento agressivo e resposta terapêutica desfavorável, que se apresentavam tanto na forma de tumores sólidos como de leucemias. Vários autores, ao longo de anos, buscaram caracterizar esta entidade neoplásica maligna, derivada da linhagem hematopoiética e definida pelos marcadores CD4+ CD56+, a qual não se encaixava em nenhum sistema de classificação tumoral, sendo erroneamente relacionada às neoplasias NK (*Natural Killer*) pela positividade ao CD56.

Em 2001, Chaperot *et al*⁴ demonstraram que estas malignidades eram derivadas de células dendríticas linfoplasmocitóides normais, ou seja, uma subpopulação de células dendríticas com morfologia semelhante a plasmócitos, que expressavam os marcadores CD4+ HLA-DR+ e níveis elevados de CD123+, na ausência de marcadores de linhagem (CD3-, CD19-, CD13-, CD11c-, MPO-).

Dignos de nota, os casos descritos de malignidades CD4+ CD56+ mostram muitas características clínicas e biológicas em comum. A maioria dos pacientes são idosos, apresentam lesões cutâneas, envolvimento da medula óssea e evolução em direção a uma leucemia evidente. O curso clínico é agressivo, levando ao óbito dentro de três anos apesar de boa resposta terapêutica inicial. As células malignas parecem morfologicamente imaturas, com citoplasma agranular. Anormalidades citogenéticas são freqüentes, mostrando aberrações cromossômicas recorrentes e complexas.⁵ Em estudos imunofenotípicos por citometria de fluxo, as células neoplásicas são caracterizadas por CD4+ CD56+ CD123++ HLA-DR++, com marcadores de linhagem negativos (CD3c, CD14, CD15, CD19, CD79A, MPO), similares às células dendríticas linfoplasmocitóides normais.^{6,7}

A raridade dessa entidade recentemente descoberta e ainda pouco conhecida é responsável pela incerteza sobre a melhor conduta terapêutica. Séries de casos publicados por Feuillard *et al*⁷ e Bueno *et al*⁶ parecem indicar que a melhor opção terapêutica para os pacientes acometidos é a instituição precoce de protocolos agressivos de poliquimioterapia, com co-administração de quimioterápicos intra-tecais como medida profilática de recidiva precoce em SNC, consolidada com transplante alogênico de medula óssea aplicados imediatamente após a remissão clínica.

Este trabalho relata os aspectos clínicos, laboratoriais, citológicos e imunofenotípicos, bem como a evolução clínica e resposta terapêutica de um paciente masculino de 12 anos de idade, previamente saudável, referido ao Hospital Infantil Joana de Gusmão (HIJG – Florianópolis/SC) em dezembro de 2004, com quadro clínico agudo sugestivo de doença

neoplásica hematológica e diagnóstico de Leucemia Aguda de Células Dendríticas Linfoplasmocitóides.

A raridade das malignidades CD4+ CD56+ e a falta de consenso quanto ao protocolo de tratamento mais eficaz, aliado ao fato de um diagnóstico recente em nosso meio, motivaram a realização deste trabalho.

2. OBJETIVO

Relatar um caso de Leucemia Aguda de Células Dendríticas Linfoplasmocitóides e realizar uma revisão da literatura.

3. REVISÃO DA LITERATURA

Por muito tempo, a Imunologia manteve seu foco de atenção direcionado aos antígenos e linfócitos. Entretanto, a mera presença desses dois componentes não era, na totalidade dos casos, suficiente para explicar o desenvolvimento da imunidade. A percepção de que um terceiro componente seria imprescindível para iniciar a resposta imunológica impulsionou o desenvolvimento de novas pesquisas científicas, que objetivavam caracterizar esse componente essencial.⁸

Steinman e Cohn⁹ identificaram em baços de camundongos a presença de Células Dendríticas (DC), que haviam sido encontradas na pele, por Langerhans, em 1868, e iniciaram uma série de experimentos que reconheceram as DC derivadas de tecido linfóide como potentes estimuladoras da resposta imune primária. Entretanto, a paucidade de marcadores específicos para DC, a dificuldade em distingui-las de monócitos/macrófagos, além de problemas na purificação e obtenção de grandes quantidades dessas células *in vitro*, tornou o progresso bastante lento.⁸ Com a admirável persistência de diversos laboratórios nessa investigação, chegou-se ao consenso atual de que as DC representam discretas subpopulações de leucócitos especialistas ou “profissionais” em apresentação de antígenos, dotadas de uma capacidade ímpar de iniciar uma resposta de linfócito T primária.¹⁰

As Células Dendríticas (DC) são eficientes estimuladores de linfócitos B e T. Os linfócitos B, precursores dos plasmócitos secretores de anticorpos, podem reconhecer antígenos diretamente através de imunoglobulinas do tipo IgM monoméricas, ancoradas na superfície da membrana plasmática, que funcionam como receptores. Linfócitos T, por sua vez, necessitam processamento e apresentação de antígenos realizados por células apresentadoras de antígenos (APC), das quais a célula dendrítica é a principal e mais especializada. Esta habilidade extraordinária das DC em capturar e apresentar antígenos para desencadear respostas T específicas, determinadas *in vivo* e *in vitro*, é a principal característica que as diferenciam.⁸

Nenhuma outra célula sanguínea exibe a forma e motilidade da célula dendrítica. *In situ*, como na pele, vias aéreas e órgãos linfóides, as DC são estreladas (Fig. 1A). Quando isoladas e espalhadas em lâminas, apresentam vários finos dendritos. (Fig. 1B). À microscopia eletrônica, os processos são longos (> 10 µm) e finos, com aspecto espiculado ou

em folha. (Fig. 1C). Quando vivas e observadas por microscopia de contraste de fase, as DC estendem largos e delicados processos em várias direções a partir do corpo celular. (Fig. 1D).¹¹

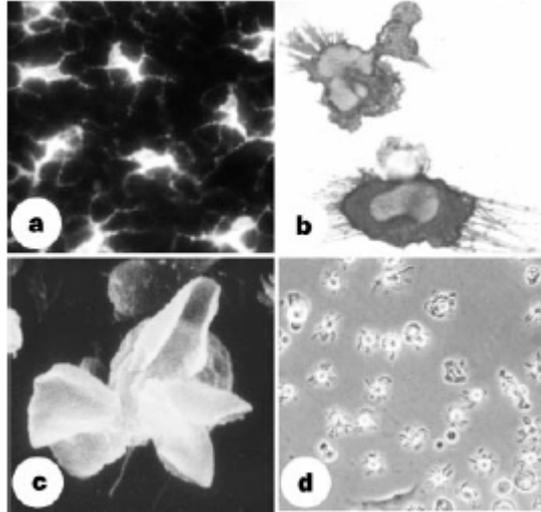


Figura 1 – Os aspectos incomuns das células dendríticas.

FONTE: Banchereau e Steinman¹¹

Possuem citoplasma abundante de coloração basofílica, com núcleo geralmente irregular. Sua análise ultra-estrutural demonstra a presença de poucas organelas citoplasmáticas, com endossomos e lisossomos para o processamento antigênico e grande quantidade de mitocôndrias para garantir a motilidade.⁸

Os finos prolongamentos celulares dobram-se, retraem-se e depois estendem-se de maneira não polarizada, conferindo à célula dendrítica motilidade única e imprescindível na captura de antígenos e seleção de células T antígeno-específicas.¹¹

Para Hart⁸, em seu aclamado artigo de revisão publicado em 1997, esta morfologia peculiar é insuficiente para definir uma DC, haja vista que fibroblastos e linfócitos B podem adotar uma aparência muito similar quando estimulados, além da variação morfológica das próprias células dendríticas conforme a temperatura do meio. Segundo o autor, a definição de uma DC deverá conter as seguintes características (apresentadas aqui de maneira simplificada): 1) Capacidade de estimular uma resposta primária dos linfócitos T; 2) Motilidade celular, habilidade de extensão e retração dos processos de membrana e capacidade de migrar; 3) Atividades fagocíticas relativamente especializadas; 4) Interação espontânea e rápida com linfócitos T; 5) Presença de um painel fenotípico de marcadores de superfície; 6) Expressão de antígenos associados à DC de acordo com seu estado de

diferenciação e/ou ativação; e 7) Reações citoquímicas capazes de diferenciar as DC de monócitos/macrófagos.⁸

O desconhecimento da origem das células dendríticas motivou, ao longo dos anos, grandes esforços na procura de uma linhagem progenitora, e várias hipóteses foram criadas para reconhecer a sua linhagem específica. Até o início dos anos 90, pouco se conhecia sobre as características dos precursores dendríticos. Além da paucidade de marcadores específicos, o provável motivo da dificuldade residia no fato de que a DC modificava a sua morfologia, fenótipo e funcionalidade dependendo do seu estado de diferenciação e/ou ativação.⁸ O desenvolvimento recente de novos anticorpos monoclonais (MoAb) e o uso de novas combinações de MoAb, juntamente com a demonstração de que as células dendríticas podem ser cultivadas *in vitro*, facilitaram muito o estudo da DC normal.⁶

Satthaporn e Eremin² descreveram que as DC não pertencem a um único tipo celular, mas a um grupo heterogêneo de células que têm uma origem comum na linhagem hematopoiética. Bernhard *et al*¹² concluíram que é possível gerar, por imunoestimulação com citocinas, células dendríticas humanas *in vitro* a partir de *stem cells* CD34+ (CD = *cluster of differentiation*) presentes na medula óssea e no sangue periférico.¹² Chegando um pouco mais além, Bene *et al*¹³ constataram que este progenitor comum CD34+ sofre estimulação por combinação de citocinas e diferencia-se em progenitor mielóide e progenitor linfóide. Estes dois progenitores diferenciam-se em células do sangue periférico MHC-II+/CD4+/marcadores de linhagem-, apresentando características funcionais e fenotípicas distintas.¹⁴

A estimulação da *stem cell* CD34+ com interleucina-4 (IL-4) e fator estimulador de colônia granulócito-monócito (GM-CSF) gera um progenitor mielóide, que por sua vez diferencia-se diretamente pela linhagem monocítica, chegando à Célula Dendrítica Mielóide ou DC tipo 1 (DC1).¹³ Este tipo celular DC1 também pode ser obtido *in vitro* a partir de células do sangue periférico CD14++ CD11c++ (monócitos). As células dendríticas mielóides (DC1), quando estimuladas, produzem grandes quantidades de interleucina-12 (IL-12), favorecendo o padrão de resposta T *helper* 1.¹³

A estimulação da *stem cell* CD34+ com interleucina-3 (IL-3) e CD40-ligante (CD40L) e, mais recentemente, com FLT3-ligante¹⁵, resulta na diferenciação da *stem cell* em progenitor linfóide. Esse progenitor linfóide diferencia-se na Célula Dendrítica Linfoplasmocitóide (pDC) ou DC tipo 2 (DC2). Essas células produzem interferon-alfa (α -INF), favorecendo a indução de respostas T *helper* 2.¹³ Por meio de estudos imunofenotípicos por citometria de fluxo, foi possível caracterizar os marcadores de superfície da célula dendrítica linfoplasmocitóide normal. As DC2 típicas expressam CD4+, HLA-DR+, CD123^{high} (*high* =

forte expressão), BDCA-2+, BDCA-4+, CD11c⁻, CD34⁻, na ausência de marcadores de linhagem mielóide (mieloperoxidase [MPO], CD13, CD33, CD117). Em contraste, as células dendríticas mielóides (DC1) expressam CD123^{low} (*low* = fraca expressão) e CD11c+, BDCA-3+, BDCA-2-, BDCA-4-.¹⁶

Apesar das células dendríticas constituírem múltiplas populações, todas são extraordinariamente eficazes no processamento e apresentação de antígenos, ligados tanto ao MHC classe I como MHC classe II.⁸

Na maioria dos tecidos, as DC estão presentes num estado chamado "imaturado", incapazes de estimular células T. Apesar dessas células não possuírem os pré-requisitos de sinalização acessória necessários, como CD40, CD54 e CD86, elas são extremamente equipadas para capturar antígenos e esses, por sua vez, são capazes de induzir maturação total e mobilização das células dendríticas, evento chave na indução da imunidade.¹¹

Várias características especiais da célula dendrítica permitem esta captura de antígeno (Ag). Primeiro, elas podem internalizar partículas e microorganismos por fagocitose.¹⁷ Segundo, elas podem formar grandes vesículas de pinocitose com conteúdo extracelular e partículas, um processo denominado macropinocitose.¹⁸ Por último, elas expressam receptores que medeiam endocitose adsorptiva, incluindo receptores de lectina tipo C, bem como receptores Fcγ e Fcε¹⁹. Macropinocitose e captura de antígenos receptor-mediada tornam a apresentação antigênica tão eficiente que concentrações picomolares ou nanomolares de Ag são suficientes, quantidades essas muito menores que as micromolares empregadas por outras APC.¹⁸

Entretanto, uma vez que a célula dendrítica capturou um Ag externo, que sinaliza para o início da maturação, observa-se uma queda rápida na capacidade de capturá-los, e a célula passa à fase de maturação e processamento, com a formação de complexos antígeno-MHC classe II.¹¹ Nessa fase, elas podem expressar moléculas acessórias que interagem com receptores específicos nos linfócitos T para aperfeiçoar a adesão e sinalização (co-estimulação) como, por exemplo, LFA-3/CD58, ICAM-1/CD54 e B7-2/CD86.^{20, 21} Essa maturação da DC que ocorre pós-captura de antígeno é crucial para o início da imunidade. Bactérias totais²², o componente LPS da parede celular microbiana e citocinas como IL-1, GM-CSF e TNF-α (fator de necrose tumoral-α), estimulam a maturação da DC, enquanto IL-10 a bloqueia.²³ Células dendríticas maduras expressam altos níveis de proteínas de controle de transcrição da família NF-κB, que regulam a expressão de vários genes codificadores de proteínas imunológicas e inflamatórias. Ao ativar a família NF-κB, através da sinalização aos receptores da família TNF, um patógeno ou antígeno ativa a célula dendrítica, culminando

com a indução da resposta imune.²⁴

Após ativação, as células dendríticas viajam para os tecidos linfóides como baço e linfonodos. Ali, elas podem completar a maturação, atrair células B e T através da liberação de citocinas e manter a viabilidade de linfócitos T recirculantes.²⁵

Maduras e ativadas, as DC podem estimular o crescimento e ativação de uma variedade de células T, que afetam a resposta imune de maneira diferente. Elas podem persuadir linfócitos T citotóxicos, que expressam a molécula acessória CD8 e interagem com células portadoras de MHC classe I, a proliferarem vigorosamente, o que é incomum para células T CD8+. Células T *helper* CD4+, por outro lado, buscam células que expressam a molécula do MHC classe II. Na presença de células dendríticas maduras e IL-12 por elas produzida, estas células T transformam-se em células Th1 produtoras de INF- γ . INF- γ estimula as atividades microbicidas de macrófagos e, juntamente com IL-12, promove a diferenciação de células T em células *killer*.¹¹

Dessa maneira, a capacidade das DC de produzir IL-12 e células Th1 leva à resistência aos microorganismos. Com IL-4, por outro lado, as células dendríticas induzem a diferenciação de células T em Th2, que secretam as citocinas IL-4 e IL-5. Essas citocinas ativam eosinófilos e ajudam células B a produzir anticorpos, respectivamente.¹¹

A maioria dos estudos focalizam no poder das DC em ativar linfócitos T. Porém, antes das células T encontrarem antígenos estranhos ao corpo (*non-self*), o repertório de células T deve ser tolerizado aos antígenos *self*. Isso ocorre no timo (tolerância central) com a deleção de linfócitos T em desenvolvimento e nos órgãos linfóides (tolerância periférica), provavelmente pela indução de anergia ou deleção de células T maduras. Nos dois casos, as mesmas células dendríticas que iniciam a imunidade contra antígenos *non-self* parecem dessensibilizar as células aos antígenos *self*.¹¹

Está ficando cada vez mais claro que as DC também capturam antígenos que a imunidade normalmente tenta evitar. Esses incluem proteínas ambientais cronicamente encontradas no trato digestivo e respiratório, bem como antígenos *self* derivados de tecidos que exibem *turnover* celular constitutivo. É compreensível que a captura de antígenos em estados fisiológicos, isto é, na ausência de microorganismos ou outras perturbações, permite à DC controlar a tolerância ao *self* e aos constituintes ambientais “normais”, impedindo o desenvolvimento de auto-imunidade.²⁶

Este novo entendimento das funções da DC, especialmente a sua capacidade de estimular linfócitos T virgens e respostas imunes célula T-dependentes, cria oportunidades para o desenvolvimento de intervenções terapêuticas em doenças autoimunes, transplantes de

medula óssea (TMO) e transplantes de órgãos sólidos. Além disso, atualmente, há um grande interesse em se usar células apresentadoras de antígenos, incluindo a célula dendrítica, como agentes terapêuticos em pacientes com câncer, devido a sua capacidade de capturar antígenos tumor-específicos e recrutar a imunidade anti-tumoral linfócito-T dependente. Ao se utilizar peptídeos de células cancerosas como fontes antigênicas, resolve-se o problema da paucidade de proteínas tumor-específicas ou tumor-relacionadas apresentadas na superfície das células humanas cancerosas, o que lhes confere baixa imunogenicidade.²⁷

Essa observação tornou-se válida quando Paglia *et al*²⁸ demonstraram que a vacinação de camundongos com DC derivadas da medula óssea e previamente pulsadas com peptídeos tumorais não-fracionados, foi capaz de reduzir, de fato, o crescimento de tumores fracamente imunogênicos já estabelecidos. Resultados semelhantes foram encontrados após transdução de DC com RNAm derivados de células tumorais²⁹ e após fusão de DC com as próprias células tumorais.³⁰

Os resultados obtidos com estudos animais e ensaios clínicos iniciais sugerem que a vacinação com células dendríticas tem um potencial distinto para induzir respostas imunes e pode ter considerável potencial terapêutico.³¹

Parece controverso falar sobre o potencial das células dendríticas como vacinas anti-tumorais e, em seguida, descrever neoplasias malignas originadas desta linhagem celular. Todavia, a partir de 1989, muitos autores começaram a descrever malignidades com um imunofenótipo incomum, porém único. Essas malignidades mostravam características clínico-biológicas semelhantes, com a expressão de CD4+ e CD56+, na ausência de marcadores de linhagem B (CD19-), T (CD3-) e mielóide (MPO-, CD13-, CD33-). Essas neoplasias foram variavelmente classificadas como linfoma histiocítico ou malignidade hematológica histiocito-associada³², linfoma CD4+ CD56+ cutâneo agranular ou neoplasia hematodérmica agranular CD4+ CD56+⁴, leucemia/linfoma NK blástico ou blastóide, linfoma NK e linfoma relacionado a precursor mielo-monocítico³³. A célula de origem foi então proposta como sendo um precursor NK, precursor imaturo mielo-monocítico, ou precursor mielo-monocítico/NK misto.

No entanto, essas afiliações são bastante duvidosas, pois são baseadas apenas na expressão de um ou dois marcadores de linhagem (CD56 para NK, CD68 e CD36 para linhagem monocítica) e não em um painel imunofenotípico consistente com o seu equivalente celular normal.⁵

Apesar disso, a nova Classificação das Neoplasias Hematológicas da Organização Mundial da Saúde (OMS)³⁴, publicada recentemente, também considera essas malignidades como linfomas blásticos NK, sem a demonstração criteriosa dessa origem. Essa classificação da OMS é representada por uma lista de entidades patológicas e suas variantes, estando aberta à inclusão de novas entidades, atualização de critérios diagnósticos e mudanças na nomenclatura. Ela combina todas as informações disponíveis para definir uma entidade patológica, isto é, características morfológicas, imunofenotípicas, genéticas e clínicas. Além do mais, uma célula de origem é postulada para cada neoplasia.

Embora as malignidades CD4⁺ CD56⁺ tenham sido consideradas como linfomas blásticos NK pela OMS, a exata origem dessas neoplasias permaneceu controversa. Isso porque o marcador CD56 não é um antígeno NK-específico. Ele pertence à família de moléculas de adesão N-CAM e tem sido frequentemente observado fora desta linhagem (NK), como, por exemplo, em leucemia mielóide aguda, mieloma e linfomas T. Além do mais, a presença de CD4⁺ não é compatível com a origem NK, haja vista nunca terem sido descritas células NK normais CD4⁺ em nenhum estágio de diferenciação.³⁵

A resposta para essa controvérsia foi apresentada por Chaperot *et al*⁴, em 2001, quando eles estudaram 7 pacientes com malignidades CD4⁺ CD56⁺. A análise das células malignas mostrou, em todos os casos, marcadores de linhagem negativos (CD3⁻, CD19⁻, CD13⁻, CD33⁻ e CD11c⁻), CD45RO⁻, associado a níveis elevados de CD123⁺, HLA-DR⁺ e CD45RA⁺, marcadores esses específicos da linhagem dendrítica linfoplasmocitóide.

As células tumorais produziam α -INF em resposta ao vírus Influenza e, ao sofrer maturação com IL-3, adquiriam a morfologia de células dendríticas (com múltiplos finos dendritos ao redor), tornavam-se indutores potentes da proliferação de linfócitos T CD4⁺ virgens e promoviam polarização à resposta T *helper* 2 (Th2). Essas observações sugeriam que as células leucêmicas CD4⁺ CD56⁺ poderiam ser a contraparte maligna de células dendríticas linfoplasmocitóides (pDC ou DC2), ambas intimamente relacionadas com células B, T e NK.⁴

Por conseguinte, baseados em propriedades imunofenotípicas, morfológicas e funcionais bem documentadas, bem como nos estudos de Chaperot *et al*⁴, Jacob *et al*⁵ propõem reclassificar esta nova entidade como neoplasia relacionada à célula dendrítica linfoplasmocitóide (pDC-related neoplasm).

Diversos relatos de casos isolados e séries de casos de malignidades CD4⁺ CD56⁺ vêm sendo descritos na literatura nos últimos anos, os mais importantes por Feuillard *et al*⁷, Bueno *et al*⁶ e Petrella *et al*³⁶. Os mais de 100 casos publicados até agora na literatura

permitiram definir as características clínicas, laboratoriais, citológicas e imunofenotípicas desta rara entidade maligna hematológica, com curso rápido, agressivo e prognóstico sombrio.

Ambos os sexos são envolvidos, com maior frequência nos homens (homens/mulheres = 3/1)⁷, essencialmente em idosos, mas podendo ser encontrada em todas as idades. Uma revisão da literatura mostrou que 67% dos pacientes tinham 50 anos ou mais (média de idade: 70, máxima: 89 anos), enquanto 7% eram adultos entre 36-50 anos e 18% eram jovens entre 18-35 anos. Casos de 4 crianças (6, 8, 8 e 14 anos) e 3 lactentes (3, 6 e 7 meses de idade) foram documentados.⁵

A raridade da doença, que perfaz menos de 1% das malignidades hematológicas, foi documentada por Bueno *et al*⁶ após o estudo de 1131 pacientes consecutivos, dos quais 739 foram referidos com diagnóstico inicial de Linfoma Não-Hodgkin (LNH) e 392 com diagnóstico inicial de Leucemia Mielóide Aguda (LMA). Analisando as características morfológicas, citoquímicas, fenotípicas e moleculares dos blastos, foram encontrados 5 casos compatíveis com malignidade originada de células dendríticas, 2 com apresentação inicial de LNH (0,27%) e 3 com apresentação de LMA (0,76%).

Jacob *et al*⁵, após revisão da literatura, estabeleceram que a apresentação típica da doença consistia em lesões cutâneas isoladas ao diagnóstico, seguidas de disseminação tumoral em alguns meses. Nesses casos, em que o diagnóstico inicialmente proposto foi de linfoma cutâneo primário, a pele permaneceu como único sítio anatômico envolvido na grande maioria dos casos.

Tais lesões eram, na maioria dos casos, múltiplas, agrupadas em regiões definidas ou disseminadas, podendo envolver quase todos os territórios cutâneos, como couro cabeludo, face, tronco e membros. O tamanho dos tumores variava de poucos milímetros a 10 cm, com aspectos variados. Foram descritas como placas, pápulas, tumefações ou nódulos subcutâneos (Figura 2A). Podiam ser eritematosas, hiperpigmentadas, avermelhadas (Figura 2B), azuladas, purpúricas, erosivas ou até necróticas, podendo apresentar crostas.⁵ Em alguns casos, o aspecto clínico era similar a angiosarcomas³⁷, micose fungóide³⁸ e Sarcoma de Kaposi.⁷

Feuillard *et al*⁷ observaram essas lesões de pele em 19 de 23 pacientes (83%), numa série de casos publicada em 2002. Quando biopsiadas, revelavam infiltrações dérmicas densas de células malignas, sem comprometimento da epiderme.

Por outro lado, alguns pacientes apresentaram imediatamente doença disseminada, envolvendo a medula óssea e sangue periférico, sítios nodais e extra-nodais, com envolvimento da pele na maioria dos casos. Essas malignidades foram diagnosticadas como leucemias. Apresentações intermediárias foram também frequentemente observadas.⁷

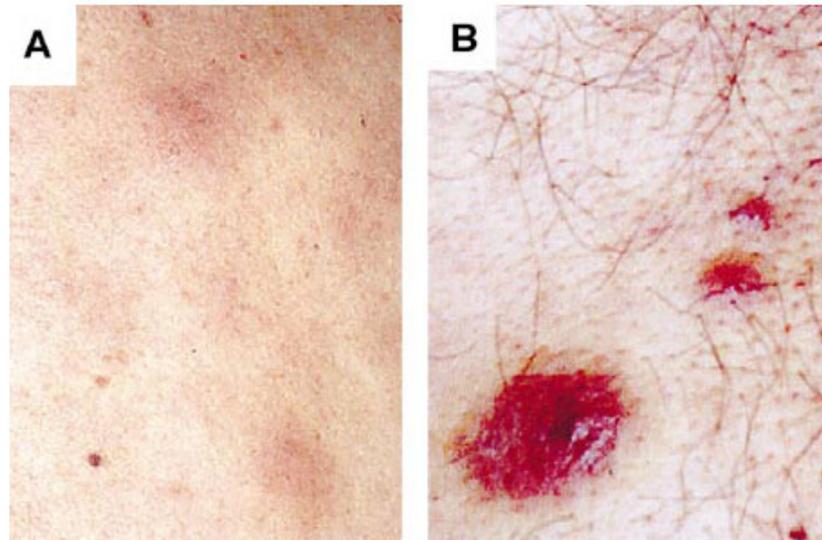


Figura 2 – Aparência clínica de lesões cutâneas em dois pacientes.
 FONTE: Feuillard *et al*⁷

Feuillard *et al*⁷ encontraram esplenomegalia e/ou linfadenopatia em 61% dos casos, com envolvimento da medula óssea em 87% dos pacientes ao diagnóstico. Na revisão de Jacob *et al*⁵, o envolvimento da medula óssea pôde ser observado ao diagnóstico em 52%, ou desenvolveu-se rápido durante o curso da doença em 35% dos casos. Mais comumente, células malignas podiam ser observadas simultaneamente na medula óssea e sangue periférico ao diagnóstico (36%) ou durante o seguimento (20%), e vários casos eram consistentes com leucemia franca.⁵

É possível o envolvimento de outros órgãos como pulmões, rins, fígado, músculos, ossos, olhos, coração, aparelho reprodutor feminino e Sistema Nervoso Central (SNC).^{5, 7} Em um caso onde foi realizada necropsia, publicado por Shinoda *et al*³⁹, envolvimento de múltiplos órgãos foi encontrado, demonstrando que células malignas podem apresentar localizações disseminadas.

Ainda na série de Feuillard *et al*⁷, 91% dos pacientes demonstravam citopenia, relacionado à insuficiência da medula óssea. Trombocitopenia foi observada em 78% dos casos, anemia em 65% e neutropenia em 34%. Contagem de células malignas na periferia variaram de 1% a 94% em 13 de 21 pacientes (62%). Bueno *et al* observaram níveis séricos de LDH aumentados em 4 dos 5 pacientes avaliados.⁶

A análise morfológica de aspirados de medula óssea mostrava, na maioria dos casos, hiper celularidade, com contagem alta de células neoplásicas. A proliferação celular era homogênea mas com células pequenas, médias ou grandes, dependendo do paciente. Usualmente, tinham grande quantidade de citoplasma basofílico, sem granulações. Os núcleos

eram ora regulares, ora irregulares, com cromatina frouxa e nucléolos visíveis facilmente na maioria dos pacientes. A análise citoquímica de mieloperoxidase (MPO) e esterase foi negativa em todos os 23 casos.⁷

Os estudos imunofenotípicos demonstravam que as células malignas expressavam um painel de marcadores em comum, além de CD4⁺ e CD56⁺.⁷ Essas células apresentavam marcadores positivos e negativos que correspondiam a uma neoplasia de precursores hematopoiéticos da medula óssea CD36⁺, CD68⁺ e HLA-DR^{high}, com fraca expressão de CD45 e ausência dos marcadores CD34, CD117, CD14, CD15, CD16, CD57 e antígeno MPO. Nos 5 pacientes investigados por Bueno *et al*⁶, a análise imunofenotípica por citometria de fluxo de multi-parâmetros revelou a presença de uma população de células CD34⁻ que co-expressavam CD45 em níveis anormalmente baixos em todos os casos. Além do mais, essas células eram constantemente negativas para CD3cito, CD79a, MPO, CD14, CD15, CD65, CD66b e CD19, enquanto eram CD4⁺ e mostravam reatividade alta para CD123⁺⁺ (CD123^{high}) e HLA-DR⁺⁺ (HLA-DR^{high}). Expressão de CD117 foi encontrada em proporção pequena em todas as células leucêmicas de 3 pacientes e a co-expressão de CD117, CD13 e CD33 foi observada em apenas 1 caso.⁶

É importante salientar que foram ocasionalmente descritas malignidades classificadas como CD4⁺ CD56⁺ com as mesmas propriedades citológicas, histológicas e clínicas, embora com diferenças imunofenotípicas. Estas diferenças dizem respeito principalmente à expressão de CD33, CD3cito, CD94, TIA1 e CD56.⁴⁰

O CD33 foi inicialmente descrito como um antígeno diferenciador entre a DC mielóide e linfóide. Entretanto, foi recentemente confirmado que esse antígeno é também expressado fracamente em pDC do sangue periférico. Além do mais, um caso de malignidade CD4⁺ CD56⁺ CD33⁺ CD13⁻ foi caracterizado como sendo originado da linhagem dendrítica linfoplasmocitóide, com células tumorais exibindo CD123^{high} CD45RA⁺ BDCA-2⁺ BDCA-4⁺, específicos da linhagem DC2, além de demonstrar as mesmas propriedades *in vitro*. Por conseguinte, a expressão de CD33 não excluiu o diagnóstico de neoplasia relacionada à célula dendrítica linfoplasmocitóide.⁴⁰

A positividade para CD56 também pode não ser necessária para selar o diagnóstico desta entidade, haja vista que Lucio *et al*⁴¹ reportaram um caso de um paciente portador de neoplasia CD4⁺ CD123^{high} HLA-DR^{high} CD56⁻, semelhante a um linfoma não-Hodgkin não-T não-B, cujas células leucêmicas mostravam similaridades marcantes às células dendríticas linfoplasmocitóides.

Poucas informações são encontradas na literatura sobre as características citogenéticas relacionadas às malignidades CD4+ CD56+. O Grupo Francês de Citogenética Hematológica (*Groupe Français de Cytogénétique Hématologique, GFCH*)⁴² estudou 21 pacientes diagnosticados com esta entidade, realizando, em todos eles, análise citogenética convencional e pela técnica de FISH (*Fluorescence in situ Hybridization*). Os resultados obtidos foram bastante interessantes, com o achado de aberrações cromossômicas complexas (média de 6,8 anomalias por clone) em 14 dos 21 casos (66%). Foram definidos também 6 principais alvos cromossômicos recorrentes: 5q (72%), 12p e 13q (64%), 6q (50%), 15q (43%) e monossomia 9 (28%).

As características citogenéticas gerais foram sumarizadas nos seguintes tópicos: predomínio de perdas cromossômicas, ausência de uma anormalidade isolada considerada específica e na identificação de rearranjos das linhagens mielóide e linfóide presentes na mesma célula. Entretanto, há vários relatos de pacientes com malignidade CD4+ CD56+ e análise citogenética normal.^{6, 42}

Bueno *et al*⁶ realizaram estudos moleculares com análise de rearranjos gênicos de TCR- γ e IgH por reação em cadeia da polimerase (PCR) e técnicas de *scanning* gênico. O resultado desta análise nos 5 pacientes mostrou configuração em linhagem germinativa (*germline*) para os genes do TCR- γ e IgH em todos os casos, excluindo ainda mais a possibilidade destas células terem origem de linfócitos T ou B.⁶ Esta observação se confirma nos estudos de Feuillard *et al*⁷ e Rossi *et al*⁴³.

As malignidades de células dendríticas linfoplasmocitóides devem ser reconhecidas prontamente pelos médicos em virtude de seu prognóstico ruim e da necessidade de protocolos terapêuticos agressivos. Entretanto, ainda permanece controversa qual a melhor opção terapêutica para estes pacientes.

No estudo de Bueno *et al*⁶, 4 pacientes conduzidos receberam poliquimioterapia intensiva e alcançaram remissão clínica (RC). Apesar disso, 3 deles recidivaram logo após a remissão. Um único paciente manteve RC por 54 meses. Esse paciente foi tratado com protocolo de drogas de Leucemia Mielóide Aguda (LMA), seguido por transplante autólogo com *stem cells* periféricas.

Na série apresentada por Feuillard *et al*⁷, dos 23 pacientes, 19 utilizaram protocolos de poliquimioterapia adaptados para linfoma e leucemias. A remissão clínica foi alcançada em 86% dos casos, mas recidivas ocorreram em 83%, com o reaparecimento de lesões cutâneas em vários pacientes e 5 casos de infiltração do SNC. O tempo médio de recaída foi de 9 meses (3-18 meses). O prognóstico, em geral, foi ruim: sobrevida global de 52% após 12 meses de

seguimento e 25% após 24 meses. Três pacientes foram submetidos a transplante alogênico de medula óssea, 2 deles permanecendo em remissão completa após 60 meses do tratamento.

Os estudos de Feuillard *et al*⁷ e Bueno *et al*⁶ confirmaram as altas taxas de remissão completa e recidiva após regimes terapêuticos quimioterápicos convencionais, e sugeriram que a consolidação com transplante autólogo ou alogênico de medula óssea pode ser o tratamento de escolha para esses pacientes, particularmente se aplicados imediatamente após a remissão. Além disso, como descrito por Jacob *et al*, a profilaxia neuromeningea deve ser administrada em todos os pacientes, tendo em vista a alta frequência de recidiva no SNC.

Uma infinidade de fatores influencia a resposta ao tratamento em pacientes com leucemia aguda.⁴⁴ Linhagem celular, estágio de maturação, cariótipo e anormalidades moleculares regulam a expressão de genes que controlam o metabolismo de drogas e apoptose, como também determinam a capacidade das células leucêmicas em crescer e a sensibilidade à quimioterapia. Medidas de citorredução leucêmica *in vivo* devem refletir o efeito combinado de variáveis clínicas e celulares, proporcionando informação direta da eficácia do tratamento em cada paciente.⁴⁵

Entretanto, essas estimativas de citorredução por técnicas morfológicas convencionais têm sensibilidade e acurácia limitadas: na maioria dos casos, células leucêmicas podem ser detectadas na medula óssea apenas quando constituem mais de 5% da população total. Esse limiar de detecção resulta na inabilidade de medir flutuações na massa tumoral leucêmica com acurácia, e doença recidivante pode ser diagnosticada somente em seus estágios mais avançados. Com isso em mente, foram desenvolvidas técnicas especiais para o diagnóstico de massas tumorais submicroscópicas. Esta detecção de doença residual mínima (DRM) é até 100 vezes mais sensível que métodos morfológicos convencionais e permite uma definição mais rigorosa de “remissão” em pacientes com leucemia aguda.⁴⁵

Nas malignidades hematológicas de linhagem dendrítica, assim como nas leucemias agudas linfóides e mielóides, a monitorização da doença pós-quimioterapia ainda é controversa. Estudos de DRM devem melhorar a monitorização de resposta terapêutica e permitir estimativas da carga leucemia residual durante a remissão clínica, melhorando, dessa maneira, a seleção de estratégias terapêuticas e, possivelmente, evolução clínica em longo prazo. Os métodos mais úteis de monitorização de doença residual mínima (DRM) disponíveis atualmente são: 1) amplificação de rearranjos de genes que codificam receptores de antígenos por reação em cadeia da polimerase (PCR) e 2) detecção de imunofenótipos aberrantes por citometria de fluxo.⁴⁵

Vários estudos em pacientes com leucemia mielóide aguda (LMA) e leucemia linfocítica aguda (LLA) demonstraram que a DRM é um indicador prognóstico independente e poderoso. Uma forte associação entre DRM e risco de recidiva foi observada em crianças e adultos, independente da metodologia utilizada na detecção de doença residual.⁴⁵ Em LLA, por exemplo, a presença ou ausência e o nível de DRM durante os seis primeiros meses de terapia correlacionaram significativamente com o risco de recidiva precoce. Pacientes com $\geq 1\%$ de células leucêmicas após completar a indução de remissão ou aqueles com $\geq 0,1\%$ algum tempo depois, tinham particularmente alto risco de recidiva.⁴⁶

Apesar de não haver estudos sobre pesquisa de doença residual mínima em pacientes portadores de malignidades CD4+ CD56+, acredita-se que a sua aplicação tenha, nesses casos, a mesma importância como preditor de prognóstico.⁴⁷

4. RELATO DE CASO

Criança de 12 anos e 6 meses, masculino, branco, previamente saudável, referido ao Hospital Infantil Joana de Gusmão (HIJG - Florianópolis/SC) em 28/12/2004, com quadro de astenia, febre noturna intermitente, inapetência, dor torácica, tosse e desconforto respiratório leve. Ao exame físico, apresentava-se em bom estado geral, descorado +/4+, hidratado, lúcido e orientado. Observavam-se petéquias difusas em tronco, membros e pálate, sem outras lesões de pele. A semiologia pulmonar revelava crepitação bilateral em bases e frequência respiratória de 28 mr/min. Notavam-se também hepatoesplenomegalia moderada e linfonodos cervicais aumentados de volume, fibroelásticos e indolores.

O hemograma revelava trombocitopenia, anemia normocrômica macrocítica, com RDW (*Red Cell Distribution Width*) de 21% (ref.:11,5–14,5). O leucograma mostrava intensa leucocitose (348.000 leucócitos/dl, com 2% segmentados, 3% linfócitos, 95% de blastos no sangue periférico). Na oximetria de pulso, encontrava-se $SaO_2 = 96\%$ ao ar ambiente. Níveis séricos de lactato desidrogenase (LDH) e fosfatase alcalina (FA) estavam elevados, com valores de 2.604 U/l (ref.: 207-414) e 158 U/l (25-100), respectivamente, assim como os de Protéina C-Reativa e Velocidade de Hemossedimentação (VHS). Pesquisa para Epstein-Barr Virus (Monotest) foi negativa.

Pela hipótese diagnóstica de Leucose, foi realizado mielograma, que demonstrou medula óssea infiltrada por 97,1% de blastos. Não foram observados bastonetes de Auer. A análise citoquímica demonstrou positividade para PAS (Ácido Periódico de Schiff), mas com Sudam Black e MPO (Mieloperoxidase) negativos. Foi solicitado cariótipo, que infelizmente evidenciou ausência de metáfases, impossibilitando estudos de citogenética.

A presença de 95% de blastos no sangue periférico, com células ao mielograma (anexo 1) com fenótipo CD4+ HLA-DR++ CD123++, apesar de CD56-, em conjunto com a expressão dos outros antígenos, classificou essa neoplasia como Leucemia Aguda de Células Dendríticas Linfoplasmocitóides (pDC ou DC2).

Em 30/12/2004, o paciente iniciou tratamento poliquimioterápico de acordo com Protocolo LMA-BFM-98 (anexo 2). Até 07/01/2005, foi realizada indução de remissão com AraC (Cytarabina), Daunorrubicina e Etoposide, evoluindo com neutropenia febril e hemocultura positiva para *Pseudomonas aeruginosa*, sensível a Cefepime.

No dia 13/01/2005, apresentou episódio de agitação psicomotora e distúrbios de conduta (movimentos mastigatórios, palavras incoordenadas e enurese), diagnosticado pelo serviço de Neurologia como Crise Parcial Complexa. Na Ressonância Nuclear Magnética (RNM), apesar da pesquisa de células neoplásicas (PCN) no líquido céfalo-raquidiano (LCR) ter sido negativa, foram detectados oito focos de infiltração neoplásica no SNC em lobo temporal direito e giro parahipocampal, sem edema ou aumento da pressão intracraniana. Recebeu AraC intra-tecal e Radioterapia de SNC (24 Gy).

Entre 27/01/2005 e 03/02/2005, ainda com 4% de blastos no sangue periférico, foi re-induzido com AraC, Daunorrubicina e Etoposide. Evoluiu então com neutropenia febril, sem foco infeccioso identificado, tratado empiricamente com Ceftazidime + Amicacina, recebendo alta hospitalar em 23/02/2005, afebril e em bom estado geral.

Retornou para acompanhamento ambulatorial em 01/03/2005, quando foi solicitado mielograma e PCN no LCR antes de iniciar terapia de consolidação. Encontrava-se em remissão clínica completa, com mielograma normal, sem doença residual mínima (DRM) (anexo 3).

Entre 02/03/2005 e 13/06/2005, foi submetido à terapia de consolidação da remissão com Prednisona, Tioguanina, Vincristina, Idarrubicina e AraC intra-tecal. Evoluiu novamente com episódio de neutropenia febril, tratado com Ceftazidime + Amicacina. Após realização de tipagem HLA (*Human Leukocyte Antigen*) da família com resultado incompatível, foi inscrito no Registro Nacional de Doadores de Medula Óssea (REREME) para busca de doador não-aparentado e, simultaneamente, no Serviço de Transplante de Medula Óssea do Hospital Amaral Carvalho, em Jaú/SP.

O mielograma com imunofenotipagem realizado em 04/07/2005 demonstrou 0,7% de células dendríticas, das quais 0,02% eram precursoras (CD34⁺⁺). Essas células não apresentavam as alterações clonais do diagnóstico.

De 05/07/2005 a 11/07/2005, com mielograma e PCN normais, seguiu quimioterapia de Intensificação com AraC em altas doses e Etoposide, associado a AraC intra-tecal. Apresentou novamente neutropenia febril sem foco infeccioso identificado, com evolução clínica favorável e alta hospitalar em 30/07/2005.

Ainda em remissão clínica, iniciou quimioterapia de manutenção em 08/08/2005, com Tioguanina, AraC e AraC intra-tecal. Nessa etapa, foi acompanhado mensalmente e necessitou internação hospitalar em 13/10/2005, com neutropenia febril de foco infeccioso pulmonar, tratado com Ceftazidime + Amicacina, tendo melhora clínica e alta hospitalar em 20/10/2005.

Durante a Manutenção, foi identificado doador compatível pelo HLA de Alta Resolução. Quando convocado para tipificação confirmatória de doador, em 19/12/2005, foi constatada recidiva hematológica precoce, com 31% de blastos no sangue periférico e 88% de infiltração medular. A imunofenotipagem, posteriormente liberada, revelou Leucemia Aguda Bifenotípica Linfóide B/Mielóide–Dendrítica (anexo 4).

Em virtude do diagnóstico imunofenotípico prévio, iniciou-se protocolo MEA (anexo 5) para leucemias refratárias com Etoposide, Mitoxantrone e AraC em altas doses, administrado de 20/12/2005 a 25/12/2005. Evoluiu com dor na região anal, abscesso peri-anal e Síndrome de Fournier. Apesar do quadro infeccioso grave, optou-se por continuar o ciclo de quimioterapia em virtude da recidiva. O paciente evoluiu favoravelmente, tendo alta hospitalar em 01/02/2006, clinicamente bem, afebril há 24 horas e com sinais de recuperação medular.

Retornou ao ambulatório no dia 10/02/2006, apresentando 19% de blastos no mielograma com características imunofenotípicas semelhantes à recidiva. Iniciou protocolo quimioterápico de 3ª linha IDA-FLAG (anexo 6), um protocolo agressivo composto de Idarrubicina, Fludarabina, AraC em altas doses e Granuloquine, este último não administrado; evolui novamente com neutropenia febril.

Em 06/03/2006, ao proceder-se à reavaliação do *status* medular devido à demora na recuperação hematológica, foi constatada remissão morfológica aparente, porém com doença residual mínima de 1% na imunofenotipagem (anexo 7). Entretanto, o paciente evoluiu desfavoravelmente, com quadro séptico de foco *a priori* não identificado, mas posteriormente localizado em área pulmonar, e foi a óbito em 14/03/2006, apesar de todo suporte de terapia intensiva e antibioticoterapia empírica de amplo espectro.

5. DISCUSSÃO

As malignidades CD4⁺ CD56⁺, ou neoplasias de células dendríticas linfoplasmocitóides (pDC), são doenças hematopoiéticas raras, mais comuns em homens idosos, que se apresentam tipicamente como lesões cutâneas isoladas, seguidas de disseminação tumoral e infiltração medular, com esplenomegalia e/ou linfonomegalia. Em geral, têm curso clínico agressivo, resposta terapêutica desfavorável e evolução para óbito dentro de três anos.

Neste trabalho, descreve-se um caso de leucemia aguda de células dendríticas linfoplasmocitóides, cujos fatores, como sexo masculino, organomegalias, infiltração medular, envolvimento de outros órgãos (por exemplo, SNC), citopenias, morfologia dos blastos, boa resposta terapêutica inicial e recidiva precoce, são encontrados na maioria dos pacientes já descritos.^{4, 6, 7}

Entretanto, neste caso, algumas características clínicas e biológicas não se assemelham àquelas descritas na literatura, como: idade de apresentação, ausência de lesões cutâneas e co-expressão de marcadores de linhagem linfóide e mielóide na imunofenotipagem.⁴⁻⁷ Estas diferenças, corroboradas pela descrição de outros casos semelhantes na literatura^{6, 41, 43}, mostram que existe heterogeneidade clínico-biológica dentro desta entidade neoplásica, apesar de sua raridade.

Chaperot *et al*⁴ demonstraram que esta nova entidade hematológica envolve a contraparte maligna de células dendríticas linfoplasmocitóides normais, com o perfil imunofenotípico CD34⁻ CD4⁺ CD56⁺ CD3⁻ CD13⁻ CD33⁻ CD19⁻, associado a HLA-DR⁺⁺ e CD123⁺⁺, altamente indicativo desta patologia. Entretanto, neste caso, observaram-se discrepâncias na expressão de alguns marcadores de linhagem, com populações de blastos mostrando níveis variáveis de CD34⁺ CD117⁺ TdT⁺ (antígenos associados à imaturidade), CD11c⁺ CD13⁺ CD33⁺ CD117⁺ (linhagem mielóide) e CD19⁺ TdT⁺ (linhagem linfóide). À mesma luz, Rossi *et al*⁴³ publicaram recentemente um caso que expressava, além dos marcadores característicos da malignidade CD4⁺ CD56⁺, marcadores linfóides (CD2⁺ e CD7⁺) e mielóides (CD33⁺, CD11c⁺, CD1c⁺ e CD117⁺). A co-expressão de antígenos linfóides e mielóides encontradas neste caso e em outros descritos na literatura^{6, 43}, abre margem a um debate sobre a verdadeira origem das leucemias de células dendríticas.

Inúmeras informações favorecem uma origem linfóide. Primeiro, afora a expressão de CD33+, que é ocasionalmente observada⁴⁰, as células dendríticas linfoplasmocitóides (pDC) normais e malignas carecem de marcadores mielóides “clássicos”, como MPO, e algumas expressam antígenos linfóides, como CD2, CD5, CD7 e TdT. Além do mais, foram identificadas grandes quantidades de genes relacionados a Imunoglobulinas nas células dendríticas, sugerindo um precursor comum com linfócitos B em etapas precoces do desenvolvimento.⁵

Outro argumento em favor da origem linfóide é o de que as DC, células NK, T e B, mas não as células mielóides, podem se originar de progenitores CD34+ da medula óssea. Para Spits *et al*⁴⁸, o aspecto mais importante em favor da origem linfóide é a demonstração de que dois inibidores da transcrição, Id2 e Id3, bloqueiam o desenvolvimento de células dendríticas linfoplasmocitóides, B e T, mas não o da linhagem mielóide.

Os argumentos que defendem uma origem mielóide são mais escassos. Eles surgem do trabalho de Olweus *et al*⁴⁹, que demonstraram que células dendríticas CD123^{high} podem ser geradas de um progenitor CD34+ M-CSF+ (fator estimulador de colônias de macrófagos). Além disso, CD13, CD33 e CD11c podem ser adquiridos por pDC normais ou malignas cultivadas *in vitro*.⁵⁰

Da mesma forma, foi demonstrado em LMA um aumento de células dendríticas mielóide- e linfóide-associadas, exibindo as mesmas anormalidades cromossômicas de blastos mielóides, confirmando provável origem comum dessas duas subpopulações.⁵¹

Impossibilitados de atribuir uma linhagem de origem específica às malignidades CD4+ CD56+, Petrella *et al*³⁶ propuseram que essas podem corresponder a uma neoplasia derivada de um precursor hematopoiético não-linfóide não-mielóide ainda não identificado.

Ainda mais pretensiosa é a suposição de que as malignidades de pDC são originadas de um progenitor linfóide e mielóide comum numa etapa muito precoce da diferenciação, como descrito por Jacob *et al* em 2003.⁵

Essa última observação pode estar inserida numa nova corrente de pensamento que vem sendo debatida desde 2002, quando Yoshimoto Katsura⁵² publicou, na revista *Nature Reviews Immunology*, um artigo sobre uma possível redefinição dos progenitores linfóides. Não convencido sobre a existência de um progenitor linfóide comum (CLP), que daria origem aos progenitores de células T (p-T) e B (p-B), desenvolveu, com seus colaboradores, um ensaio multilinhagem de progenitores (*Multilineage progenitor assay-MLP*), capaz de determinar o potencial de diferenciação em direção à linhagem mielóide, T e B, individualmente. Os resultados do ensaio MLP indicam que os progenitores T e B são gerados

de um progenitor mielo-linfóide comum (CMLP ou p-MTB), através de um estágio intermediário de progenitores bipotenciais p-MT e p-MB, respectivamente, ao invés de passarem pelo estágio de progenitor linfóide comum (CLP ou p-TB).⁵² (Figura 3).

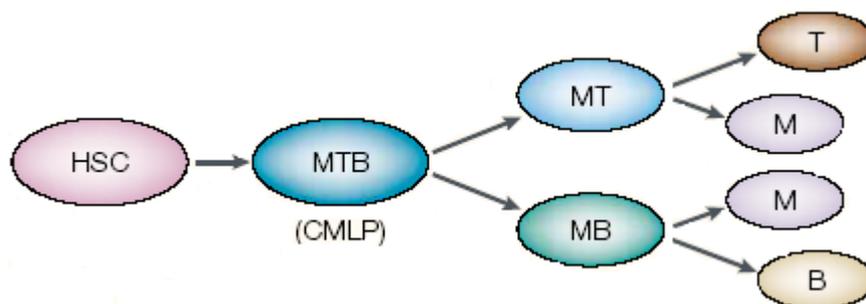


Figura 3 – Novo modelo de hematopoiese proposto após achados do ensaio MLP (adaptado).
HSC – Célula Tronco Humana.
FONTE: Yoshimoto Katsura⁵²

A existência de um progenitor comum às linhagens mielóide e linfóide (p-MTB), que passa por estágios intermediários bipotenciais p-MT e p-MB na diferenciação em direção às células T e B, respectivamente, poderia explicar a co-expressão de marcadores mielóides (CD11c+ CD13+ CD33+) em células malignas derivadas da linhagem dendrítica linfoplasmocitóide, observadas neste caso e em outros já descritos na literatura.^{6 43}

Outro aspecto passível de discussão baseia-se na constatação de ausência de lesões de pele e CD56-, e que, aliado à alta incidência de manifestações cutâneas nas malignidades CD4+ CD56+, suscita um questionamento sobre o tropismo cutâneo dos blastos CD4+ CD56+ e o papel da molécula CD56.

O CD56 é uma isoforma da molécula de adesão da célula neural (*neural cell adhesion molecule*), expressada em células blásticas mielóides, células NK e plasmócitos do mieloma, envolvida em adesão intercelular e possivelmente no fenômeno de *homing*.⁵³ Muitas lesões de pele têm sido comumente associadas à presença de CD56 em células malignas de várias doenças, como linfomas NK e leucemias mielóides.⁵⁴ Além disso, as células dendríticas linfoplasmocitóides normais, comumente negativas para CD56, são encontradas no timo, sangue periférico e órgãos linfóides secundários e, até agora, nunca foram isoladas na pele.

Embasado no acima exposto, pode-se considerar a possibilidade de uma relação entre positividade de CD56 e presença de lesões cutâneas. Em contrapartida, há casos na literatura de pacientes CD56 fortemente positivos na imunofenotipagem e sem lesões de pele⁶, bem como um caso de CD56- e apresentação inicial cutânea típica.⁴¹

Rossi *et al*⁴³ publicaram, em abril de 2006, uma série de 3 crianças (8, 14 e 15 anos) diagnosticadas com neoplasia de pDC, com fenótipo CD4+ CD56+ CD45RA+ CD123++

HLA-DR++ típico, sem lesões de pele, que iniciaram o quadro com manifestações clínicas e infiltração medular evocando leucemia aguda, similares ao caso em discussão. Além de tornar improvável a associação CD56+/lesão cutânea, a forma de apresentação clínica diferente observada nessas crianças poderia suportar a hipótese de que a leucemia aguda de linhagem dendrítica na criança é uma entidade neoplásica distinta.

Na série de 23 casos de Feuillard *et al*⁷, em que a média de idade foi de 69 anos, a grande maioria dos pacientes (83%) foi diagnosticada sem manifestações sistêmicas, com lesões cutâneas inicialmente isoladas com posterior disseminação, evocando a forma de apresentação dos linfomas. Em contrapartida, somando-se os casos de Rossi *et al* com o aqui descrito, 4 crianças (média de idade: 12,25 anos) foram diagnosticadas com malignidade de pDC sem lesões cutâneas, apresentando citopenias e infiltração medular similares às leucemias agudas.

Nessas condições, teoriza-se que estas neoplasias são, de fato, entidades com espectro diferente em crianças e adultos.⁴³ No entanto, mais estudos enfocando idosos e crianças como populações distintas serão necessários para confirmar esta teoria .

Até o momento, não há consenso sobre um protocolo de tratamento ideal para os pacientes com neoplasias de pDC. Independentemente do protocolo utilizado, observa-se excelente quimiossensibilidade inicial, porém recidiva precoce e evolução ao óbito na maioria dos casos.⁵

Bueno *et al*⁶ descrevem que o tipo de tratamento instituído deve estar de acordo com a hipótese diagnóstica inicial ou forma de apresentação (Leucemia Mielóide Aguda [LMA] x Linfoma não-Hodgkin [LNH]). Eles relatam o caso de um paciente com anemia e sintomas constitucionais, tratado com protocolo orientado à LMA consolidado com Transplante de Medula Óssea (TMO) autólogo, e que permanece em remissão clínica contínua até a publicação do trabalho, 54 meses após início da terapia. Entretanto, não se pode atribuir a boa resposta ao protocolo de LMA, uma vez que o paciente recebeu consolidação com TMO.

Por outro lado, nos 23 pacientes conduzidos por Feuillard *et al*⁷, observa-se menor incidência de recidiva e melhor sobrevida nos casos tratados com protocolos orientados à Leucemia Linfocítica Aguda (LLA). Esta impressão é verificada novamente no trabalho de Rossi *et al*⁴³, em que 3 pacientes com neoplasias CD4+ CD56+, tratados com protocolos de LLA, permanecem em remissão clínica até a data de publicação do artigo (abril/2006), aproximadamente 50 meses após o tratamento.

Em meio a tantas incertezas, uma observação parece estar bem estabelecida. Dos 23 pacientes de Feuillard *et al*⁷, 1 apresentou comprometimento de SNC ao diagnóstico e 5

recidivaram com lesões de SNC. Estes dados claramente indicam que o SNC é um santuário persistente de blastos, sugerindo que a quimioterapia intra-tecal profilática, aplicada de forma sistemática, é indicada nesta doença além da poliquimioterapia endovenosa.⁷

Dúvidas em relação à indicação do TMO começaram a ser solucionadas após 2 pacientes (8 e 29 anos), que apresentavam doença disseminada e infiltração medular ao diagnóstico, terem sido tratados com TMO alogênico e permanecerem livre de doença por 8 e 6 anos, respectivamente.⁵ Dos 5 pacientes de Bueno *et al*⁶, os 3 que foram tratados com quimioterapia isolada recidivaram, enquanto o único tratado com TMO autólogo continuou em remissão clínica até a data da publicação, 54 meses após o tratamento.

Estes dados sugerem que, nesses pacientes, terapia de consolidação com Transplante de Medula Óssea autólogo ou alogênico, uma vez atingida remissão clínica, pode ser mais efetivo que a quimioterapia isolada.

Assim, embasado em séries de casos de malignidades CD4+ CD56+ com infiltração medular^{6, 7, 36, 43}, e na revisão de Jacob *et al*⁵, pode-se sugerir que uma boa estratégia terapêutica, com potencial de cura, consiste num protocolo de poliquimioterapia intensiva, orientado à LLA de mau prognóstico, associado à quimioterapia intra-tecal e consolidado com Transplante de Medula Óssea após remissão clínica.

O acompanhamento, em longo prazo, dos pacientes portadores de leucemia ainda é controverso. Atualmente, os estudos de doença residual mínima (DRM) devem incrementar a avaliação da resposta ao tratamento e a estimativa da carga leucêmica residual durante a remissão clínica, melhorando, dessa maneira, a seleção de opções terapêuticas e, possivelmente, o desfecho clínico.⁴⁵ Em algumas formas de leucemia, como nas leucemias agudas na criança, o problema principal é a separação entre pacientes que necessitam terapia mais agressiva para prevenir recidiva e aqueles que podem ser poupados de tratamentos tóxicos e intensivos.⁴⁷ Um ponto de corte (isto é, percentagem de DRM) para segregar esses dois grupos ainda não foi definido para as leucemias de pDC, e mais estudos deverão ser realizados para se chegar a um consenso.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Lichtman MA BE, Kaushansky K, Kipps TJ, Seligsohn U, Prchal J. Williams Hematology. 7th ed: McGraw-Hill Professional, 2005.
2. Satthaporn S, Eremin O. Dendritic cells (I): Biological functions. *J R Coll Surg Edinb* 2001;46(1):9-19.
3. Steinman RM. Dendritic cells and immune-based therapies. *Exp Hematol* 1996;24(8): 859-62.
4. Chaperot L, Bendriss N, Manches O, Gressin R, Maynadie M, Trimoreau F, et al. Identification of a leukemic counterpart of the plasmacytoid dendritic cells. *Blood* 2001;97(10):3210-7.
5. Jacob MC, Chaperot L, Mossuz P, Feuillard J, Valensi F, Leroux D, et al. CD4⁺ CD56⁺ lineage negative malignancies: a new entity developed from malignant early plasmacytoid dendritic cells. *Haematologica* 2003;88(8):941-55.
6. Bueno C, Almeida J, Lucio P, Marco J, Garcia R, de Pablos JM, et al. Incidence and characteristics of CD4(+)/HLA DRhi dendritic cell malignancies. *Haematologica* 2004;89(1):58-69.
7. Feuillard J, Jacob MC, Valensi F, Maynadie M, Gressin R, Chaperot L, et al. Clinical and biologic features of CD4(+)/CD56(+) malignancies. *Blood* 2002;99(5):1556-63.
8. Hart DN. Dendritic cells: unique leukocyte populations which control the primary immune response. *Blood* 1997;90(9):3245-87.
9. Steinman RM, Cohn ZA. Identification of a novel cell type in peripheral lymphoid organs of mice. I. Morphology, quantitation, tissue distribution. *J Exp Med* 1973;137(5):1142-62.
10. Steinman RM. The dendritic cell system and its role in immunogenicity. *Annu Rev Immunol* 1991;9:271-96.
11. Banchereau J, Steinman RM. Dendritic cells and the control of immunity. *Nature* 1998;392(6673):245-52.
12. Bernhard H, Disis ML, Heimfeld S, Hand S, Galow JR, Cheever MA. Generation of immunostimulatory dendritic cells from human CD34⁺ hematopoietic progenitor cells of the bone marrow and peripheral blood. *Cancer Res* 1995;55(5):1099-104.
13. Bene MC, Feuillard J, Jacob MC. Plasmacytoid dendritic cells: from the plasmacytoid T-cell to type 2 dendritic cells CD4⁺CD56⁺ malignancies. *Semin Hematol* 2003;40(3):257-66.
14. Almeida J, Bueno C, Alguero MC, Sanchez ML, Canizo MC, Fernandez ME, et al. Extensive characterization of the immunophenotype and pattern of cytokine production by

distinct subpopulations of normal human peripheral blood MHC II⁺/lineage⁻ cells. *Clin Exp Immunol* 1999;118(3):392-401.

15. Blom B, Ligthart SJ, Schotte R, Spits H. Developmental origin of pre-DC2. *Hum Immunol* 2002;63(12):1072-80.

16. MacDonald KP, Munster DJ, Clark GJ, Dzionek A, Schmitz J, Hart DN. Characterization of human blood dendritic cell subsets. *Blood* 2002;100(13):4512-20.

17. Svensson M, Stockinger B, Wick MJ. Bone marrow-derived dendritic cells can process bacteria for MHC-I and MHC-II presentation to T cells. *J Immunol* 1997;158(9):4229-36.

18. Sallusto F, Cella M, Danieli C, Lanzavecchia A. Dendritic cells use macropinocytosis and the mannose receptor to concentrate macromolecules in the major histocompatibility complex class II compartment: downregulation by cytokines and bacterial products. *J Exp Med* 1995;182(2):389-400.

19. Sallusto F, Lanzavecchia A. Efficient presentation of soluble antigen by cultured human dendritic cells is maintained by granulocyte/macrophage colony-stimulating factor plus interleukin 4 and downregulated by tumor necrosis factor alpha. *J Exp Med* 1994;179(4):1109-18.

20. Caux C, Vanbervliet B, Massacrier C, Azuma M, Okumura K, Lanier LL, et al. B70/B7-2 is identical to CD86 and is the major functional ligand for CD28 expressed on human dendritic cells. *J Exp Med* 1994;180(5):1841-7.

21. Inaba K, Witmer-Pack M, Inaba M, Hathcock KS, Sakuta H, Azuma M, et al. The tissue distribution of the B7-2 costimulator in mice: abundant expression on dendritic cells in situ and during maturation in vitro. *J Exp Med* 1994;180(5):1849-60.

22. Winzler C, Rovere P, Rescigno M, Granucci F, Penna G, Adorini L, et al. Maturation stages of mouse dendritic cells in growth factor-dependent long-term cultures. *J Exp Med* 1997;185(2):317-28.

23. Buelens C, Verhasselt V, De Groote D, Thielemans K, Goldman M, Willems F. Human dendritic cell responses to lipopolysaccharide and CD40 ligation are differentially regulated by interleukin-10. *Eur J Immunol* 1997;27(8):1848-52.

24. Granelli-Piperno A, Pope M, Inaba K, Steinman RM. Coexpression of NF-kappa B/Rel and Sp1 transcription factors in human immunodeficiency virus 1-induced, dendritic cell-T-cell syncytia. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1995;92(24):10944-8.

25. Brouck T. Survival of mature CD4 T lymphocytes is dependent on major histocompatibility complex class II-expressing dendritic cells. *J Exp Med* 1997;186(8):1223-32.

26. Mellman I, Steinman RM. Dendritic cells: specialized and regulated antigen processing machines. *Cell* 2001;106(3):255-8.

27. Henderson RA, Finn OJ. Human tumor antigens are ready to fly. *Adv Immunol* 1996;62:217-56.
28. Paglia P, Chiodoni C, Rodolfo M, Colombo MP. Murine dendritic cells loaded in vitro with soluble protein prime cytotoxic T lymphocytes against tumor antigen in vivo. *J Exp Med* 1996;183(1):317-22.
29. Boczkowski D, Nair SK, Snyder D, Gilboa E. Dendritic cells pulsed with RNA are potent antigen-presenting cells in vitro and in vivo. *J Exp Med* 1996;184(2):465-72.
30. Gong J, Chen D, Kashiwaba M, Kufe D. Induction of antitumor activity by immunization with fusions of dendritic and carcinoma cells. *Nat Med* 1997;3(5):558-61.
31. St Louis DC, Woodcock JB, Franzoso G, Blair PJ, Carlson LM, Murillo M, et al. Evidence for distinct intracellular signaling pathways in CD34+ progenitor to dendritic cell differentiation from a human cell line model. *J Immunol* 1999;162(6):3237-48.
32. Gattei V, Carbone A, Zagonel V, Pinto A. Expression of natural killer antigens in a subset of 'non-T, non-B lymphoma/leukaemia with histiocytic features'. *Br J Haematol* 1990;76(3):444-8.
33. Bagot M, Bouloc A, Charue D, Wechsler J, Bensussan A, Bousmell L. Do primary cutaneous non-T non-B CD4+CD56+ lymphomas belong to the myelo-monocytic lineage? *J Invest Dermatol* 1998;111(6):1242-4.
34. Jaffe ES, Harris NL, Diebold J, Muller-Hermelink HK. World Health Organization classification of neoplastic diseases of the hematopoietic and lymphoid tissues. A progress report. *Am J Clin Pathol* 1999;111(1 Suppl 1):S8-12.
35. Spits H, Lanier LL, Phillips JH. Development of human T and natural killer cells. *Blood* 1995;85(10):2654-70.
36. Petrella T, Comeau MR, Maynadie M, Couillault G, De Muret A, Maliszewski CR, et al. 'Agranular CD4+ CD56+ hematodermic neoplasm' (blastic NK-cell lymphoma) originates from a population of CD56+ precursor cells related to plasmacytoid monocytes. *Am J Surg Pathol* 2002;26(7):852-62.
37. Uchiyama N, Ito K, Kawai K, Sakamoto F, Takaki M, Ito M. CD2-, CD4+, CD56+ agranular natural killer cell lymphoma of the skin. *Am J Dermatopathol* 1998;20(5):513-7.
38. DiGiuseppe JA, Louie DC, Williams JE, Miller DT, Griffin CA, Mann RB, et al. Blastic natural killer cell leukemia/lymphoma: a clinicopathologic study. *Am J Surg Pathol* 1997;21(10):1223-30.
39. Shinoda K, Muraki T, Yano M, Yamada T, Takao A. Infant leukemia suggestive of natural killer cell precursor origin followed an unusual clinical course. *Acta Haematol* 2000;104(4):202-6.

40. Garnache-Ottou F, Chaperot L, Biichle S, Ferrand C, Remy-Martin JP, Deconinck E, et al. Expression of the myeloid-associated marker CD33 is not an exclusive factor for leukemic plasmacytoid dendritic cells. *Blood* 2005;105(3):1256-64.
41. Lucio P, Parreira A, Orfao A. CD123hi dendritic cell lymphoma: an unusual case of non-Hodgkin lymphoma. *Ann Intern Med* 1999;131(7):549-50.
42. Leroux D, Mugneret F, Callanan M, Radford-Weiss I, Dastugue N, Feuillard J, 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* 2002;99(11):4154-9.
43. Rossi JG, Felice MS, Bernasconi AR, Ribas AE, Gallego MS, Somardzic AE, et al. Acute leukemia of dendritic cell lineage in childhood: incidence, biological characteristics and outcome. *Leuk Lymphoma* 2006;47(4):715-25.
44. Lowenberg B, Downing JR, Burnett A. Acute myeloid leukemia. *N Engl J Med* 1999;341(14):1051-62.
45. Campana D. Determination of minimal residual disease in leukaemia patients. *Br J Haematol* 2003;121(6):823-38.
46. Cave H, van der Werff ten Bosch J, Suci S, Guidal C, Waterkeyn C, Otten J, et al. Clinical significance of minimal residual disease in childhood acute lymphoblastic leukemia. European Organization for Research and Treatment of Cancer--Childhood Leukemia Cooperative Group. *N Engl J Med* 1998;339(9):591-8.
47. Campana D, Coustan-Smith E. Minimal residual disease studies by flow cytometry in acute leukemia. *Acta Haematol* 2004;112(1-2):8-15.
48. Spits H, Couwenberg F, Bakker AQ, Weijer K, Uittenbogaart CH. Id2 and Id3 inhibit development of CD34(+) stem cells into predendritic cell (pre-DC)2 but not into pre-DC1. Evidence for a lymphoid origin of pre-DC2. *J Exp Med* 2000;192(12):1775-84.
49. Olweus J, BitMansour A, Warnke R, Thompson PA, Carballido J, Picker LJ, et al. Dendritic cell ontogeny: a human dendritic cell lineage of myeloid origin. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1997;94(23):12551-6.
50. Kohrgruber N, Halanek N, Groger M, Winter D, Rappersberger K, Schmitt-Egenolf M, et al. Survival, maturation, and function of CD11c- and CD11c+ peripheral blood dendritic cells are differentially regulated by cytokines. *J Immunol* 1999;163(6):3250-9.
51. Mohty M, Jarrossay D, Lafage-Pochitaloff M, Zandotti C, Briere F, de Lamballeri XN, et al. Circulating blood dendritic cells from myeloid leukemia patients display quantitative and cytogenetic abnormalities as well as functional impairment. *Blood* 2001;98(13):3750-6.
52. Katsura Y. Redefinition of lymphoid progenitors. *Nat Rev Immunol* 2002;2(2):127-32.
53. Acheson A, Sunshine JL, Rutishauser U. NCAM polysialic acid can regulate both cell-cell and cell-substrate interactions. *J Cell Biol* 1991;114(1):143-53.

54. Byrd JC, Edenfield WJ, Shields DJ, Dawson NA. Extramedullary myeloid cell tumors in acute nonlymphocytic leukemia: a clinical review. *J Clin Oncol* 1995;13(7):1800-16.

NORMAS ADOTADAS

Este trabalho foi realizado seguindo a normatização para trabalhos de conclusão do Curso de Graduação em Medicina, aprovada em reunião do Colegiado do Curso de Graduação em Medicina da Universidade Federal de Santa Catarina, em 17 de Novembro de 2005.

ANEXOS

I. Mielograma com imunofenotipagem ao diagnóstico (29/12/2004)

II. Visão geral do protocolo de quimioterapia LMA-BFM-98.

III. Mielograma com imunofenotipagem da 1ª remissão clínica (01/03/2005).

IV. Mielograma com imunofenotipagem da recidiva da doença (19/12/2005).

V. Protocolo de tratamento MEA (do *Children's Cancer Group*).

- Etoposide 80mg/m²/dia, EV em 1 hora; hora 0-1
- AraC 1g/m², EV em 6 horas; horas 1-7
- Mitoxantrone 6mg/m², EV em 30 minutos, hora 10
- Solução oftálmica Decadron, dias 1-8
- Repetir esta combinação de quimioterapia diariamente por 6 dias.

VI. Protocolo de tratamento IDA-FLAG.

- Fludarabina 30mg/m²/dia, EV em 30 minutos; Dias 1-4
- AraC 2g/m²/dia, EV em 4 horas, 4 horas após Fludarabina; Dias 1-4
- Idarrubicina 10mg/m²/dia, EV em 1 hora; Dias 1-3
- Granuloquine 10mcg/kg/dia; Iniciar em Dia 0 e manter até neutrófilos > 1000 células/mm³.

VII. Mielograma com imunofenotipagem (06/03/2006), após indução com protocolo IDA-FLAG, demonstrando 1% de DRM.

APÊNDICE

I. Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos (CEPSH)

Este projeto (nº 049/06) foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos (CEPSH) da Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC), por unanimidade ou maioria, em reunião na data de 27 de março de 2006.

FICHA DE AVALIAÇÃO

A avaliação dos trabalhos de conclusão do Curso de Graduação em Medicina obedecerá os seguintes critérios:

1º. Análise quanto à forma (O TCC deve ser elaborado seguindo a normatização para trabalhos de conclusão do Curso de Graduação em Medicina, aprovada em reunião do Colegiado do Curso de Graduação em Medicina da Universidade Federal de Santa Catarina, em 17 de Novembro de 2005.);

2º. Quanto ao conteúdo;

3º. Apresentação oral;

4º. Material didático utilizado na apresentação;

5º. Tempo de apresentação:

- 15 minutos para o aluno;
- 05 minutos para cada membro da Banca;
- 05 minutos para réplica

DEPARTAMENTO DE: _____

ALUNO: _____

PROFESSOR: _____

NOTA

1. FORMA

2. CONTEÚDO

3. APRESENTAÇÃO ORAL

4. MATERIAL DIDÁTICO UTILIZADO

MÉDIA: _____ (_____)

Assinatura: _____