



Tumor neuroectodérmico primitivo (PNET) com invasão maciça em medula óssea simulando diagnóstico inicial de leucemia aguda

Primitive neuroectodermal tumor (PNET) with massive bone marrow invasion simulating the initial diagnosis of acute leukemia

Ana Lígia Rodrigues de Abreu Carvalho Sipolatti¹, Priscas Amelia dos Santos Bitencourt Amorim Matos¹, Marcos Daniel de Deus Santos¹, Volmar Belisário-Filho¹, Juliana Pestana Anjos Frechiani¹, Rodrigo Mazzini Calmon Alves¹, Síbia Soraya Marcondes¹

¹ Hospital Universitário Cassiano Antônio Moraes, Universidade Federal do Espírito Santo. Vitória/ES, Brasil.

Correspondência:
analigia.carvalho@hotmail.com

Direitos autorais:
Copyright © 2023 Ana Lígia Rodrigues de Abreu Carvalho Sipolatti, Priscas Amelia dos Santos Bitencourt Amorim Matos, Marcos Daniel de Deus Santos, Volmar Belisário-Filho, Juliana Pestana Anjos Frechiani, Rodrigo Mazzini Calmon Alves, Síbia Soraya Marcondes.

Licença:
Este é um artigo distribuído em Acesso Aberto sob os termos da Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional.

Submetido:
11/2/2023

Aprovado:
16/2/2023

ISSN:
2446-5410

RESUMO

Introdução: Os tumores neuroectodérmicos primitivos (PNETs), apesar de raros, se apresentam em maior frequência na adolescência. Em geral, eles acometem o sistema nervoso central, ossos ou tecidos moles. **Objetivo:** Demonstrar, por meio de um relato de caso, o difícil diagnóstico assertivo e precoce de uma neoplasia sólida invadindo primariamente a medula óssea, com apresentação clínica atípica, podendo simular leucemia aguda. **Métodos:** Coleta dos dados clínicos, laboratoriais e de prontuário nas unidades de Clínica Médica e Hematologia do Hospital Universitário Cassiano Antônio Moraes (Hucam). **Resultados:** Paciente do sexo feminino, 19 anos, que inicialmente apresentou sangramento cutâneo-mucoso, associado à anemia normocítica, leucograma normal e plaquetopenia, aumento de desidrogenase láctica, sem outras alterações laboratoriais. A análise do mielograma mostrou uma infiltração intensa da medula óssea por células com características imaturas, que faziam suspeitar fortemente de leucemia aguda. **Conclusão:** O diagnóstico final foi de um PNET com base no estudo histopatológico da biópsia de medula. O diagnóstico de algumas neoplasias é desafiador por sua rara incidência e/ou apresentação clínica atípica. O trabalho suscita a importância da correlação clínica com os dados da investigação diagnóstica laboratorial, estimulando o raciocínio clínico frente aos diversos diagnósticos diferenciais, alertando a comunidade médica para casos semelhantes, favorecendo a segurança do paciente por evitar tratamentos inadequados, interferindo no desfecho clínico.

Palavras-chave: Tumor neuroectodérmico primitivo; Diagnóstico diferencial; Leucemia aguda.

ABSTRACT

Introduction: Primitive neuroectodermal tumors (PNETs), although rare, are more frequent in adolescence. They generally affect the central nervous system, bones, or soft tissues. **Objective:** To demonstrate, through a case report, the difficult assertive and early diagnosis of a solid neoplasm primarily invading the bone marrow, with an atypical clinical presentation, which may simulate acute leukemia. **Methods:** Collecting clinical, laboratory, and medical data in the Clinical Medicine and Hematology units of Hucam. **Results:** Female patient, 19 years old, initially presented cutaneous-mucosal bleeding, associated with normocytic anemia, normal leukogram, thrombocytopenia, and increased lactate dehydrogenase, without other laboratory alterations. Myelogram analysis has shown intense infiltration of the bone marrow by cells with immature characteristics, which strongly suggested acute leukemia. **Conclusion:** The final diagnosis was a primitive neuroectodermal tumor based on the histopathological study of the bone marrow biopsy. The diagnosis of some neoplasms is challenging due to their rare incidence and/or atypical clinical presentation. This work raises the importance of clinical correlation with data from laboratory diagnostic investigation, stimulating clinical reasoning in the face of several differential diagnoses, alerting the medical community to similar cases and favoring patient safety, avoiding inappropriate treatments, and interfering with the clinical outcome.

Keywords: Primitive neuroectodermal tumors; Differential diagnosis; Acute leukemia.

INTRODUÇÃO

Os tumores neuroectodérmicos primitivos (PNETs) representam uma categoria de tumores raros de pequenas células redondas com alto potencial de agressividade e metástase. A origem está relacionada às células da crista neural envolvendo ossos, tecidos moles e majoritariamente o sistema nervoso central¹.

O prognóstico varia de acordo com sítio acometido e a extensão da patologia em geral, com sobrevida livre de doença de 2 a 3 anos. A maior incidência dos PNETs ocorre na adolescência e em pacientes adultos jovens, entre 10 e 20 anos, e não apresentam predileção por sexo².

O objetivo deste trabalho foi demonstrar, por meio de um relato de caso, o difícil diagnóstico assertivo e precoce de uma neoplasia sólida invadindo primariamente a medula óssea, com apresentação clínica atípica, podendo simular leucemia aguda. Os dados da anamnese, do exame físico e de exames laboratoriais foram documentados e estão descritos a seguir.

RELATO DO CASO

Paciente do sexo feminino, 19 anos, admitida na enfermaria do Hospital Universitário Cassiano Antônio de Moraes (Hucam), nas unidades de Clínica Médica e Hematologia em 30 de junho de 2022. Após assinatura de Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), os dados clínicos e de prontuário incluindo todos os dados laboratoriais internos e externos foram coletados. A paciente relatava mialgia, cefaleia e calafrios que iniciaram após a terceira dose da vacinação para covid (Astra-Zeneca), evoluindo dois dias após com o surgimento de equimoses em membros e metrorragia. No exame físico apresentava-se levemente pálida, afebril, com sangramento cutâneo em membros inferiores e superiores, sem linfonodomegalias periféricas ou visceromegalias, sem relato de história familiar positiva para doenças oncológicas ou hematológicas. Os exames iniciais revelaram uma anemia leve normocítica: (Hb-10.5g/dl), leucócitos-8200/

mm³, plaquetopenia (12000/mm³), aumento de desidrogenase láctica em 4550 (aumentado 18 vezes para o valor de normalidade) e beta HCG negativo. A morfologia inicial do sangue periférico não revelou alterações leucocitárias. Porém, em função de uma piora progressiva clínica e laboratorial, com queda do estado geral e piora da plaquetopenia, alcançando valor de 2.000, foi necessário ampliar a investigação laboratorial por meio da coleta do aspirado de medula óssea e realização de mielograma, imunofenotipagem e citogenética.

O mielograma evidenciou uma infiltração maciça na medula óssea de forma homogênea, apresentando mais de 90% de células com alta relação núcleo-citoplasmática, cromatina frouxa, configurando aspecto morfológico de células blásticas (Figura 1).

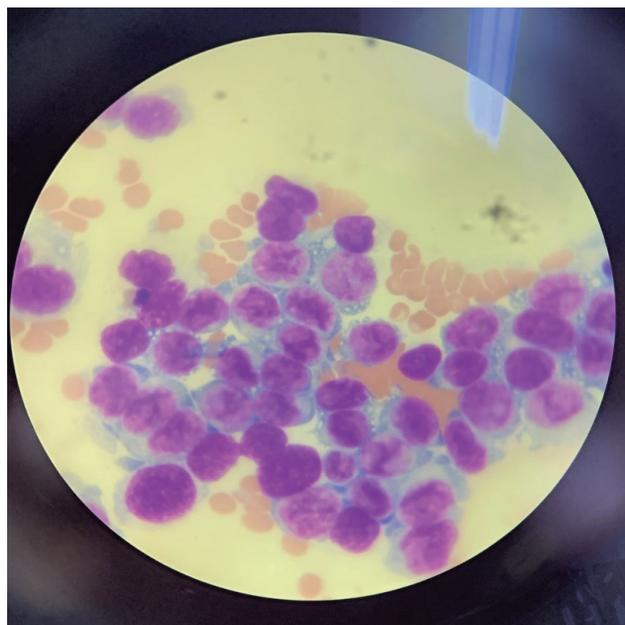


FIGURA 1. Esfregaço de medula óssea corada pela técnica Giemsa. Imagem evidencia infiltrado difuso de células com aspecto homogêneo, de células imaturas com características blásticas. Fonte: Os autores.

Para confirmação diagnóstica e prognóstica são utilizados de rotina no serviço os exames de imunofenotipagem, análise de cariótipo e marcadores biomoleculares. Após resultado de imunofenotipagem do material, identificaram-se 18,9% de células com tamanho e complexidade interna medianos, expressando CD56 de forte intensidade e negativas

para cCD3 (CD3 citoplasmático), CD3, CD4, CD5, CD7, CD8, CD10, CD11b, CD13, CD14, CD15, CD16, CD19, CD20, CD33, CD34, CD36, CD38, CD45, CD56, CD61, CD64, CD71, cCD79a (CD79a citoplasmático), CD117, CD123, CD138, Kappa, Lambda, cMPO (Mieloperoxidase citoplasmática) (Figura 2).

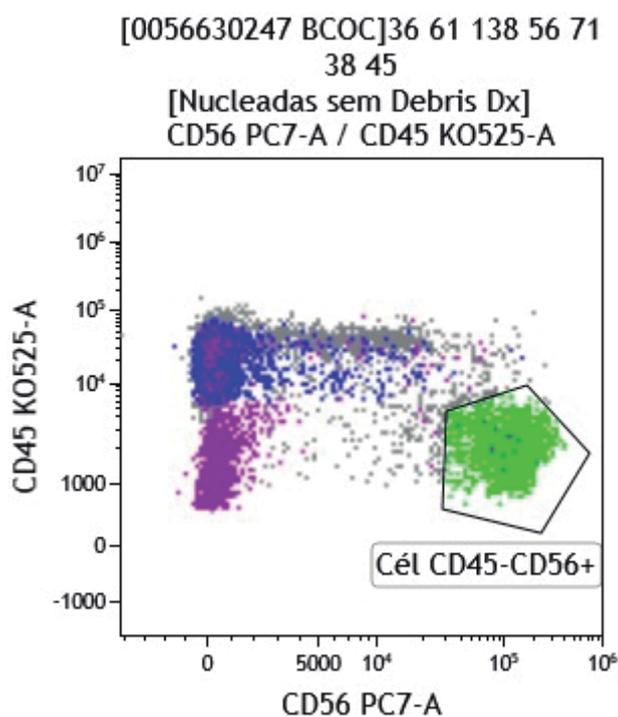


FIGURA 2. Imunofenotipagem de células da medula óssea mostrando-se fortemente marcada por CD56 e ausência de marcação no material para CD45. Fonte: Os autores.

Considerando a suspeita de neoplasia não hematológica pelos dados de imunofenotipagem, foi ampliada a investigação laboratorial com biopsia de medula óssea para estudo anatomopatológico e imuno-histoquímica (IHQ). Esses exames foram

essenciais para o diagnóstico assertivo e definitivo da doença (PNET). Os achados da biopsia de medula e IHQ mostraram infiltração difusa e maciça por neoplasia de células pequenas, redondas e azuis (Figura 3), sugerindo diagnóstico de neoplasia maligna indiferenciada consistente com PNET.

A paciente foi encaminhada para um hospital de referência em oncologia no estado do Espírito Santo. Atualmente mantém acompanhamento no ambulatório de oncologia, e após o quinto ciclo do protocolo VAC (doxorrubicina; vincristina e ciclofosfamida) apresenta melhora de parâmetros clínicos e laboratoriais com significativa redução da desidrogenase láctica (valor: 308) e níveis hematemétricos normalizados (HB: 12,3; leucócitos totais: 7.280 e plaquetas 249.000).

DISCUSSÃO

Os PNETs são neoplasias agressivas e originárias de tecidos neuroectodérmico, podendo apresentar e comprometer uma gama heterogênea de órgãos e tecidos, e o seu principal diagnóstico diferencial é o sarcoma de Ewing³. Têm característica de rápida progressão e geralmente apresentam desfechos ruins com mau prognóstico⁴. O pico de incidência é na adolescência e não tem predileção por sexo⁹.

Sabe-se que os PNETs se apresentam como tumores sólidos e acometem primariamente sistema nervoso central, parede torácica e partes moles de extremidades⁵. Cerca de 30% dos casos apresentam metástase no momento do diagnóstico, os sítios relatados são em sistema esquelético, pulmão, pleura, medula óssea, sistema nervoso

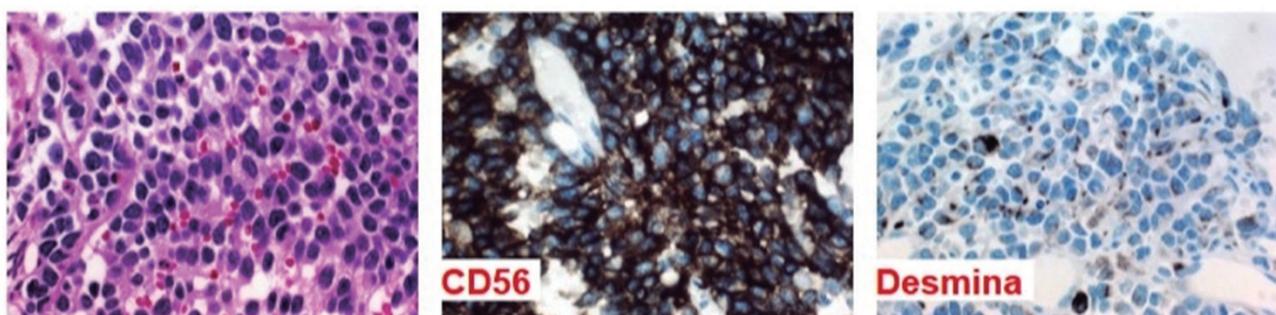


FIGURA 3. Resultado de marcadores da imuno-histoquímica. Na sequência as imagens demonstram: achados de células atípicas, hipercoreadas, com numerosas fendas nucleares; células fortemente positivas para CD56 e pequeno subconjunto de células positivas para desmina. Fonte: Os autores.

central, cadeia simpática, glândulas suprarrenais, fígado e órbita⁶.

Almeida *et al.* relataram um caso de PNET em ovário, com sinais e sintomas de inapetência, astenia, palidez e aumento do volume abdominal⁷. Enquanto o caso em questão apresentou-se com sangramento cutaneomucoso e plaquetopenia, associado a sintomas constitucionais inespecíficos, como palidez, astenia e hiporexia ao diagnóstico. Portanto, o relato exemplifica uma apresentação atípica e rara, com escassos relatos em literatura de apresentação única e primariamente em medula óssea, sem outros achados de massas em órgãos ou tecidos, fato que dificultou ainda mais a investigação e a elucidação clínica.

O diagnóstico de PNET pode ser confirmado pela histologia e imuno-histoquímica, que geralmente apresentam positividade para: vimentina, CD19, glicoproteína p30-p32, além dos marcadores neuronais (neurofilamentos, sinaptofisina, cromogranina e enolase neuronal específica)⁹, embora não sejam específicos.

Outro dado importante da imuno-histoquímica é a positividade para o CD99. Em geral, os PNETs têm sensibilidade superior a 95% para esse marcador, embora também não seja específico⁶. Curiosamente, a paciente relatada apresenta outra manifestação atípica, visto que o CD99 foi negativo na imuno-histoquímica, configurando apresentação ainda mais atípica para o caso.

Nesse caso clínico a análise anatomopatológica, da biópsia de medula, foi decisiva para o diagnóstico correto. Destaca-se a importância do patologista na avaliação de tumores indiferenciados e atípicos, pois, diante de uma apresentação incomum, em que havia poucas evidências diagnósticas pela imuno-histoquímica, foi possível concluir que se tratava de PNET.

Não há consenso na literatura sobre o plano de tratamento de PNET e varia de acordo com o protocolo de cada instituição, porém, em geral, as drogas mais utilizadas são: ifosfamida, ciclofosfamida, adriamicina, etoposide, vincristina, actinomicina. A radioterapia é indicada nos pacientes com tumores localizado e irresssecáveis ou parcialmente ressecáveis¹⁰.

Com desfechos clínicos desfavoráveis, os PNETs apresentam uma sobrevida menor do que 50% em três anos e 30%-45% em cinco anos⁸. A paciente relatada no caso, devido ao diagnóstico precoce e correto, foi referenciada ao serviço de oncologia, em que conseguiu tratamento adequado em tempo hábil, e, portanto, segue em quimioterapia ambulatorial, estável clinicamente e em bom estado geral.

Assim como descrito na literatura, os dados relatados retratam a dificuldade diagnóstica devido à raridade associada a apresentações inusitadas dessa doença, representando um desafio para a comunidade médica. O envolvimento primário do sangue periférico e da medula óssea direciona para a avaliação do hematologista. No entanto, destacam-se a importância da correlação clínica com os dados da investigação diagnóstica laboratorial e a avaliação interdisciplinar para o correto raciocínio clínico.

Dada a apresentação atípica, tanto clínica quanto laboratorial, entendemos ser de suma importância compartilhar esses dados com a comunidade médica para situações semelhantes, promovendo melhoria do cuidado com tratamentos mais precisos e precoces.

REFERÊNCIAS

1. Dehner LP. Primitive neuroectodermal tumor and Ewing's sarcoma. *The American Journal of Surgical Pathology*. 1993;17(1):1-13.
2. Simão NM, Simão AA, Barbosa FA, Ribas GF, Marins RM, Pereira LV, Barbosa, AA. Tumor neuroectodérmico primitivo. Relato de caso. *Revista Brasileira de Clínica Médica*. 2011;9(5):393-396.
3. Zavarize JD, Saito OS, Ferreira FP, Leal F, Soares DJ, Luiz JM. Primitive neuroectodermal tumor in advanced age: case report. *Brazilian Journal of Oncology*. 2020;16:1-2.
4. Romero R, Abelairas J, Sanz J, Ruiz MM, Sendagorta E. Recurrence of peripheral primitive neuroectodermal tumor of the orbit with systemic metastases. *Archivos de la Sociedad Española de Oftalmología*. 2006;81(10):599-602.
5. Barrozo AJ, Nascimento CA, Teixeira GC, Freire GS, Koga K. Tumor primitivo neuroectodérmico: relato de um caso de padrão incomum. *Brazilian Journal of Health Review*. 2021;4(2):7263-7267.
6. Antonangelo L, Rosa AG, Corá AP, Acencio MM, Moreira LC, Suso FV. Derrame pleural incomum: metástase pleuropulmonar de tumor neuroectodérmico primitivo. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*. 2009;35:606-609.

7. Almeida ALC, Bispo DB, Arias VN, Gomes LM, Homsí LC, Abadia MS, Ribeiro MA. Tumor neuroectodérmico primitivo em ovário: um relato de caso. *Brazilian Journal of Development*. 2021;7(1):10136-10143.
8. Silva DM, Oliva RN, Chen VG, Alves MT, Fujita RR. Tumor neuroectodérmico periférico em cavidade nasal-relato de caso. *Brazilian Journal of Otorhinolaryngology*. 2020;86:s41-s43.
9. Romero IL, Pereira LS, Campos FA, Vital Filho J., Bison SH. Tumor neuroectodérmico primitivo periférico primário da órbita: relato de caso. *Arquivos Brasileiros de Oftalmologia*. 2008;71:871-873.
10. Costa CM, Rondinelli P., de Camargo B. Tumor neuroectodérmico primitivo na infância: relato de 13 casos e revisão da literatura. *Revista Brasileira de Cancerologia*. 2000;46(3):293-298.

DECLARAÇÕES

Contribuição dos autores

Concepção: ALRACS. Investigação: ALRACS, SSM, RMCA, PASBAM, MDDS, VBF, JPAF, SSM. Metodologia: ALRACS. Tratamento e análise de dados: ALRACS, SSM, RMCA, PASBAM, MDDS, VBF, SSM. Redação: ALRACS. Revisão: SSM. Aprovação da versão final: ALRACS, SSM. Supervisão: SSM.

Financiamento

O artigo contou com financiamento próprio.

Conflito de interesse

Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

Aprovação no comitê de ética

O presente estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal do Espírito Santo, sob o número 5.822.645.

Disponibilidade de dados de pesquisa e outros materiais

Dados de pesquisa e outros materiais podem ser obtidos por meio de contato com os autores.

Editores responsáveis

Carolina Fiorin Anhoque, Blima Fux, Luziélío Alves Sidney Filho.

Endereço para correspondência

Universidade Federal do Espírito Santo, Av. Marechal Campos, 1468, Maruípe, Vitória/ES, Brasil, CEP: 29043-900.