

Scientific Electronic Archives

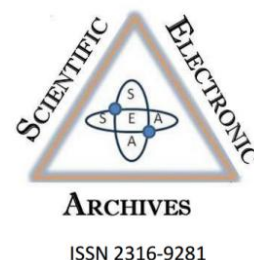
Issue ID: Sci. Elec. Arch. 10:1

February 2017

Article link

<http://www.seasinop.com.br/revista/index.php?journal=SEA&page=article&op=view&path%5B%5D=355&path%5B%5D=pdf>

Included in DOAJ, AGRIS, Latindex, Journal TOCs, CORE, Discoursio Open Science, Science Gate, GFAR, CIARDRING, Academic Journals Database and NTHRYS Technologies, Portal de Periódicos CAPES



Leucemia de mastócitos: relato de caso

Mast cell leucemia: case report

P. S. P. Silva, F. N. Matorelli, J. L. Dullius, S. Gonçalves, M. Sanchez, E. Ruiz, G. D. Cruz

Universidade de Santo Amaro

Author for correspondence: priscila_sarkozi_silva@hotmail.com

Resumo. A mastocitose é uma doença rara, causada pela proliferação e o acúmulo de mastócitos em locais que apresentam tecido conjuntivo e medula. O termo leucemia de mastócitos é empregado para definir a proliferação de mastócitos neoplásicos na medula óssea. Uma cadela foi atendida no setor de Clínica Médica do Hospital Veterinário da Universidade de Santo Amaro - UNISA, apresentando prostração, apatia, êmese, termofilia e intensa distrição expiratória, no exame de mielograma, foi visualizado hiper celularidade de 60% onde 43,8% eram mastócitos maduros. No leucograma constatou-se predomínio de 68% de células compatíveis com mastócitos. O animal veio a óbito e encaminhado ao Serviço de Patologia, em exame necroscópico foi visto acentuada hepatomegalia e esplenomegalia, e presença de pequenas úlceras e erosões gástricas não perfurativas. Foi realizado exame citológico e histopatológico. E constatado pelo quadro, que se tratava de um caso de leucemia de mastócitos.

Palavras chaves: Mastocitose, Leucemia de mastócitos, mastócitos.

Abstract. Mastocytosis is a rare disease caused by the proliferation and accumulation of mast cells in places that have connective tissue and marrow. The term mast cell leukemia is used to define the proliferation of neoplastic mast cells in the bone marrow. A dog was treated at the Veterinary Hospital of the University of Santo Amaro - UNISA, with prostration, apathy, vomiting, and intense termofilia distrição exhalation, the examination of the bone marrow was visualized hypercellularity 60% where 43.8% were mature mast cells. The animal died and sent to the Pathology Service to necropsy exam that shows severe hepatomegaly, splenomegaly and presence of small ulcers and gastric erosion. It was carried out cytological and histological examination. therefore found a case of mast cell leukemia.

Keywords: Mastocytosis, mast cell leukemia, mast cells.

Introdução

A mastocitose é uma doença de caráter raro, causada pela proliferação e o acúmulo de mastócitos em locais que apresentam tecido conjuntivo e medula. Os mecanismos envolvidos na etiologia podem incluir alterações de produção, proliferação, maturação e localização (BURNETT, et al., 2007). Um das principais formas da mastocitose sistêmica difundida em medicina humana é a leucemia de mastócitos, conhecida também como mastocitose sistêmica maligna.

Em Medicina Veterinária, O'Keefe e Couto et al., (1987) estabeleceram critérios para se determinar o envolvimento sistêmico, entre eles a presença elevada de mastócitos em sangue periférico, botões leucoplaquetários, fígado, baço, medula óssea (maior do que 10 mastócitos por 1.000 células nucleadas) e envolvimento de linfonodos distante de um possível tumor primário.

Nem todos esses critérios necessariamente ocorrem ao mesmo tempo.

As alterações hematológicas encontradas frequentemente são: anemia, trombocitopenia, leucopenia, eosinofilia e basofilia (ESCRIBANO, VILLARRUBIA et al., 1996).

Os sinais e sintomas clínicos da mastocitose ocorrem através do aumento da produção ou liberação dos mediadores, que se disseminam na circulação hemolinfática e que provocam efeitos biológicos (METCALFE et al., 2003).

A mastocitose maligna ou leucemia de mastócitos são os termos utilizados para definir a proliferação de mastócitos neoplásicos na medula óssea. Neoplasias causadas por mastócitos (mastocitoma) são comuns em cães, porém, raramente são acompanhadas de leucemia dos mastócitos (DAVIES et al., 1981).

Os mastócitos estão em grande quantidade nas regiões perivasculares do tecido cutâneo, trabéculas esplênicas, tríade portal hepática, trato gastrointestinal e sistema respiratório (ROSS & PAWLINA et al., 2012). Estas células derivam da linhagem hematopoética granulocítica (SCOTT & STOCKHAM et al., 2000), mais precisamente de células pluripotentes da medula óssea, que expressam o antígeno CD34 (KATSAMBAS et al., 1999), sendo lançadas na circulação como células imaturas, e sob a influência do SCF e da IL-3 iniciam sua diferenciação (ROBBIE-RYAN & BROWN et al., 2002).

As células progenitoras dos mastócitos apresentam em sua superfície receptor de tirosina quinase (C-KIT), responsável pela maturação celular mastocitária (VALENT, AKIN et al., 2005).

Em cães saudáveis não há a presença de mastócitos diferenciados em sangue periférico, porém são comuns em medula óssea e linfonodos (SCOTT & STOCKHAM et al., 2000).

Os mediadores inflamatórios presentes nos grânulos citoplasmáticos, constituem-se de aminas biogênicas (como por exemplo, a histamina) e proteoglicanos (como a heparina e o sulfato de condroitina), que promovem efeitos biológicos em diversos tecidos e órgãos (SCOTT & STOCKHAM, 2000). O processo responsável pela liberação dos grânulos é conhecido como degranulação, sendo promovido de duas maneiras distintas, a sequencial e a de exocitose.

A sequencial é caracterizada por mastócitos residentes de tecidos com inflamação crônica, onde ocorre redução do número de grânulos (BEIL, SCHULZ et al., 2000). Por sua vez, a exocitose ocorre através de estímulos, onde se formam canais que se exteriorizam dos mastócitos através da fusão com a membrana citoplasmática (GHADIALLY et al., 1988). Após a degranulação há a recuperação e formação de novos grânulos.

Os métodos histo/citoquímicos mais utilizado para marcar os grânulos é o azul de toluidina, que interage com heparina, histamina, quimase e triptase (WELLE et al., 1997).

Relato de caso

Uma cadela, SRD, com aproximadamente 14 anos, foi atendida no setor de Clínica Médica do Hospital Veterinário da Universidade de Santo Amaro - UNISA, apresentando prostração, apatia, êmese, termofilia e intensa distrição expiratória. O animal não apresentava antecedentes de procedimentos cirúrgicos e/ou retiradas de nódulos.

Ao exame físico foi observado aumento de linfonodos poplíteos além de abdômen acentuadamente abaulado em região epigástrica.

O animal foi submetido ao exame de hemograma, onde se observou anemia normocítica hipocrômica não regenerativa. No leucograma constatou-se predomínio de 68% de células com núcleo oval/arredondado, com nucléolos aparentes e grânulos basofílicos recobrimdo núcleo e citoplasma, e o fundo da preparação (Figura 1). Tais características compatíveis com mastócitos.

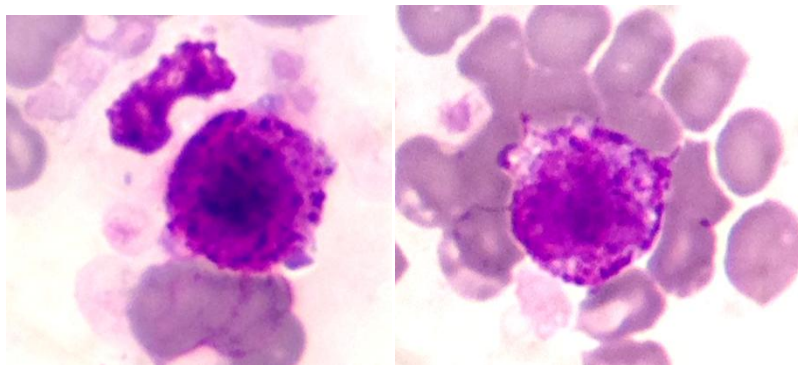


Figura 1: Presença de mastócitos em sangue periférico. Esfregaço sanguíneo, Panótico 400x.

No exame de mielograma, foi realizado aspiração de região esternal, com hiperplasticidade de 60% onde a medula apresentava hipocelularidade de series eritroide, mielóide e megacariocítica e intensa presença de mastócitos onde se observou intensa presença de células apresentando núcleo e citoplasma arredondados, cromática frouxa e citoplasma repleto de grânulos de coloração púrpura, sugerindo se tratar de mastócitos maduros em contagem de 43,8% de células.

O animal apresentou piora no quadro, levando à uma parada cardiorespiratória.

No exame necroscópico foi observada discreta presença de líquido ascítico serosanguinolento, acentuada hepatomegalia difusa (Figura 2), associada a múltiplas formações circulares esbranquiçadas, de 0,3 a 4 cm de diâmetro, com consistência firme a macia e infiltrativa. Acentuada esplenomegalia difusa com presença de um único nódulo, circunscrito, de 1,5cm localizado em região de corpo esplênico com

características semelhantes às formações hepáticas.

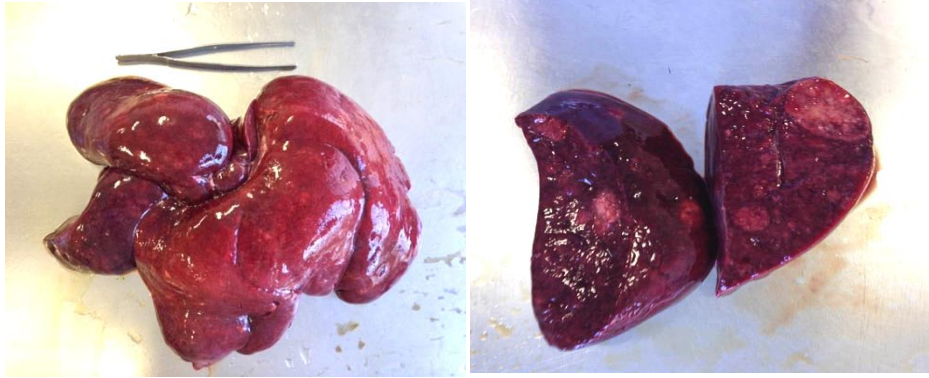


Figura 2: Acentuada hepatomegalia difusa, com presença de diversos nódulos.

Presença de pequenas úlceras e erosões gástricas não perfurativas em região de corpo e piloro eram observadas, com intensa edemaciação e congestão de mucosa. O pulmão exibia moderada congestão com discreto edema espumoso. Não foram observadas alterações macroscópicas cardiovasculares.

O exame citológico de fígado e baço (Figura 3) apresentaram moderada quantidade de células grandes arredondadas, com citoplasma amplo, bem delimitado e basofílico, núcleos grandes e ovalados

contendo nucléolos evidentes, intensa pigmentação extracelular, compatíveis morfologicamente com mastócitos.

No exame histopatológico de fígado (Figura 4) observou-se proliferação de células redondas altamente compatíveis com mastócitos localizadas desorganizadas, dispostas em cordões de hepatócitos desorganizados e em disposição mais sólida, principalmente em áreas periportais. Ausência de figuras de mitose ou células multinucleadas. Moderado pleomorfismo e anisocariose.

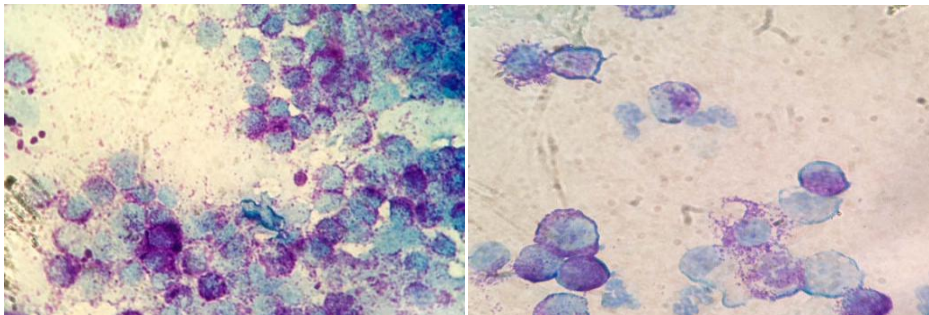


Figura 3: Lâmina citológica por *imprint* de fígado (esquerda) e baço (direita). Notar grande quantidade de grânulos intra e extracitoplasmático oriundos de Mastócitos. Microscópio óptico Azul de Toluidina 400X

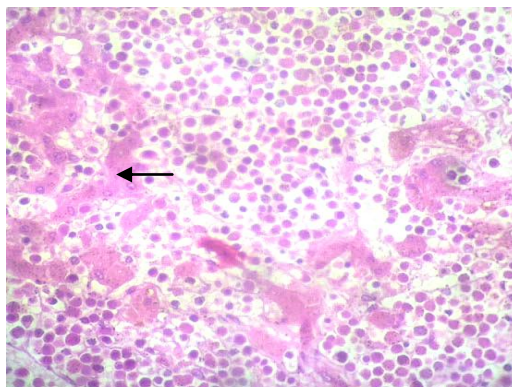


Figura 4: Lamina histopatológica de fígado, notar cordões de hepatócitos íntegros (seta) em entremeio a mastócitos. Microscópio óptico 400x

Conclusão

Em seres humanos a leucemia de mastócitos é detectada pelo mielograma, onde a porcentagem de mastócitos ultrapassa 20% das células encontradas no exame, onde os mesmos apresentam projeções citoplasmáticas, núcleo multilobulado e discreta hipogranulação (SANDES, 2011), o que se equipara às descritas no paciente do presente relato, com um total de 43,8%.

A sintomatologia clínica apresentada tais como êmese, dispnéia, aumento abdominal, hepatomegalia, esplenomegalia, ascite, linfadenopatia e edema pulmonar, foram observados no nosso caso e são comumente visto em cães que apresentam mastocitose sistêmica (DAVIES, HAYDEN, et al., 1981; O'KEEFE, COUTO et al., 1987), assim como a coagulopatia associada à liberação de heparina a partir da desgranulação de mastócitos (MATSUDA, KANNAN, et al., 1991; O'KEEFE, COUTO et al., 1987).

Apesar de autores relatarem uma maior ocorrência de mastocitose secundária a mastocitoma (O'KEEFE, COUTO et al., 1987; MATSUDA, KANNAN et al., 1991), no caso em questão não havia histórico de antecedentes de retirada neoplásica.

A despeito de não existir nenhuma característica patognomônica, a afecção é diagnosticada mediante a história clínica, exame físico, laboratorial e biópsias (HARTMANN et al., 2001). Embora haja relatos em necropsia da presença de úlceras gastroduodenais, acompanhado de intensa congestão e a associação de hemorragia (O'KEEFE, COUTO et al., 1987; MATSUDA, KANNAN et al., 1991), o animal em questão apresentou apenas pequenas úlceras próximo a região de piloro estomacal, associada a intensa congestão difusa em mucosa.

As demais alterações necroscópicas verificadas no presente relato são semelhantes às descritas em literatura, como hepato esplenomegalia difusa, com formações nodulares circunscritas e aumento de linfonodos regionais, todos com envolvimento mastocítico, onde as células apresentavam conformação muito similar aos encontrados no sangue periférico (O'KEEFE, COUTO et al., 1987; MATSUDA, KANNAN et al., 1991; SANDES, 2011).

Não foram observadas eosinofilia e infiltrados eosinofílicos no caso em relato, assim como não foi realizado a concentração de histamina no plasma. Com base em informações encontradas e levantadas em Medicina Veterinária, nota-se que os sinais clinicopatológicos de leucemia de mastócitos associada à mastocitose sistêmica em cães são escassos.

Referências

BEIL, W.J.; SCHULZ, M.; WEFELMEYER, U. Mast cell granule composition and tissue location

– a close correlation. *Histology and Histopathology*, v. 15, p. 937-946, 2000.

BURNETT, M.M., HUANG, M.S., SELIEM, R.M.; Caso 39-2007: a 5-month-old girl with skin lesions. *N Engl J Med*. 2007;357:2616-23

ESCRIBANO, L.M., VILLARRUBIA, J.E., CERVERÓ, C.S., BELLAS, C.M., Mastocitosis Sistémica. *Clasificación, Clínica, Diagnóstico y Tratamiento*. *Medicine* 1996;7(31): 1367-1372.

DAVIES, A.P., HAYDEN, D.W., KLAUSNER, J.S., AND PERMAN, V.; Noncutaneous systemic mastocytosis and mast cell leukemia in a dog: Case report and literature review. *J. Am. Anim. Hosp. Assoc.* 17: 361-368, 1981.

GHADIALLY, F.N. *Ultrastructural pathology of the cell and matrix*. 3th. Tiptree : Butterworths, 1988. 587 p. 2 v. V. 1, cap. 4: Golgi complex and secretory granules. p. 396-402.

HARTMANN, K.; HENZ, B.M. Mastocytosis: recent advances in defining the disease. *British Journal of Dermatology*, Oxford, v. 114, p 682-695, 2001.

KATSAMBAS, A.D.; KARPOUZIS, A.J.; KOUMANTAKI-MATHIOUDAKI, E.; JORIZZO, J.L. Mastocytosis with skin manifestations: current status. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, v. 13, p. 155-165, 1999.

MATSUDA, H., KANNAN, Y., USHIO, H., KISO, Y., KANEMOTO, T., SUZUKI, H. AND KITAMURA, Y. J.; Nerve growth factor induces development of connective tissue-type mast cells in vitro from murine bone marrow cells. *Exp. Med.* 174: 7–14, 1991;

METCALFE DD. The mastocytosis syndrome. Freedberg IM, Eisen AZ, Wolf K, Austen KF, Lowell AG, Katz SI, Fitzpatrick TB, editors. *Dermatology in general medicine*. 6th ed. New York: McGraw-Hill; 2003. v.2, p.1902-8.

O'KEEFE, D.A., COUTO, C.G., BURKE-SCHWARTZ, C., et al. Systemic mastocytosis in 16 dogs. *J Vet Inter Med* 1, 75-80, 1987.

ROBBIE-RYAN, M.; BROWN, M.A. The role of mast cells in allergy and autoimmunity. *Current Opinion in Immunology*, London, v. 14, p. 728-733, 2002.

ROSS, M. H.; PAWLINA, W. *Histologia: texto e atlas, em correlação com Biologia celular e molecular*. 6.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2012. pp. 105, 164.

SANDES, A. F.; Quando suspeitar de mastocitose e como confirmar o diagnóstico. *Artigo Fleury*;

01/01/2011. Disponível em:
<http://www.fleury.com.br/medicos/educacao-medica/artigos/Pages/quando-suspeitar-de-mastocitose-e-como-confirmar-o-diagnostico.aspx>
Acesso: 12/02/2016

SCOTT, M.A. & STOCKHMAN, S.L. Basophils and Mast Cells. In: FELDMAN, B.F.; ZINKL, J.G.; JAIN, N.C. Schalm's: Veterinary hematology. 5a ed. Baltimore : Lippincott Williams & Wilkins, 2000. 1344 p, cap. 48. p. 308-317.

VALENT P, AKIN C, SPERR WR, MAYERHOFER M, FODINGER M, FRITSCHÉ-POLANZ R, *et al.* Mastocytosis: pathology, genetics, and current options for therapy. *Leuk Lymphoma*. 2005;46:35-48.

WELLE, M. Development, significance, and heterogeneity of mast cells with particular regard to the mast cell-specific proteases chymase and tryptase. *J Leukoc Biol*, 61, 233-245, 1997.