

Correlação entre citopénias periféricas e alterações citogenéticas na medula óssea numa população em idade pediátrica.

Experiência de 20 anos.

Maria do Céu Silva¹; Ana Paula Ambrósio¹; Neuza Silva¹; Catarina Ventura¹; Mónica Viegas¹; Paula Kjollerström²; Raquel Maia²; Hildeberto Correia¹

1- Instituto Nacional de Saúde Dr. Ricardo Jorge, IP, 2- Centro Hospitalar de Lisboa Central HPE., Hospital de D. Estefânia



Introdução

- ✓ O hemograma é o estudo mais solicitado e uma ferramenta essencial no diagnóstico das diferentes patologias em idade pediátrica, nomeadamente nas doenças hematológicas.
- ✓ As citopénias periféricas são o primeiro achado laboratorial sugestivo de uma doença hematológica, das quais é exemplo o síndrome mielodisplásico, púrpuras trombocitopénicas idiopáticas, entre outras. A confirmação destas patologias deverá passar pelo estudo da medula óssea, com análise desta por diferentes metodologias, entre as quais a análise do cariotipo por citogenética convencional.

Objectivo

- ✓ Pretende-se estabelecer uma correlação entre os resultados obtidos por citogenética convencional em amostras de medula óssea e a observação de citopénias periféricas numa população pediátrica, ao longo de 20 anos.

Métodos

- ✓ Foi realizada a análise de uma série retrospectiva de 20 anos (1995-2015) de 144 amostras de medula óssea de uma população pediátrica, que ao diagnóstico inicial apresentavam citopénia/(s) periférica/(s).
- ✓ As amostras foram processadas segundo o protocolo estabelecido para a análise cromossómica na medula óssea, incluindo cultura celular, para cada produto biológico, seguido de estudo citogenético para a identificação do cariotipo.

Resultados

- ✓ Nas 144 citopénias analisadas verificou-se (Fig. 1 e Fig. 2):
 - ❖ a idade média ao diagnóstico = 7 anos e 7 meses
 - ❖ 53% do sexo F e 47% do sexo M
 - ❖ 30 bicitopénias (21%),
 - ❖ 30 pancitopénias (21%),
 - ❖ 20 neutropénias (14%),
 - ❖ 10 anemias (7%) e
 - ❖ 54 trombocitopénias (37%) (21 de origem idiopática).
- ✓ Nas 144 amostras analisadas com citopénias periféricas, foram identificados 13 amostras com cariotipo anormal (Fig. 3 e Tab. 1).
- ✓ A maioria das amostras com cariotipos anormais apresentavam uma pancitopénia ou uma bicitopénia (Fig. 3 e Tab.1).

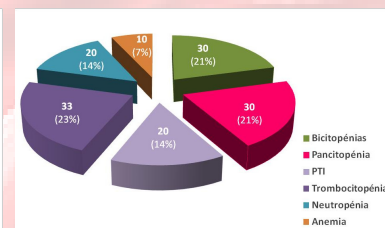
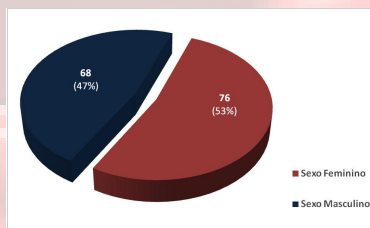


Fig. 1: Distribuição das amostras de acordo com o sexo.

Fig. 2: Distribuição das amostras de acordo com as diferentes citopénias diagnosticadas.

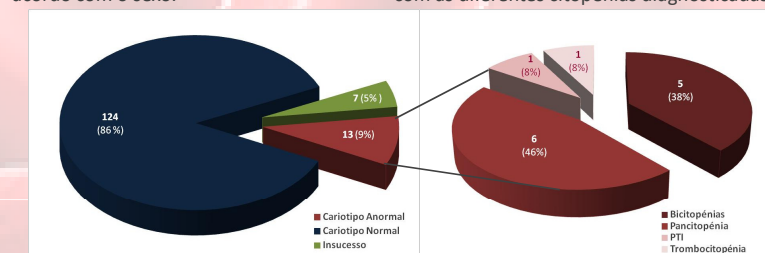


Fig. 3: Número de cariotipos anormais obtidos das 144 amostras de medula óssea analisadas com citopénias periféricas.

Tab. 1: Cariotipos anormais obtidos a partir das 144 amostras de medula óssea analisadas.

Citopénia	Amostra	Cariotipos Anormais	Hipótese de Diagnóstico
Pancitopénias	I	46,XY,t(15;17)(q22;q21)[29]/46,XY[1]	Leucemia Promielocítica Aguda (PML/RARA) ^{1,2}
	II	43~45,XX,der(5;17)(p10;q10),-6,der(7)t(2;7)(q13;p22)[cp30]	Neoplasmas Mielóides [[SMD (?) vs LMA (?)] ³
	III	46,XY,del(4)(q21)[2]/46,XY,del(7)(q22)[2]/46,XY,del(7)(q11.2)[2]/46,XY,der(7)(del(p15)del(7)(q22)[2]/46,XY,del(2)(p11),del(7)(q11.2)[3]/46,XY[19]	SMD(?) ^{2,8} ou LMA (?) ^{2,8} ou déficit de vitamina B12 e ácido fólico(?) ⁴
	IV	47,XX,+8[20]/46,XX[10]	SMD(?) vs LMA (?) ^{2,5}
	V	46,XX,del(5)(q15q31),t(15;17)(q22;q21)[21]/46,XX[9]	Leucemia Promielocítica Aguda (PML/RARA) ^{1,2}
	VI	47,XXY[15]/46,XY[35]	↑ risco de ocorrência de lúpus eritematoso sistémico (?) ^{6,7}
Bicitopénias	VII	49,XY,ins(1;7)(p32;q22p11),r(7),+19,+21,+22[5]/50,idem,+Y[39]/50,idem,+Y,t(6;16)(q23;q22)[4]/46,XY[2]	SMD(?) vs LMA (?) ^{9,10,11}
	VIII	46,XX,tetraploidia/octoploidia	Leucemia Megacariocítica (?) ¹²
	IX	47,XX,+21c[30]	Síndrome Down → doenças autoimunes (imunodeficiência) ¹³
	X	47,XX,i(18)(p10)c[30]	Infecção (?)
PTI	XI	46,XY,del(10)(p11.1p11.2)[7]/46,XY[23]	Leucemia Monocítica Congénita (?) ¹⁴
	XII	47,XX,+21c[30]	Síndrome Down → doenças autoimunes (imunodeficiência) ¹³
	XIII	Hipodiploidia	LLA(?) ¹⁵

Conclusões

- ✓ Nesta população, a maioria das amostras com citopénia/(s), apresentaram um cariotipo normal, o que sugere que podem não resultar de uma doença hematológica maligna, mas por exemplo, de uma situação transitória decorrente de uma infeção viral ou bacteriana, ou que a alteração genética responsável pela doença, não é observada por citogenética clássica.
- ✓ As citopénias periféricas são extremamente importantes para a suspeita de doenças hematológicas em idade pediátrica, principalmente na síndrome mielodisplásica.
- ✓ A análise da medula óssea por citogenética convencional assume um papel fundamental no diagnóstico e confirmação destas patologias, na evolução clínica e prognóstico das mesmas, permitindo estabelecer grupos de risco, o que possibilita a escolha de uma terapêutica adequada.

Bibliografia

1. Sverdlow S, et al., "WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissue" (2008), IARC Lyon.
 2. Creutzig, U. et al., (2016) "Changes in cytogenetics and molecular-genetics in acute myeloid leukaemia from childhood to adult age" Cancer: 130.
 3. Hong M. et al., (2016) "Whole-arm translocation of der(5;17)(p10;q10) with concurrent TP53 mutations in acute myeloid leukaemia (AML) and myelodysplastic syndrome (MDS): A unique molecular-cytogenetic subgroup." Cancer Genet 209(5):205-14.
 4. Wollman MRI, Penchaker L, Shekter-Levin S, "Transient 7q in association with megaloblastic anemia due to dietary folate and vitamin B12 deficiency." Pediatr Hematol Oncol. 1999;16(2):162-5.
 5. Huret, JL. +8 or trisomy 8. Atlas Genet Cytogenet Oncol Haematol. 1999;3(1):28-29.
 6. Alvarez, A. et al., (1994) "Pancitopénia como Manifestação inicial de doença do conectivo." Acta Médica Portuguesa, 7:35-38.
 7. https://ghr.nlm.nih.gov/condition/klinefelter-syndrome
 8. Desanges, E., "7(84)(7q) in childhood." Atlas Genet Cytogenet Oncol Haematol. 1999;3(1):41-43.
 9. Ma, ESK; Wan, TSK, "+19 or trisomy 19." Atlas Genet Cytogenet Oncol Haematol. 2003;7(3):185-185.
 10. Vigué, F., "+21 or trisomy 21" Atlas Genet Cytogenet Oncol Haematol. 1001;5(4):294-295.
 11. Huret, JL, "+22 or trisomy 22 (solely?)" Atlas Genet Cytogenet Oncol Haematol. 2000;4(1):19-19.
 12. Renner, O, Queisser, W.O., (1988) "Megakaryocyte Polyploidy and maturation in Chronic Granulocytic Leukemia." Acta Haematol 1988;80:74-78.
 13. High, Y. C. M. "Intrinsic Abnormalities of Lymphocyte Counts in Children with Down Syndrome" The Journal of Pediatrics 147 (6): 744-747.
 14. Seo, IS (1986) "Congenital Monoblastic Leukemia Cutis: A Case Report with Chromosomal Abnormality: del (10p)." American Journal of Pediatric Hematology/Oncology 8(2):158-62.