

---

## Revisão de Literatura

### Leucemia eritróide aguda: aspectos históricos, morfológicos e atualizações no diagnóstico

Bianca Oliveira do Vale Lira<sup>1</sup>

#### Resumo

A leucemia eritróide aguda ou eritroleucemia é uma forma rara e agressiva de leucemia mielóide aguda que acomete predominantemente a linhagem eritróide da medula óssea. Os critérios de classificação e diagnóstico dessa doença foram modificados conforme os avanços nos estudos citogenéticos ao longo dos anos assim como os outros tipos de leucemias mielóides agudas. Neste artigo, será descrito a evolução histórica da doença acerca do diagnóstico, aspectos clínicos e laboratoriais da leucemia eritróide aguda.

Palavras-chave: leucemia eritróide aguda; leucemias mielóides agudas; classificação.

#### Introdução

A leucemia eritróide aguda (LEA) é uma doença de alto risco, caracterizada pela proliferação progressiva de células eritróides leucêmicas da medula óssea. Os sintomas clínicos incluem: fadiga, cansaço, sangramentos frequentes e infecções. A tentativa de classificação para LEA utilizando apenas critérios morfológicos levaram à classificação de casos de LEA como síndrome mielodisplásica (SMD). Mais tarde, com o avanço dos estudos citogenéticos os critérios de classificação foram redefinidos. Atualmente, de acordo com a mais recente atualização da Organização Mundial da Saúde (*World Health Organization* – WHO) de 2016, a LEA permanece como um tipo de LMA com apenas um subtipo descrito, a leucemia eritróide pura (LEP).

<sup>1</sup>Aluna do Programa de Pós-Graduação *Lato Sensu* em Hematologia Clínica e Laboratorial (AC&T)

**Correspondência:** MSc Bianca Oliveira do Vale Lira, Laboratório Clínico do Hospital de Base, Setor Hematologia, 70330 - 150, Brasília, DF, Brasil

#### História

A leucemia eritróide aguda (anteriormente chamada de eritroleucemia - EL) foi descrita em 1920 por Giovanni Di Guglielmo como uma condição leucêmica distinta da leucemia mielóide pelo envolvimento predominante da linhagem eritróide na medula<sup>1</sup>. Mais tarde, dividiu-se em duas variantes: a forma aguda (doença de Di Guglielmo) e crônica (síndrome de Di Guglielmo)<sup>1</sup>.

Em 1946, Di Guglielmo revisou a definição de eritroleucemia (EL) e determinou um conjunto de características clínicas distinguindo três diferentes distúrbios eritróides malignos diferentes: mielose eritrêmica aguda, mielose eritrêmica crônica e eritroleucemia. A primeira com expansão apenas das células eritróide, curso clínico agudo semelhante a uma leucemia mielóide aguda (LMA). A segunda com expansão das células eritróides e focos de hematopoiese extramedular e esplenomegalia, curso clínico indolente. E a última com expansão de células eritróides e blastos mielóides, curso clínico agudo<sup>2</sup>.

Para Dameshek (1950), esses três distúrbios eram considerados fases diferentes da doença mieloproliferativa (DMP) e ele denominou como “Síndrome de Di Guglielmo”. Dameshek apresentou as fases como: fase eritrêmica pura, fase eritromieloblástica e fase mieloblástica (semelhante à LMA)<sup>1,2</sup>.

Alguns anos depois, o estudo histológico da EL evidenciou a existência da forma mista eritroblástica/mieloblástica e sua progressão através de estágios, variando da ausência ao excesso de mieloblastos em uma medula com predominância eritróide<sup>1</sup>. Estudos posteriores de caracterização citogenética revelaram anormalidades citogenéticas complexas semelhantes às leucemias mielóides agudas (LMA)<sup>1,3</sup>. Dessa forma, a EL deixou de ser considerada uma DMP e a partir da década de 1970 foi incluída na classificação do grupo Francês-Americano-Britânico (*French-American-British* -FAB) para leucemias agudas<sup>4</sup>.

A FAB, em 1976, incluiu a EL na classificação de leucemias agudas na categoria LMA M6 com base na elevação dos precursores eritróides elevados na medula óssea ( $\geq 50\%$ ) e mieloblastos ( $\geq 30\%$ ) contados na porcentagem das células não eritróides<sup>1,4</sup> (Tabela 1). Todavia, esses critérios estabelecidos dificultaram o diagnóstico, principalmente nos casos denominados “leucemia eritróide pura” (células eritróides elevadas com aumento de proeritroblastos sem aumento de mieloblastos)<sup>4</sup>. Por esse motivo, em 1985, a FAB redefiniu a LMA M6 considerando também os casos em que houvesse pelo menos 30% de mieloblastos do compartimento não eritróide em um fundo  $>50\%$  da medula eritroblástica<sup>1,4,5</sup> (Tabela 1). Ademais, recomendava-se que se a porcentagem de blastos não atingisse os 30% de mieloblastos estabelecidos, a doença deveria ser classificada como um subtipo de doença mieloproliferativas (DMP) com componente eritróide aumentado<sup>5</sup>.

Esta nova classificação definiu o subtipo misto eritróide/mieloide da EL, mas excluiu o subtipo leucemia eritróide pura (LEP), este descrito anteriormente por Di Guglielmo. Alguns anos após esta nova classificação, estudos realizados com anticorpos de glicoforina A juntamente com anticorpos monoclonais para antígenos eritróides tornaram possíveis a reclassificação de alguns casos “indiferenciados” de eritroleucemia<sup>6</sup>.

Levando a uma nova proposta de classificação da EL feita por Kowan-Vern *et al.* (1992), onde a subdivide em dois subtipos: M6a e M6b<sup>2,6</sup>. As variantes seriam determinadas de acordo com a porcentagem de blastos entre as células não eritróides ( $\geq 30\%$  para o subtipo M6a e  $<30\%$  para o subtipo M6b) e de proeritroblastos entre as células eritróides totais ( $<30\%$  para o subtipo M6a e  $\geq 30\%$  para o subtipo M6b), mantendo-se o critério de hiperplasia eritróide ( $\geq 50\%$  de células eritróides entre as células nucleadas da medula óssea)<sup>5</sup>.

Além dos subtipos M6a e M6b, um terceiro subtipo foi proposto, fora da FAB, que definia os casos com mieloblastos elevados entre as células não eritróides bem como 30% ou mais de proeritroblastos no compartimento eritróide. Porém, esta designação não foi muito utilizada e os patologistas a vincularam ao subtipo M6a da classificação FAB<sup>4</sup>.

O crescimento da leucemia eritróide pura (LEP) como um subtipo distinto da doença foi mencionado pela primeira vez em 2001 na classificação da WHO (*World Health Organization*)<sup>2</sup>. A WHO (2001) categorizou a EL em dois subtipos: leucemia eritróide/mieloide (semelhante à FAB M6a) e leucemia eritróide pura (semelhante à M6b).

Os critérios do subtipo leucemia eritróide/mieloide foram definidos como células eritróides  $\geq 50\%$  do total de células nucleadas na medula óssea e  $\geq 20\%$  de mieloblastos dentre as células não eritróides. Por conseguinte, a LEP foi definida por eritroblastos com maturação interrompida, constituindo pelo menos 80% das células nucleadas na medula óssea. Além disso, a WHO reduziu a contagem de blastos para todos os tipos de LMA (30% para 20%), consequentemente reduzindo a contagem de blastos da LEP em 20% das células não eritróides<sup>5</sup>.

A WHO (2008) atualizou a classificação de leucemias agudas incluindo a LMA com alterações relacionadas à mielodisplasia (LMA-ARM). Este grupo compreende todos os casos com blastos de 20% ou mais de todas as células da medula juntamente com a evidência de displasia significativa, anormalidades citogenéticas relacionadas à síndrome mielodisplásica (SMD), com histórico de SMD ou doença mielodisplásica/mieloproliferativa neoplásica (SMD/MPN), independente da presença de hiperplasia eritróide<sup>5</sup>.

**Tabela 1. Evolução dos critérios de classificação da leucemia eritróide aguda (LEA) e leucemia eritróide pura (LEP). ND = não determinado.** Adaptado de Weinberg e Arber (2021).

	LEA ( % BLASTOS)	LEA (% TOTAL DE CÉLULAS)	LEP
<b>FAB (1976)</b>	≥30% de mieloblastos de todas as células nucleadas	≥50% de células eritróides entre todas as células	
<b>FAB (1985)</b>	≥30% de mieloblastos entre as células não eritróides	≥50% de células eritróides entre todas as células	
<b>WHO (2001)</b>	≥20% de mieloblastos entre as células não eritróides	≥50% de células eritróides entre todas as células	>80% de células eritróides sem aumento de mieloblastos
<b>WHO (2008)</b>	≥20% de mieloblastos entre as células não eritróides	≥50% de células eritróides entre todas as células	≥80% de células eritróides sem aumento necessário de mieloblastos
<b>WHO (2016)</b>	≥20% de mieloblastos de todas as células classificadas como LMA, NOS e LMA-ARM; <20% mieloblastos de todas as células classificadas como SMD.	ND	>80% de células eritróides e ≥30% de proeritroblastos

Dessa forma, muitos casos de EL com blastos perfazendo 20% ou mais de todas as células da medula também possuem esses critérios e foram classificados como LMA-ARM, enquanto os casos com blastos >20% de todas as células eram classificadas como EL<sup>5</sup>.

Em suma, a distinção de EL para DMP ou LMA-ARM com hiperplasia eritróide baseia-se na quantidade de blastos, calculado como a proporção de células não eritróides para EL e para DMP e LMA-ARM, a proporção de blastos na porção de células totais da medula<sup>5</sup>. Além disso, a WHO manteve incorporado a categoria “LMA sem outra especificação” (*not otherwise specified* – LMA, NOS), que abrange casos que não atendem aos critérios da WHO para outras categorias como, por exemplo, a LMA com recorrentes anormalidades genéticas, a LMA com alterações relacionadas à mielodisplasia, entre outros<sup>8</sup>.

A WHO (2016) mais recente eliminou o subtipo leucemia eritróide/mielóide e manteve apenas a LEP como subtipo de LMA, NOS, sendo considerado o único tipo de leucemia eritróide aguda<sup>5,7</sup>, descrito na tabela 2.

A exclusão do subtipo eritróide/mielóide foi baseada na semelhança biológica com a SMD em termos clínicos, morfológicos e anormalidade genéticas<sup>7</sup>. Logo, os casos com hiperplasia eritróide e aumentos de blastos (<20% das células totais da medula) são classificados na categoria de SMD apropriada com base na quantidade de blastos. Isso porque os mieloblastos agora são contados como uma porcentagem do total de células contadas na medula e não mais pela porcentagem de células não eritróides<sup>5,7</sup>. Casos com ≥50% de células eritróides e ≥20% de mieloblastos totais com critérios para LMA são classificados como LMA-ARM e os casos com ≥20% de mieloblastos totais sem critérios para LMA-ARM ou LMA com anormalidades genéticas recorrentes são categorizados como um dos outros subtipos de LMA, NOS<sup>7</sup>.

A LEP passou a ser definida com a presença de mais de 80% de precursores eritróides na medula e 30% de proeritroblastos. A diferenciação LMA-ARM com LEP é realizada pela presença de ≥20% de mieloblastos na LMA-ARM<sup>5,7</sup>.

**Tabela 2. Classificação da WHO (2016) para as leucemias mielóides agudas (LMA).** Adaptado de Arber (2018).

<p><b>LMA com anormalidades genéticas recorrentes</b></p> <p>LMA com t(8;21)(q22;q22.1); RUNX1 - RUNX1T1  LMA com inv(16)(p13.1;q22) ou t(16;16)(p.13.1;q22); CBFβ - MYH11  LMA/LPA com t(15;17)(122;q12) - PML - RARα  LMA com t(9;11)(p21.2;q23.3); KMT2A - MLLT3  LMA com t(8;9)(p23;q34.1); DEK - NUP214  LMA com inv(3)(q21.3q26.2) ou t(3;3)(q21.3;q26.2); RPN1 - EVI1  LMA (megarioblástica) com t(1;22)(p13.3;q13.3); RBM15 - MKL1  Entidade provisória: LMA com BCR-ABL  LMA com NPM1 mutado  LMA com mutações bialélicas de CEBPA  Entidade provisória: LMA com RUNX1 mutado</p>
<p><b>LMA com alterações relacionadas à mielodisplasia</b></p>
<p><b>Neoplasias mielóides relacionadas à terapia</b></p>
<p><b>LMA, NOS (<i>not otherwise specified</i> - NOS)</b></p> <p>LMA com diferenciação mínima  LMA sem maturação  LMA com maturação  Leucemia mielomonocítica aguda  Leucemia monoblástica/monocítica aguda  Leucemia eritróide pura  Leucemia megacarioblástica aguda  Panmielose aguda com mielofibrose</p>
<p><b>Sarcoma mielóide</b></p>
<p><b>Proliferações mielóides relacionadas à Síndrome de Down</b></p> <p>Mielopoiese anormal transitória (MAT)  Leucemia mielóide associada com Síndrome de Down</p>

## Eritropoiese e patologia na LEP

O processo normal da eritropoiese envolve várias etapas de diferenciação celular (Figura 1). O primeiro progenitor hematopoiético é uma unidade de formação explosiva eritróide (BFU<sub>E</sub>), advinda do progenitor megacariocítico-eritróide – MEP). O BFU<sub>E</sub> se diferencia em uma unidade formadora de colônia (CFU<sub>E</sub>) e, em seguida, em proeritroblastos. À medida que a maturação celular ocorre, as células desenvolvem-se nas formas basofílicas, policromatófilas e ortocromáticas. Este último marca o estágio final de maturação, onde os eritrócitos ortocromáticos perdem o núcleo e tornam-se reticulócitos e, posteriormente, amadurecem em glóbulos vermelhos<sup>9</sup>. Esse processo é regulado por diversas citocinas e envolve fatores de transcrição e modificadores cromossômicos. ação desse processo dá origem as doenças eritropoiéticas<sup>9</sup>.

A LEP, por exemplo, é caracterizada pela proliferação descontrolada dos precursores eritróides precoces com maturação interrompida, principalmente os proeritroblastos. No entanto, os mecanismos moleculares que interrompem a maturação dos mesmos bem como a sobrevida e proliferação dos proeritroblastos na LEP ainda não são conhecidos<sup>8</sup>.

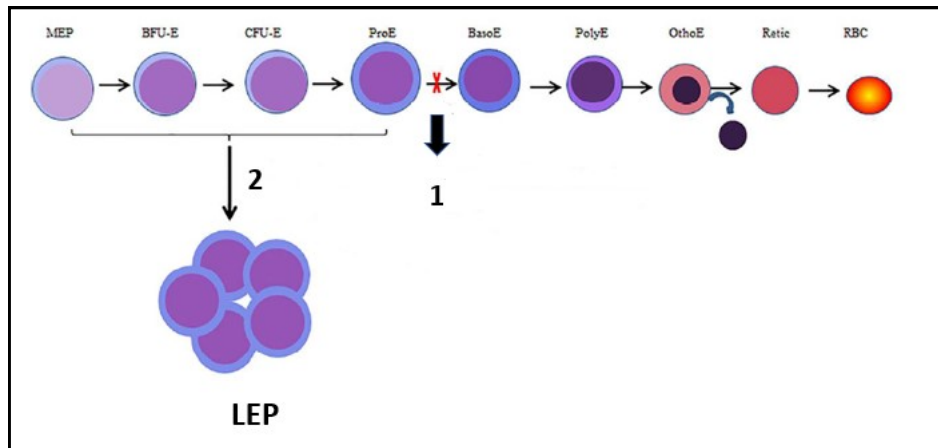
## Apresentação clínica

A LEP é uma doença rara e os relatos descrevem-na perfazendo 3-5% de todos os casos de LMA, atingindo mais comumente o sexo masculino. Sugerem uma incidência em duas faixas etárias: abaixo dos 40 anos e a partir dos 70 anos, no entanto, também é muito rara em crianças. Casos de eritroleucemia congênita são ainda mais raros e apenas seis foram relatados na literatura<sup>5</sup>. Os pacientes com LEP apresentam os seguintes sintomas: pancitopenia, fadiga, sangramento mucocutâneo e infecções. Em sua maioria apresentam leucopenia com neutropenia, trombocitopenia e a anemia, em geral, com a hemoglobina na média de 7,5 g/Dl<sup>5,9</sup>.

## Morfologia na LEP

Os proeritroblastos são as primeiras formas morfológicas reconhecidas na medula óssea. Possuem um tamanho grande, núcleos arredondados centrais, cromatina dispersa, um ou mais nucléolos e seu citoplasma é agranular e intensamente basofílico<sup>8</sup>. A medula óssea de pacientes com LEP é tipicamente hiper celular com várias camadas de células leucêmicas. Os proeritroblastos leucêmicos podem apresentar anormalidades como: formas nucleadas atípicas, formas multinucleadas gigantes e citoplasma vacuolizado e presença de pseudópodes<sup>5,9,10</sup> (Figura 2). Os megacariócitos, quando presentes, são frequentemente displásicos na forma de micromegacariócitos e/ou hiper cromáticas<sup>5</sup>.

**Figura 1. Eritropoiese e patogênia na LEP.** O primeiro progenitor BFU<sub>E</sub> (unidade de formação explosiva eritróide), originada do progenitor megacariocítico-eritróide—MEP, diferencia-se em uma unidade formadora de colônia (CFU<sub>E</sub>). A CFU<sub>E</sub> torna-se um proeritroblasto (ProE) e este diferencia-se nos estágios basofílico (BasoE), policromatófilo (PolyE) e ortocromático (OrthoE). No estágio ortocromático, as células perdem o núcleo e tornam-se reticulócitos (Retic) e, por fim, amadurecem em glóbulos vermelhos. Na LEP, a maturação é interrompida na célula ProE (representada pelo 1 na figura). Conseqüentemente, tanto as células ProE como os seus precursores proliferam-se de forma descontrolada e com maturação interrompida, originando a LEP (representada pelo 2 na figura). Adaptado de Wang *et al.* (2016).



## Diagnóstico laboratorial

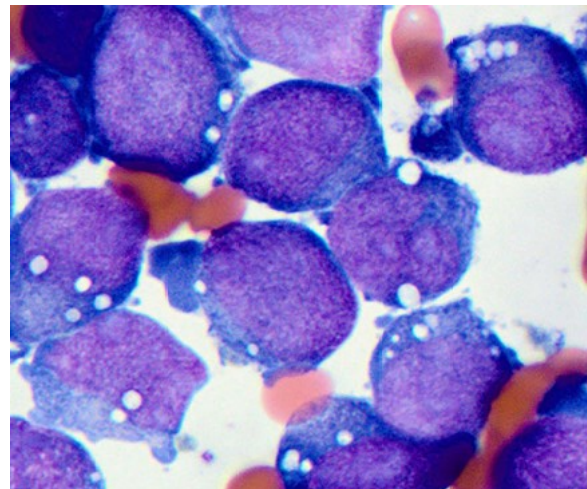
### Hemograma

No esfregaço sanguíneo podem ser observados alguns achados como: esquizócitos, eritroblastos ortocromáticos e neutrófilos pseudo Pelger-Huet. Outras anormalidades como equinócitos, acantócitos, dacriócitos e pontilhado basofílicos aparecem em mais de 40% dos casos. Outros achados incluem plaquetas gigantes e hipogranulares e neutrófilos displásicos. No entanto, os blastos no sangue periférico não são significativos em quase metade dos pacientes relatados<sup>9</sup>.

### Mielograma

No mielograma observa-se alterações de maturação celular da linhagem eritróide com grande quantidade de proeritroblastos leucêmicos de tamanho alterado, com nucléolos e o citoplasma profundamente basofílicos e vacuolizado. As outras linhagens (leucocitária e plaquetária) quando presentes possuem displasia<sup>9,10</sup> (Figura 2).

**Figura 2. Esfregaço de medula óssea.** Precusores eritróides com tamanho alterado, citoplasma profundamente basofílico com presença de vacúolos. Fonte: Wang e colab. (2017).



## Imunofenotipagem e marcadores na LEP

Os marcadores de blastos como CD34, HLA-DR, CD117, marcadores mielóides, marcadores de células T e B não são muito utilizados por serem tipicamente negativos na LEP. Como a predominância é da linhagem eritróide, especialmente precursores imaturos, é fundamental o uso de marcadores específicos para esta linhagem. Os marcadores eritróides mais comuns são: a hemoglobina (produto das células eritróides); glicoforina, espectrina e CD36 (moléculas envolvidas na estrutura da membrana celular); receptor 1 de transferrina (CD71) (seletivamente expresso nos precursores eritróides) e ferritina H (cadeia pesada da ferritina), expressa em precursores eritróides iniciais. As proteínas CD71 e ferritina surgiram como os marcadores eritróides mais sensíveis e específicos. A primeira está relacionada com a captação de ferro e a segunda com o armazenamento do ferro<sup>5,9</sup>. A maior parte do ferro corporal é utilizado pelas células eritróides (entregue nas células BFU<sub>E</sub> pela proteína CD71, para a síntese da hemoglobina). No entanto, como a síntese da hemoglobina apenas se inicia no estágio basofílico, o ferro é armazenado na ferritina até a maturação. No estágio basofílicos, o ferro é liberado da ferritina e o nível de ferritina diminui<sup>9</sup>.

Estudos mostraram que CD71 é um marcador para todas as células eritróides nucleadas e destaca as células leucêmicas em LEP. E a ferritina H foi recentemente caracterizada também como um marcador específico de precursores eritróides iniciais e macrófagos através de testes imuno-histoquímicos utilizando anti-ferritina H que mostraram uma forte coloração plasmática nas células leucêmicas. Comparando com o CD71, como a ferritina H é positiva apenas nos precursores iniciais, enquanto nas formas maduras tendem a ser fracas a negativas, pode-se afirmar que a ferritina H é o marcador mais específico para diagnóstico de LEP<sup>9</sup>.

## Conclusão

A leucemia eritróide aguda é uma doença rara e agressiva, caracterizada por proliferação neoplásica da linhagem eritróide. A incompreensão dos mecanismos moleculares da patogênia da LEP interfere diretamente no prognóstico por não haver uma terapia direcionada para a doença, assim como no diagnóstico e classificação da mesma. O diagnóstico ainda permanece controverso entre alguns autores que questionam o critério de 30% de proeritroblastos e outros que defendem o diagnóstico de LEP com uma contagem menor de células eritróides, assim como também os casos de LEP que evoluem de uma SMD anterior ou ocorrem relacionadas a uma terapia anterior. Todavia, com o crescente interesse e reconhecimento em torno da LEP, espera-se que novos estudos explorem as sinalizações celulares interrompidas na maturação das células que podem tornar-se potentes alvos terapêuticos para tratar esse tipo de leucemia.

## Referências Bibliográficas

1. BODDU, Prajwal e colab. **Erythroleukemia-historical perspectives and recente advances in diagnosis and management**. Blood Reviews, v.32, n.2, p.96-105, 2018.
2. SANTOS, Fabio P.S. e BUESO-RAMOS, Carlos E. e RAVANDI, Farhad. **Acute erythroleukemia: Diagnosis and management**. Expert Review of Hematology, v.3, n.6, p.705-718, 2010.
3. IACOBUCCI, Illaria e colab. **Modeling and targeting of erythroleukemia by hematopoietic genome editing**. Blood, v.137, n.12, p.1628-1640, 2021.
4. ARBER, Daniel A. **Revisiting erythroleukemia**. Current Opinion in Hematology, v.2, n.2, p.146-151, 2017.
5. WEINBERG, Olga K. e ARBER, Daniel A. **Erythroleukemia: na update**. Current Oncology Reports. p.1-7, 2021.
6. KOWAL-VERN, A. e COTELINGAM, J. e Schumacher, H. R. **The prognostic significance of proerythroblasts in acute erythroleukemia**. American Journal of Clinical Pathology, v.98, n.1, p.34-40, 1992.
7. ARBER, Daniel A. **The 2016 WHO classification of acute myeloid leukemia: What the practicing clinician needs to know**. Seminars in Hematology, v.56, n.2, p.90-95, 2019.
8. WALTER, Roland B. e colab. **Significance of FAB subclassification of "acute myeloid leukemia, NOS" in the 2008 WHO classification: Analysis of 5848 newly diagnosed patients**. Blood, v.121, n.13, p.2424-2431, 2013.
9. WANG, Wei. e colab. **Pure erythroid leukemia**. Am J Hematol. p. 292-296, 2017.
10. MELO, Marcio e SILVEIRA, Cristina Da. **Leucemias e linfomas atlas do sangue periférico**. p.312. 2013.