



Academia de Ciência e Tecnologia de São José do Rio Preto
Pós-graduação *Lato Sensu* em Hematologia Clínica e Laboratorial

A OCORRÊNCIA DE HEMATOPOIESE EXTRAMEDULAR: REVISÃO E TEORIAS

Vitoria Luana Bocchi

Biomédica, especializanda do curso de Hematologia Clínica e Laboratorial

RESUMO

A produção de eritrócitos, leucócitos e plaquetas ocorre fisiologicamente na medula óssea, onde o microambiente é propício à síntese, amadurecimento e depósito destas células. Quando este ambiente é prejudicado por alguma patologia, o estresse causado pode levar a uma insuficiência medular,

forçando a produção celular em outro órgão. A hematopoiese extramedular (HEM) é descrita como a produção de células sanguíneas fora da medula óssea. Foi documentada pela primeira vez em 1912, durante uma necropsia e posteriormente, *in vivo*, por Ask-Upmark em 1945, acarretando desde então uma série de teorias para chegar à raiz da fisiopatologia, a fim de explicar como este evento se inicia em órgãos que não sejam a medula óssea. Quatro teorias são destacadas por serem mais condizentes com os achados histopatológicos. Elas são chamadas de Teoria da filtração do baço; Teoria compensatória; Teoria mieloestimulatória e a Teoria da diferenciação redirecionada. Todas as quatro tentam explicar qual é o fator que está relacionado com o lugar onde a HEM ocorre e como se tem início a proliferação celular nestes ambientes. Este estudo buscou realizar uma revisão a respeito da HEM e sua relação com algumas patologias medulares, bem como apresentou algumas das mais aceitas teorias criadas para explicar este evento. Ao fim, observou-se que foi possível obter um pensamento crítico e opiniões a respeito, tanto da hematopoiese extramedular em si, quanto das teorias que se embasam neste acontecimento.

Palavras-chave: hematopoiese extramedular, teorias, células-tronco, insuficiência, medula.

1. INTRODUÇÃO

Durante a vida intra-uterina, por volta da quinta semana de gestação, a hematopoiese fetal ocorre, em grande parte, no fígado. Após o nascimento e com o decorrer do tempo, a medula óssea torna-se o principal órgão responsável pela produção de eritrócitos e leucócitos, quando se diz respeito a organismos em hemostasia. Os órgãos que participam ativamente da hematopoese fetal, são mais comuns de serem observados voltando a este papel durante a insuficiência medular, ou seja, fígado, baço e até mesmo linfonodos são descritos na literatura como centros de HEM, contudo, outros órgãos também já foram observados. [1,8]

A hematopoese tem a necessidade de um microambiente confortável, um lugar onde os fatores são favoráveis à sobrevivência e proliferação das células progenitoras, que possibilite as comunicações entre os diferentes tipos celulares e que seja capaz de acomodar as células que estão em desenvolvendo, até que estas estejam prontas para exercer suas funções. Em um indivíduo adulto sadio, este ambiente é fornecido pela medula óssea. [1,3]

Em certas patologias como aplasia medular, mielofibrose, infecções, hemoglobinopatias congênitas e anemias hemolíticas graves a medula óssea sofre estresse levando a medula vermelha a expandir-se. Quando este mecanismo de ação não é eficaz, as células progenitoras hematopoiéticas tendem a migrar para outros órgãos e continuar seu processo de fabricação, sendo considerado um epifenômeno: secundário ou acessório à doença subjacente e um evento compensatório. [2,4-6]

A hematopoiese extramedular (HEM) é caracterizada pela síntese de células sanguíneas fora da medula óssea. Este evento foi documentado pela primeira vez em 1912, por Guizetti, após uma necropsia e posteriormente, foi relatada por Ask-Upmark *in vivo*, no ano de 1945. [7]

Dados sobre HEM são escassos ainda hoje e a ocorrência também é de baixa incidência, ainda sim, vários casos clínicos foram encontrados nas literaturas e relataram a presença de “massas” de tecidos hematopoiéticos com a presença de células precursoras. [5,26]

Este trabalho traz como enredo central a possibilidade de hematopoese extramedular ocorrendo em diversos órgãos e reunindo informações de casos

clínicos, estudos in vivo a respeito da presença de precursores hematopoiéticos em tecidos não medulares.

2.FISIOLOGIA

A hematopoiese é um processo complexo, dependente de múltiplos fatores, responsável pela produção de células que compõem o sangue: eritrócitos, leucócitos e plaquetas. Este evento é essencial à manutenção da vida e ocorre na medula óssea, que por sua vez encontra-se no interior de ossos, principalmente os ossos chatos como os da bacia e em ossos longos como fêmur, no canal medular destes.^[8]

Durante a vida intra-uterina, a hematopoiese inicia-se já no primeiro trimestre, nas ilhotas hematopoiéticas do saco vitelino até o segundo trimestre, onde passa a ser responsabilidade do fígado e do baço. Por volta do sétimo mês, a produção de células sanguíneas se volta primariamente à medula óssea e ali permanece por toda a vida do ser humano.^[9]

As células-tronco, representam o estopim da hematopoiese e derivam de uma única célula-mãe totipotente que origina um amontoado de outras células-tronco pluripotentes comprometidas com as linhagens sanguíneas. Quando essa célula recebe o devido estímulo, através da mitose ela se divide dando origem a duas células com material genético idêntico, sendo que uma delas continuará com a missão de ser célula-tronco mantendo a população da medula óssea, enquanto a outra será precursora de uma linhagem mielóide ou linfóide.^[10,12]

3.OBJETIVO

Este trabalho tem como objetivo revisar os conhecimentos a respeito da hematopoiese extramedular, o que a precede e o que a sucede, através de estudos realizados ao longo de décadas e que se somam, possibilitando uma análise geral do assunto. Também busca proporcionar conhecimento em torno de algumas teorias criadas para tentar compreender a fisiopatologia da HEM e por fim, gerar opiniões com fundamentos lógicos, a respeito do tema.

4.MÉTODO

Para a elaboração desta obra, foi realizada uma revisão de literatura utilizando plataformas de pesquisa tais quais *Google Scholar*, *Pubmed*, *Elsevier* e *SciELO*, assim como livros disponibilizados digitalmente, onde foram selecionando capítulos e artigos científicos a fim de reunir informações que agregassem ao trabalho.

Artigos descrevendo casos clínicos, também foram apreciados, uma vez que casos envolvendo hematopoiese extramedular em humanos oferecem maior grau de fidedignidade.

Para a pesquisa nos bancos de dados, acima citados, foi utilizado de palavras-chave como: hematopoiese extramedular; célula-tronco; insuficiência; medula.

5.HEMATOPOIESE EXTRAMEDULAR

A hematopoiese extramedular, é considerada um mecanismo compensatório do organismo, onde a insuficiência medular é suprida através da produção de células sanguíneas em outros órgãos que não a própria medula. Embora seja um epifenômeno, este evento mostra o instinto de sobrevivência do corpo humano, uma vez que hemácias, plaquetas e leucócitos são essenciais à integridade de todos os tecidos.^[6,13-14]

Como supramencionado, o fígado e o baço são órgãos que realizam hematopoiese na vida fetal do ser humano e também são os mais descritos como locais de HEM, podendo estar acompanhados de hepato/esplenomegalia. Entretanto, não são os únicos que podem abrigar células precursoras hematopoiéticas, já tendo sido relatadas também nos linfonodos, mediastino, região paravertebral entre outros, e normalmente se apresenta como massa(s) ou nódulo(s).^[4,13,24,27]

Este acontecimento foi descrito como sendo secundário a patologias que atingem direta ou indiretamente a medula óssea, como por exemplo a mielofibrose, talassemias, anemia falciforme e esferocitose hereditária. Por este mesmo motivo,

não se é capaz de estipular parâmetros para índices hematimétricos ou valores de leucócitos e plaquetas que são característicos de HEM, uma vez que estes números vão depender da patologia primária que acomete o paciente.^[4,15-16,27]

6.FISIOPATOLOGIA

Muitas teorias foram propostas por estudiosos da área, para tentar explicar este evento. Algumas trabalham com a ideia de que a hematopoiese extramedular ocorre por “acidente”, outras, que fatores estimulam fortemente as células a se diferenciarem em hematopoiéticas ou estimulam os locais onde outrora ocorreu a produção de células sanguíneas. Basicamente, elas são:

I) Teoria da filtração do baço: as células imaturas hematopoiéticas saem da medula, ficam presas no baço, ou em outros órgãos, e lá tendem a se proliferar.^[17]

II) Teoria compensatória: hematopoiese extramedular funciona como um mecanismo que compensa a eritropoiese deficiente. As células se proliferam onde há espaço suficiente e um microambiente ideal quando a medula óssea está estremeçada.^[18]

III) Teoria mioestimulatória: existe um fator que estimula de HEM na própria medula óssea, assim como estimula nos locais de hematopoiese fetal.^[19]

IV) Teoria da diferenciação redirecionada: as células-tronco são estimuladas a se transformarem em células progenitoras hematopoiéticas, por um fator desconhecido, mediado por citocinas secretadas aberrantemente durante certas patologias.^[4]

7.ACHADOS DIAGNÓSTICOS

Através de exames por imagem, radiografias, ressonância magnética e/ou tomografia computadorizada, inicia-se o diagnóstico do paciente. Dependendo do local acometido, são evidenciadas massas, por vezes descritas como nódulos, que podem facilmente levar à suspeita de neoplasia, deste modo, cabe ao médico responsável, solicitar exames que comprovem ou refutem o achado. No fígado e no baço, pode-se observar, concomitantemente, hepato e/ou esplenomegalia.^[15,25]

Como a HEM é tida, até então, como um “efeito colateral” de uma doença prévia que acomete a medula óssea, é de extrema importância o estudo histológico

do nódulo/massa encontrado no exame por imagem, uma vez que deste modo a presença de células precursoras é comprobatória e pode confirmar a suspeita clínica de hematopoese extramedular.^[4,22]

A biópsia, ou PAAF (punção aspirativa por agulha fina), é o procedimento onde, como o próprio nome diz, é inserida uma agulha até o local onde foi evidenciada a massa no exame por imagem, e é recolhido um pequeno fragmento. Segundo a literatura, na análise histopatológica é observada uma grande variação de células sanguíneas medulares, megacariócitos, células eritróides, mielóides, em vários estágios de maturação, o que certifica a hematopoese extramedular. Entretanto, por ser um procedimento invasivo, é apenas ocasionalmente solicitado, deixando que o diagnóstico, seja estabelecido apenas com a associação entre anamnese, histórico do paciente e os achados radiológicos, juntamente com outras análises laboratoriais.^[4-5,22-24,26-27]

8.DISSCUSSÃO E CONCLUSÕES

A Hematopoiese extramedular, apontada como produção de eritrócitos, leucócitos e plaquetas externamente à medula óssea, é fruto de uma patologia prévia. As doenças mais comumente associadas a este fenômeno são as mieloproliferativas como mielofibrose, as hemoglobinopatias (anemia falciforme e talassemias) e anemias hemolíticas graves, que abalam as estruturas da medula óssea e instigam o instinto de sobrevivência do corpo humano. Tais patologias tornam a M.O incapaz de suprimir a demanda de eritrócitos, leucócitos e plaquetas de tal modo que, para compensar esta deficiência, as células hematopoiéticas começam a ser confeccionadas em outros órgãos.

Para tentar explicar este fenômeno, foram criadas teorias postuladas para o mecanismo da HEM, a fim de argumentar como se desenvolvia e quais são os fatores associados. Quatro delas são as mais coesas em relação a fisiologia: a teoria da filtração do baço onde as células indiferenciadas e imaturas saem na corrente sanguínea e ficam presas no baço; a teoria compensatória que diz que as células se proliferam onde quer que haja espaço e ambiente favorável, a teoria mielo estimulatória que acredita que haja um fator, o mesmo que estimula os órgãos na hematopoiese fetal, que estimula a hematopoiese extramedular na vida adulta, nestes mesmos órgãos; e por fim a teoria da diferenciação redirecionada que diz

haver um fator estimulador, moderado por citocinas, que estimula células hematopoiéticas durante a produção aberrante destas citocinas. Até o presente momento, não há estudos que comprovem com veemência nenhuma delas, mas podemos observar que todas elas concordam que o produto é o mesmo: células progenitoras são vistas infiltradas em outro órgão, que não a medula óssea, de modo a manter a hematopoiese e garantir a sobrevivência do organismo humano.

O fígado e o baço, são os que mais foram apontados como sendo os “anfitriões” deste evento, o que pode reforçar a teoria mieloestimulatória, visto que durante a fase uterina, mais precisamente no segundo trimestre, os principais componentes sanguíneos são produzidos nestes locais, porém não é capaz de explicar o mesmo acontecimento nos linfonodos, região paravertebral etc.

De fato, estudos histopatológicos realizados por meio de biópsia, já mostraram a presença de células imaturas medulares das três linhagens, em cortes provenientes de tecido advindo do órgão supostamente alvo de HEM, o que de certa forma, pode corroborar com as teorias da filtração do baço e a teoria compensatória. Em relação a teoria da diferenciação redirecionada, o fato de que a HEM sucede uma patologia primária grave, serve como forte argumento para corroborar a hipótese.

Embora uma análise microscópica das células hematopoiéticas presentes nos nódulos, seja o método confirmatório para diagnóstico de HEM, dependendo do local onde se encontra o foco, o procedimento se torna muito arriscado, permitindo desta forma, um diagnóstico com base apenas nas informações adquiridas através de exames por imagens, histórico clínico do paciente e anamnese. Exames laboratoriais não foram destacados durante o decorrer do desenvolvimento do tema devido ao fato de que os valores característicos não são aplicáveis em casos de suspeita de hematopoiese extramedular, visto que tudo dependerá da doença que acarretou esta patologia secundária.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Zago, MA, Falcão, RP, Pasquini R. et.al. Tratado de Hematologia. 1º ed. Rio de Janeiro; 2013.
2. Koch CA, Li CY, Mesa RA, Tefferi A.: Nonhepatosplenic Extramedullary Hematopoiesis: Associated Diseases, Pathology, Clinical Course, and Treatment. Mayo Clinic Proceedings. 2003 Oct;78(10):1223–33.
3. Hoffman R, Benz J. E.: Hematology: Basic Principles and Practice. 6th ed. Philadelphia
4. Gupta S, Krishnan AS, Singh J, Gupta A, Gupta M.:Clinicopathological characteristics and management of extramedullary hematopoiesis: A review. Pediatric Hematology Oncology Journal. 2022 Dec;7(4):182–6.
5. Dharamraj Sohawon, Lau K, Lau T, Donald Keith Bowden. Extra-medullary haematopoiesis: A pictorial review of its typical and atypical locations. Journal of medical imaging and radiation oncology. 2012 Jun 25;56(5):538–44.
6. Johns JL, Christopher MM. Extramedullary Hematopoiesis: A New Look at the Underlying Stem Cell Niche, Theories of Development, and Occurrence in Animals. Veterinary Pathology. 2012 Jan 18;49(3):508–23.
7. Ask-Upmark E., Tumoursimulating Intrathoracic Heterotopia of Bone Marrow. Acta Radiologica. 1945 Sep 1;26(5):425–40.
8. Bain B. J, Clark D. M, Lampert I. A, Wilkins, B. S.: Bone Marrow Pathology. 3rd ed. Blackwell Science.
9. Junqueira, LC; Carneiro, J.: Histologia básica. 12. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2013.
10. Souza VF de, Lima LMC, Reis SR de A, Ramalho LMP, Santos JN.: Células-tronco: uma breve revisão. Revista de Ciências Médicas e Biológicas. 2003 Jan 1;2(2).
12. Gallacher L, Murdoch B, Wu D, Karanu F, Fellows F, Bhatia M. Identification of novel circulating human embryonic blood stem cells. Blood. 2000 Sep 1;96(5):1740–7.
13. Martínez Rodrigo MA, Sanjuanbenito L, Rodríguez del Barrio E, Martínez San Millán J, Saldaña D.: Compresión medular secundaria a hematopoyesis extramedular epidural en talasemia: caso clínico y revisión de la literatura. Revista de Neurología. 1998;27(160):998.
14. Yamamoto K, Miwa Y, Abe S, Kirimura S, Onishi I, et al. Extramedullary hematopoiesis: Elucidating the function of the hematopoietic stem cell niche (Review). Molecular Medicine Reports. 2015 Nov 27;13(1):587–91.

15. Marchiori E, Escuissato DL, Irion KL, Zanetti G, Rodrigues RS, Meirelles G de SP, et al. Hematopoese extramedular: achados em tomografia computadorizada do tórax de 6 pacientes. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*. 2008 Oct;34(10):812–6.
16. Moreira LBM, Melo ASA de, Marchiori E. Hematopoiese extramedular intratorácica: relato de um caso. *Radiologia Brasileira*. 2001 Jun 1;34:177–80.
17. O'Keane JC , Wolf BC , Neiman RS.: A patogênese da hematopoiese extramedular esplênica no carcinoma metastático. *Câncer*. 1989;63:1539-1543 .
18. O'Malley DP. Benign extramedullary myeloid proliferations. *Modern Pathology*. 2007 Mar 2;20(4):405–15.
20. Verani R, Olson J, Moake JL. Intrathoracic Extramedullar Hematopoiesis: Report of a Case in a Patient with Sickle-cell Disease - β -Thalassemia. *American Journal of Clinical Pathology*. 1980 Jan 1;73(1):133–7.
21. Conde Vasco I, Bilhim T. ACTA RADIOLÓGICA PORTUGUESA. 1st ed. Vol. 33. Sociedade Portuguesa de Radiologia e Medicina Nuclear.
22. Oncoguia. Biópsia para diagnóstico do câncer de fígado. Instituto Oncoguia. Disponível em:<http://www.oncoguia.org.br/conteudo/biopsia-para-diagnostico-do-cancer-de-figado/2034/208/>
23. Gowitt GT, Zaatari GS. Bronchial extramedullary hematopoiesis preceding chronic myelogenous leukemia. *Human Pathology*. 1985 Oct;16(10):1069–71.
24. Saisorn I, WanSangtong S. L, Sukpanichnant S, RuchutrakoolT, Leemanont P. Intrarenal Extramedullary hematopoiesis as a renal mass in patient with thalassemia. *Journal of Urology*. 2001 Feb;165(2):507–8.
25. Hematopoiese extramedular em apêndice cecal simulando apendicite aguda. *Revista Educação em Saúde*. Disponível em: <http://periodicos.unievangelica.edu.br/index.php/educacaoemsaude/article/view/1674>
26. Hermida FPM. Células Progenitoras CD34+ durante a ampliação esplênica na malária experimental de roedores. Universidade de São Paulo; 2007.
27. Kapatia G, Kaur A, Rastogi P, Sreedharanunni S, Gupta P, Rohilla M, et al. Extramedullary hematopoiesis: Clinical and cytological features. *Diagnostic Cytopathology*. 2019 Nov 27;48(3):191–6.