

CAPÍTULO 13



Hematopatología



13.1 Hematopoiese

É o processo de formação, desenvolvimento e maturação dos elementos sanguíneos a partir de um precursor (células tronco pluripotentes) na medula óssea.

Células tronco pluripotentes dão origem as células progenitoras da medula óssea que se dividirão e diferenciarão até seus produtos finais, encontrados normalmente no sangue periférico: eritrócitos, granulócitos, monócitos, linfócitos e plaquetas.

Essas células residem em nichos da medula óssea formados por células estromais que fornecem sustentação e fatores de crescimento. A sustentação é fornecida pelas moléculas de adesão formadas por glicoproteínas que medeiam o acoplamento das células hematopoiéticas entre si, à matriz extra-celular e ao endotélio. Os fatores de crescimento se ligam a receptores celulares específicos produzindo uma cascata de eventos de fosforilação nuclear, onde fatores de transcrição (moléculas que se ligam ao DNA) conduzem a mensagem específica aos genes a serem ativados para promoverem a divisão, diferenciação, inibição da apoptose e atividade funcional celular, conduzindo a partir daí às quatro linhagens celulares hematopoiéticas.

Na vida intra-uterina, a hematopoiese ocorre no baço e no fígado; em crianças, nos ossos longos dos membros superiores e inferiores e esqueleto axial e nos adultos é confinada ao esqueleto axial.

13.1.1 Sistema imunológico

Constituído por células fagocitárias, linfócitos (células de imunofenótipo B, T e NK), células apresentadoras de antígenos têm a função de promover a defesa do organismo contra agentes infecciosos.

Existem dois tipos de reações imunes:

1. Natural ou Inata: realizada por células fagocitárias, dendríticas e linfócitos T e NK.
2. Adaptativa ou Adquirida: é antígeno-específica / dependente, feita por linfócitos B e T.

13.1.2 Medula Óssea

É um órgão esponjoso localizado internamente aos ossos ocos, composto por células estromais, progenitoras (estaminais) e adipócitos, com função de hematopoiese. A relação das células hematopoiéticas e adipócitos é inversamente proporcional a idade; quanto menor a idade, maior a quantidade de células hematopoiéticas, esta razão também pode ser estimada pela seguinte fórmula: Células hematopoiéticas (%) = 100 - Idade.

As células estromais têm função de sustentação, manutenção e regulação da hematopoiese, ainda que não a execute diretamente.

Células reticulares adventícias controlam a proporção de células hematopoiéticas e

adipócitos. Pode estimular o aumento da produção de células hematopoiéticas em caso de necessidade.

Células tronco mesenquimais podem se diferenciar em macrófagos, adipócitos, fibroblastos, osteoblastos, osteoclastos, condrócitos, miócitos e células endoteliais. Têm função de sustentação e fornecimento de fatores estimuladores da hematopoiese.

Macrófagos localizam-se ao redor dos sinusoides da medula óssea, e exercem função de fagocitose.

13.1.3 Fatores de crescimento

Os fatores de crescimento têm função de promover a hematopoiese.

Fator célula tronco é produzido por células estromais, com função de promover hematopoiese. Os fator estimulador de colônias granulócitos-monócitos (GM-CSF), granulócitos (G-CSF), e monócitos (M-CSF) são produzidos por células endoteliais, linfócitos T e macrófagos e tem como função promover mitose, diferenciação e funcionalidade das unidades formadoras de colônias.

Eritropoietina é produzida por células endoteliais de capilares peri-tubulares renais e por hepatócitos, tendo a função de estimular a eritropoiese.

Trombopoietina é produzida pelo fígado, estimula a trombopoiese, originando unidades formadoras de colônias de megacariócitos.

As células tronco hematopoiéticas passam por diferenciação, amadurecimento e ganho de funções específicas, originando células maduras que exercerão funções no sangue periférico. Elas se diferenciam inicialmente em precursores linfoides e mieloides, e, posteriormente em linfócitos B e T e células NK; e eritrócitos, granulócitos e megacariócitos respectivamente.

Ao exame microscópico a medula óssea normal é composta por adipócitos, ilhas de precursores eritroides, megacariócitos na região inter-trabecular e próximos aos capilares e precursores granulocíticos localizados próximos às trabéculas ósseas.

O tecido linfoide tem a função de promover imunidade e é dividido em dois grandes compartimentos:

1. Central: representado pela medula óssea e o timo.
2. Periférico: representado pelos linfonodos, tecido linfoide associado a mucosa e pelo baço.

13.1.4 O timo

É um órgão composto por duas linhagens celulares (epitelial e linfoide), localizado no mediastino anterior, responsável por receber os linfócitos T precursores que saem da medula óssea (chamados de células T naïve) e maturá-los após exposição aos antígenos.

Ao centro do órgão localiza-se o tecido linfoide; no córtex, as células epiteliais corticais que possuem a função de formar a rede de suporte para os macrófagos que por sua vez, possuem a função de apresentação de antígenos e fagocitose de timócitos apoptóticos, além de linfócitos, ou timócitos corticais que têm imunofenótipo de precursores T (ex-

pressam Tdt, CD1a, CD4 e CD8). Na região medular do timo residem pequenas células fusiformes, estruturas espirais com queratinização central (corpúsculos de Hassal), células dendríticas (imunofenótipo B) e linfócitos T pequenos e maduros que têm imunofenótipo T maduro (expressam CD3, CD4 e/ou CD8).

O espaço epitelial é composto por epitélio especializado e células acessórias e possui função de fornecer o meio para maturação das células T. Ele se atrofia ao redor de um ano de idade com infiltração por tecido adiposo na vida adulta.

13.1.5 O baço

Localizado no hipocôndrio esquerdo, ao nível do rebordo costal, mede aproximadamente 10 cm e pesa entre 150 a 250 gramas.

É dividido em dois compartimentos e possui duas funções básicas, além da hematopoiese extra-medular em casos específicos:

1. Polpa branca: rica em linfócitos B e T, com arquitetura semelhante a dos linfonodos localizada ao redor das arteríolas centrais. Função de defesa imune, executada por macrófagos e células dendríticas da zona marginal com função de apresentar antígenos aos linfócitos B e T para que produzam repostas imunes adaptativas.
2. Polpa vermelha: composta por cordões e seios, representa 75% do órgão. Os seios formam uma rede interconectada com o endotélio dos sinusóides que se abrem nos cordões onde há destruição das células que não devem passar para corrente sanguínea, exercendo assim sua função de filtro sanguíneo – eritrócitos ao final de sua vida útil, com excesso de DNA, restos nucleares e grânulos sideróticos ficam retidos nos seios e são fagocitados por macrófagos, a fim de manter a integridade eritrocitária.
3. A terceira função do órgão é de hematopoiese extra-medular, o que é normal na vida intra-uterina, entre 3-7 meses de gestação, entretanto, após este período, esta função só é exercida em casos de necessidade, ou seja, quando há algum distúrbio na medula óssea com repercussão negativa na hematopoiese.

13.1.6 Linfonodos

Composto por canais linfáticos aferentes que drenam conteúdo do corpo para a periferia do linfonodo (seio subcapsular), daí o motivo desta ser a localização mais frequente de metástases. Na periferia do órgão existe a região paracortical onde se localizam os folículos linfoides que são estruturas constituídas por linfócitos, ficando os linfócitos T concentrados na sua região externa (zonas inter-foliculares) e os B assim como as células dendríticas foliculares e macrófagos ao centro do folículo, chamado de centro germinativo. Da periferia ao centro há uma extensão de tecido conjuntivo formando seios de drenagem em direção ao hilo, de onde saem os canais linfáticos eferentes.

13.1.7 Linfadenopatias

Para melhor entendimento sobre histopatologia dos linfonodos, é indispensável o conhecimento dos Cluster de diferenciação (*cluster of differentiation* - CDs).

CDs são moléculas (epítomos) localizadas na superfície da membrana celular com função de receptor ou ligante, amplamente utilizada para a identificação da linhagem celular específica reconhecida através de uma reação imuno-histoquímica com um anticorpo monoclonal.

13.1.7.1 Reativas:

13.1.7.1.1 Hiperplasia linfoide folicular:

Também conhecida como hiperplasia linfoide reacional, como o nome já sugere, trata-se de uma hiperplasia do órgão reativa a algum processo, podendo ser de origem viral, bacteriana ou inflamatória não infecciosa. Microscopicamente tem folículos com variação de tamanho e forma, definição da zona do manto e presença de numerosos macrófagos de corpos tingíveis e mitoses no centro germinativo.

Causas - Tabela

Linfadenites virais
Mononucleose infecciosa
Citomegalovírus Vírus
Vírus herpes simples
Vírus varicela-zoster
Sarampo
Vírus da imunodeficiência humana - HIV
Mononucleose infecciosa
Linfadenite bacteriana
Arranhadura do gato
Angiomatose bacilar
Linfogranuloma venéreo
Sífilis

13.1.7.1.2 Linfadenopatia do HIV:

Hiperplasia paracortical com aumento de imunoblastos (células grandes), proliferação vascular e espessamento da cápsula. Os folículos linfoides ficam diminuídos em número e tamanho, com centros germinativos envolvidos, com apagamento da zona do manto. Há predomínio de linfócitos T não clonais (60%).

13.1.7.1.3 Granulomas:

Agregados nodulares de histiócitos epitelióides com ou sem necrose central ao lado de folículos linfoides e com a zona do manto bem marcada. Sempre, na presença de granulomas, deve-se pesquisar agentes infecciosos lançando mão de colorações histoquímicas como Ziehl Neelsen, Grocott, PAS (ácido periódico de Schiff), Giemsa e Warthin-Starry.

Micobactérias tuberculosas
Micobactérias não tuberculosas
Linfadenites Fúngicas
Criptococose
Histoplasmose
Coccidioidomicose
Pneumocistose

13.1.7.1.4 Doença de Castleman:

É um distúrbio linfoproliferativo raro de células B policlonais. A forma mais comum da doença é isolada, assintomática, afetando o tórax ou abdômen.

A forma multicêntrica acomete vários linfonodos por todo o corpo, sendo mais perceptíveis no pescoço, clavículas, axilas e virilhas e tem sido associada ao vírus herpes humano tipo 8 (HHV-8) e HIV, geralmente cursa com febre, perda de peso, fadiga, suor noturno, náuseas, hepato e/ou esplenomegalia.

O diagnóstico é feito essencialmente pelo exame anátomo-patológico, e a doença possui três subtipos histológicos: forma hialino vascular, plasmocitária e plasmocitária-hialino vascular ou também chamada de forma mista.

A forma hialino vascular é caracterizada por proliferação vascular proeminente e hialinização das paredes dos vasos, centros germinativos hiperplásicos, atravessados por vasos penetrantes - **achado de "lolipop"**. As zonas do manto são espessadas com linfócitos dispostos em camadas - aparência da casca da cebola. Nas áreas interfoliculares, geralmente há proliferação vascular extensa com hialinização perivascular. A forma plasmocitária mostra agregados de linfonodos substituídos por plasmócitos maduros nas áreas interfoliculares.

Estudo complementar: imuno-histoquímica costuma ser necessária para diferenciar de outras condições malignas, por exemplo Linfoma da Zona do Manto, que podem produzir achados histológicos semelhantes.

Os marcadores destacam a arquitetura geral dos linfonodos, células positivas para HHV8 são positivas para OCT2, BLIMP1 e IRF4 / MUM1 e negativas para PAX5, BCL6 e CD138. O tratamento e as perspectivas variam, dependendo da forma da doença. O tipo unicêntrico geralmente responde bem ao tratamento cirúrgico.

13.1.7.2 Malignas:

Linfomas e metástases.

13.1.7.2.1 - Linfoma de Hodgkin (LH):

Corresponde a 30% de todos os linfomas. Mais comum em adultos jovens, com linfadenomegalia cervical. Dividido em dois subtipos:

1 - Linfoma de Hodgkin Clássico (que ainda é dividido em mais quatro subtipos):

- 1.1 - Esclerose nodular
- 1.2 - Celularidade mista
- 1.3 - Rico em linfócitos
- 1.4 - Depleção linfocitária

2 - Linfoma de Hodgkin Predominância Linfocitária Nodular

Os quatro subtipos do clássico podem exibir morfologias diferentes, mas o imunofenótipo é igual, já a predominância linfocitária nodular exibe imunofenótipo diferente com maior diferenciação de células B.

O exame microscópico mostra células neoplásicas isoladas, mono ou multinucleadas com macronúcleolos tendendo à coloração eosinofílica (células de Reed Sternberg) em meio a numerosas células inflamatórias.

LH Predominância Linfocitária Nodular é constituído por células B monoclonais, exibe expansão nodular difusa com células grandes, isoladas, com núcleos irregulares, conhecidas como células em pipoca. O fundo costuma exibir células não neoplásicas (dendrítico-foliculares, linfócitos e histiócitos)

Ao exame imuno-histoquímico mostram positividade para CD20, CD79a, PAX5, CD45 e BCL6. EMA é positivo em mais da metade dos casos. CD15, CD30 e EBV são negativos.

LH Clássico:

Células de Hodgkin monoclonais, uni ou multinucleadas são intercaladas por numerosas células inflamatórias e colagenização estromal.

Imuno-histoquímica: As células diagnósticas (células de Reed Sternberg) são positivas para CD30, PAX5 e em grande parte para CD15, porém, são CD45 negativas. Podem exibir positividade para EBV, e EMA é em geral, negativo.

1. Esclerose Nodular: a principal característica é a presença de bandas colágenas esboçando nódulos. As células diagnósticas (R.S.) passam a exibir um aspecto lacunar, secundário à retração da membrana citoplasmática. EBV é positivo em 10 a 40% desse subtipo. .
2. Rico em linfócitos: células de Reed Sternberg isoladas ou agrupadas esboçando nódulos, entremeadas por linfócitos pequenos sem a presença de outras células inflamatórias.
3. Celularidade mista: células de Reed Sternberg isoladas em meio a grande quantidade de células inflamatórias.
4. Depleção linfocitária: é o subtipo mais raro, sendo que sua ocorrência normalmente se associa a HIV ou EBV, exibe numerosas células diagnósticas, com poucos linfócitos não clonais.

13.1.7.2.2 Linfomas não Hodgkin:

13.1.7.2.2.1 De células grandes:

1. De células precursoras, linfoblásticas

- a) Linfoma / leucemia linfoblástica B: proliferação de células B clonais de tamanho médio a grande, núcleo claro com nucléolo evidente e citoplasma escasso. Expressam marcadores de células B imaturas: CD79a+, PAX 5+, CD10+, Tdt+, CD43+. Nestes casos o CD20 tem expressão variável, relacionado ao grau de maturidade celular.
- b) Linfoma / leucemia linfoblástica T: morfologicamente é indistinguível do B, também expressa CD43 e Tdt, sendo de grande valia a expressão de CD3 para poder classificá-lo definitivamente como imunofenótipo T.

2. De células maduras:

- a) Linfoma difuso de grandes células B: proliferação clonal difusa de células B grandes. Possui duas variantes moleculares: tipo centro germinativo e tipo não centro germinativo (ou também chamado de células B ativadas). Expressam CD20, CD79a, PAX5, OCT e BOB1. Cerca de 30% dos casos desta doença exibem rearranjo de BCL6 (3q27), 20% de BCL2 (18q21) e ainda 10% de MYC (8q4).
- b) Linfoma de grandes células B primário do mediastino ou linfoma tímico é constituído por células monoclonais B originadas da medula do timo. A morfologia exhibe aspecto alveolar com bandas fibróticas separando-as em grupos; os núcleos são grandes, uni ou multilobulados. As células neoplásicas expressam: CD20, CD79a, CD23, MUM1 e por vezes, CD30.

13.1.7.2.2.2 De células pequenas à médias: proliferação clonal de células pequenas à médias e plasmocitoides com imunofenótipo B, T ou NK.

1. De células B

- a) Linfoma linfocítico crônico: proliferação clonal de células B monomórficas, pequenas e maduras, com aspecto nuclear que lembra bola de capotão. 80% dos casos carregam alterações citogenéticas, sendo as mais comuns del(13q14.3) e trissomia do 12. As células neoplásicas expressam CD20, CD23, CD5, CD79a com baixo índice proliferativo.
- b) Linfoma da Zona Marginal esplênico: proliferação linfoide B clonal, com numerosos linfócitos pequenos, substituindo os do centro germinativos da polpa branca e obscurecendo a zona do manto. Essas células infiltram a polpa vermelha e envolvem linfonodos hilares. No sangue periférico é comum encontrar linfócitos neoplásicos chamados de “vilosos”. As células neoplásicas expressam CD20 e CD79a. Outros marcadores de células B como CD10, CD23, CD 43 e Ciclina D1 são negativos.
- c) Linfoma Linfoplasmacítico / Macroglobulinemia de Waldenstrom: neoplasia de linfócitos B pequenos, plasmócitos e linfócitos plas-

mocitoides. O diagnóstico é realizado na presença de linfoma linfoplasmacítico na medula óssea e gamopatia monoclonal IgM. As células clonais exibem pseudo-inclusões intra-nucleares (característico desta doença) que são os Corpúsculos de Dutcher e intra-citoplasmáticas, corpúsculos de Russel. As células neoplásicas expressam imunoglobulina de cadeia leve (κ ou λ), CD20, CD79a, CD138 (em plasmócitos).

- d) Neoplasia de plasmócitos: proliferação clonal de plasmócitos maduros à precusores (plasmablastos e/ou imunoblastos). Mieloma quando a doença está presente na medula óssea, é multifocal, com proteína monoclonal no soro, lesões osteolíticas, fraturas ósseas patológicas, anemia e hipercalcemia. Plasmocitoma é a forma localizada e solitária da doença. O diagnóstico exige a integração de achados morfológicos, clínico-laboratoriais e de imagem. A imunohistoquímica revela positividade de CD138, CD56, e Ig de cadeia leve (κ ou λ).
- e) Linfoma extra-nodal da zona marginal do tecido linfoide associado a mucosa (MALT): proliferação clonal de pequenas células heterogêneas com imunofenótipo B: centrócitos, centroblastos, imunoblastos, células monocitoides e linfócitos pequenos. Expansão da zona marginal dos folículos com infiltração das zonas inter-foliculares, as células neoplásicas infiltram ainda os epitélios da mucosa, formando lesões linfoepiteliais. Expressam CD2, CD79a, CD20 e IgM.
- f) Linfoma folicular: proliferação de células B clonais do centro folicular: centrócitos e centroblastos com padrão de crescimento folicular, podendo ser semelhante à hiperplasia folicular reacional, o que difere em parte é que neste tipo de linfoma, os folículos ficam mais próximos entre si e se expandem por todo o órgão, por vezes, desarranjando sua arquitetura, e não são vistos macrófagos de corpos tingíveis no centro germinativo como na hiperplasia reacional. Ele pode ser dividido em três categorias de acordo com a proporção de células grandes que exibem: Grau 1: 0-5 centroblastos/campo de grande aumento (CGA). Grau 2: 6-15 centroblastos/CGA. Grau 3: mais de 15 centroblastos/CGA. A) ainda são vistos alguns centrócitos. B) ausência de centrócitos. As células neoplásicas expressam CD20, CD10, BCL2 e BCL6. A imunohistoquímica evidencia a expansão interfolicular das células neoplásicas.
- g) Linfoma de células do manto: proliferação de células B clonais pequenas à médias, monomórficas de núcleos irregulares. Presença de vasos com parede hialinizada e histiócitos epitelioides. As células neoplásicas expressam CD20, CD5, CD43 e Ciclina D1 (grande marcador desta doença). Existem duas variantes morfológicas (mais agressivas) ainda desta doença:
- Blastóide: com células de morfologia semelhante a linfoblastos e com alto índice mitótico.
 - Pleomórfica: constituída por células grandes ne núcleos irregulares e

nucléolos proeminentes.

- h) Linfoma de Burkitt: neoplasia agressiva caracterizada pela proliferação de células de tamanho médio, monomórficas, de cromatina fina, múltiplos nucléolos, citoplasma basofílico e com vacúolos lipídicos, amoldadas entre si. Em meio às numerosas células neoplásicas monomórficas, existem numerosos macrófagos com restos apoptóticos o que confere o aspecto de céu estrelado. As células neoplásicas expressam CD20, CD10, BCL6, CD43 e Ki67 próximo a 100% revelando o alto índice mitótico da neoplasia. A alteração citogenética mais comum presente nesta neoplasia é a translocação $t(8;14)(q24q32)$, com fusão gênica IGH-MYC. É comum a associação deste linfoma com a presença de infecção por EBV.

2. De células T: neoplasias clonais derivadas de células T pós tímicas, nos tecidos linfóides periféricos (fora da medula óssea) costumam ser mais raros que os linfomas B e também mais agressivos.

- a) Linfoma / Leucemia de células T do adulto: está relacionada à infecção pelo retrovírus humano HTLV1. Composto por células T maduras clonais, pleomórficas, de vários tamanhos. A doença costuma ser disseminada. No sangue periférico se encontram células com núcleo em formato de flor “flower cells” (característica morfológica da doença). As células neoplásicas expressam CD2, CD3, CD4 e CD5. Virtualmente 100% das células neoplásicas expressam CD25.
- b) Linfoma de células T/NK extra-nodal de tipo nasal: ocorre fora dos linfonodos, com evidente necrose e destruição vascular. Frequentemente associado com infecção pelo EBV. Nota-se infiltrado linfoide difuso, dissecante, com padrão angiocêntrico e angiodestrutivo, fibrina nos vasos, necrose coagulativa, e corpos apoptóticos. As células têm tamanhos variados podendo ser totalmente anaplásicas, com núcleos irregulares, angulados, com vesículas, cromatina granular, nucléolos invisíveis. O fundo exhibe numerosas células inflamatórias e numerosas mitoses. As células neoplásicas expressam: CD2, CD3 e CD56. Deve-se sempre pesquisar EBV.
- c) Micose Fungoide: linfoma T primário da pele. É epidermotrópico com células T monoclonais pequenas a médias com núcleos cerebriformes. Tem evolução geralmente indolente e a histologia varia de acordo com a evolução da doença, podendo ir desde um infiltrado linfocitário de linfócitos e histiócitos contidos a derme (camada basal), ou com um pouco mais de epidermotropismo, podendo surgir microabscessos de Pautrier (coleções de células atípicas intraepidérmicas) (fase de placa) ou até a fase tumoral onde exhibe infiltração difusa da derme. As células neoplásicas expressam: CD2, CD3, CD4, CD5. CD7 é caracteristicamente negativo.
- d) Linfoma Anaplásico de Grandes células: grandes células T monoclonais. Com citoplasma abundante, núcleos pleomórficos e excêntricos, em formato de rim ou ferradura de cavalo. Pode estar presente

em toda a estrutura do linfonodo, ou ter crescimento sinusal podendo confundir com metástases.

- e) As células neoplásicas expressam: CD2, CD4, CD5, CD30 e EMA. CD3 é - na maioria dos casos. Esse linfoma pode ou não ter rearranjo do gene ALK, com expressão imuno-histoquímica da proteína ALK. Os ALK negativos podem ser mais pleomórficos e além de não expressarem ALK, EMA também é negativo. Linfoma de células T periférico sem outras especificações: é o subtipo mais comum. De acordo com a classificação da Organização Mundial de Saúde consiste em linfoma de células T periférico não especificado cujas características morfológicas, imuno-histoquímicas, imunofenotípicas e moleculares não se enquadram em nenhuma das neoplasias T descritas anteriormente. Corresponde a 20% dos linfomas de células T. Embora a maioria dos pacientes com PTCL-NOS seja diagnosticada com a doença confinada aos gânglios linfáticos, fígado, medula óssea, trato gastrointestinal e pele, também podem estar envolvidos. Pacientes com esse subtipo de PTCL geralmente apresentam sintomas constitucionais (febre, suores noturnos graves e perda de peso inexplicável). Células tumorais polimórficas, geralmente com citoplasma claro, frequentemente confinadas à região periarteriolar e à zona marginal, presença de histiócitos epitelioides.

13.2 Neoplasias da Medula Óssea

13.2.1 Síndrome mielodisplásica:

Distúrbios clonais de células tronco hematopoiéticas com insuficiência da medula óssea e consequente citopenia periférica. Ocorre proliferação celular na medula óssea com apoptose simultânea, produzindo um paradoxo de medula hiper celular e pancitopenia periférica.

O diagnóstico é definido pelo conjunto de achados clínicos e laboratoriais (hemograma, mielograma, biópsia de medula óssea e citogenética).

Pode ser primária ou “*de novo*” ou secundária a quimioterapia. Mais comum em maiores de 70 anos, pode evoluir para leucemia mieloide aguda.

Classificação da Organização Mundial de Saúde (2016) para as SMD “de novo”: - Tabela

Subtipo	sangue	Medula óssea
SMD com displasia de uma única linhagem	uni ou bicitopenia	displasia unilinhagem, <5% blastos
SMD com sideroblastos em anel Com displasia de única linhagem Com displasia de múltiplas linhagens	anemia, sem blastos	≥15% sideroblastos em anel ou ≥ 5% sideroblastos com mutação SF3B1 e < 5% blastos Displasia unilinhagem Displasia em ≥2 linhagens
SMD com displasia de múltiplas linhagens	citopenia(s) Monócitos < 1.000/mm ³	Displasia em ≥2 linhagens <5% blastos
SMD com excesso de blastos-1	citopenia(s) monócitos < 1.000/mm ³ < 5% blastos	Displasia uni ou multilinhagem 5-9% blastos sem Bastonetes de Auer
SMD com excesso de blastos-2	citopenia(s) monócitos < 1.000/mm ³ 5- 19% blastos	Displasia uni ou multilinhagem 10-19% blastos ±Auer
SMD inclassificável	Citopenias ±1% de blastos em 2 ocasiões	sem displasia ou displasia única linhagem, mas com citogenética característica, <5% blastos
SMD com del 5q- isolada	anemia, plaquetas normais ou aumentadas	displasia eritroide, 5q- isolado ou com mais uma anormalidade que não -7/7q- <5% blastos
Citopenia refratária da infância*	completar	completar

13.2.2 Síndromes mielodisplásicas/neoplasias mieloproliferativas:

Distúrbios clonais da medula óssea que apresentam características mistas, com quadros variáveis de displasia e proliferação mieloide. A OMS inclui nesta categoria a Leucemia mielomonocítica crônica (LMMC), a LMC atípica, a Leucemia mielomonocítica juvenil (LMMJ) e as SMD/NMP inclassificáveis. Com exceção da LMMJ que caracteristicamente é doença de crianças, as demais incidem em população mais idosa. A LMMC é a mais frequente desses distúrbios, com incidência aproximada de 20% das SMD. Seus critérios diagnósticos compreendem todos os seguintes: monocitose persistente $\geq 1 \times 10^9 / L$ com monócitos $\geq 10\%$ dos leucócitos; <20% de blastos em sangue periférico e medula óssea; não preenche critérios diagnósticos das NMP clássicas, não apresenta rearranjo dos genes PDGFRA, PDGFRB, FGFR1 e PCM1-JAK2; apresenta displasia em uma ou mais linhagens (na ausência deste último critério deve haver detecção de anormalidade citogenética ou molecular ou a monocitose deve ser persistente e causas reacionais serem descartadas).

13.2.3 Leucemia mieloide aguda:

Proliferação de células blásticas clonais na medula óssea (mais de 20% de blastos), geralmente associada a presença destas células em sangue periférico. É uma doença agressiva com rápida evolução para insuficiência medular e suas complicações (anemia,

hemorragia, infecções). Mais comum a partir dos 65 anos. O diagnóstico é realizado pela presença de aspirado medular que mostra mais de 20% de blastos, com fenótipo mieloide e/ou eritróide e/ou monocítico e/ou megacariocítico. Estudos genéticos são importantes para detecção de anormalidades cromossômicas, particularmente translocações com formação de fusões gênicas e detecção de mutações em genes como NPM1 (nucleofosmina), FLT3, RUNX1, CEBPA, entre outros.

A biópsia de medula óssea fecha diagnóstico quando exibe > de 20% de blastos (CD34+) com fenótipo mieloide. Medula com numerosos blastos de tamanho médio a grande, com bordas citoplasmáticas distintas e grânulos citoplasmáticos finos. Núcleos dobrados ou lobados, cromatina fina e dispersa e nucléolos proeminentes. É comum haver eosinófilos de fundo e Bastões de Auer podem estar presentes (mais facilmente visualizados com a coloração de Giemsa).

Classificação segundo a Organização Mundial de Saúde (2016):

→ **Leucemia mieloide aguda com anormalidades genéticas recorrentes:**

- LMA com t(8;21)(q22;q22.1); *RUNX1-RUNX1T1*
- LMA com inv(16)(p13.1;q22) ou t(16;16)(p13.1;q22); *CBFB-MYH11*
- Leucemia promielocítica aguda com *PML-RARA*
- LMA com t(9;11)(p21.3;q23.3); *KMT2A-MLL3*
- LMA com t(6;9)(p23;q34.1); *DEK-NUP214*
- LMA com inv(3)(q21.3;q26.2) ou t(3;3)(q21.3;q26.2); *GATA2, MECOM*
- LMA (megacarioblástica) com t(1;22)(p13.3;q13.1); *RBM15-MKL1*
- LMA com *BCR-ABL1**
- LMA com mutações genéticas:
 - NPM1
 - Mutação bialélica de CEBPA
- LMA com *RUNX1* mutado*

* entidade provisória

- Leucemia mieloide aguda com alterações relacionadas à mielodisplasia
- Neoplasias mieloides relacionadas à terapia
- Leucemia mieloide aguda sem outras especificações
- Sarcoma mieloide
- Proliferações mieloides associadas à Síndrome de Down

13.2.4 Neoplasias Mieloproliferativas Crônicas:

Neoplasias clonais da célula-tronco hematopoética, nas quais há a proliferação aumentada de uma ou mais das séries mieloides (granulocítica, eritrócítica, megacariocítica ou mastocítica) com maturação preservada. A progressão de todas é caracterizada por fibrose medular ou transformação leucêmica.

As quatro principais neoplasias deste grupo apresentam em comum a ativação de proteínas com atividade tirosino-quinase graças às mutações adquiridas pela célula-tronco hematopoética. A mutação JAK2 V617F é observada em mais de 90% dos casos de Policitemia Vera, em 50%-60% das Mielofibroses primárias e Trombocitemias Essenciais. Outras mutações presentes são calreticulina (CALR) e MPL.

- Leucemia mieloide crônica (LMC)
- Policitemia vera (PV)
- Mielofibrose primária (MF)
- Trombocitemia essencial (TE)

Outras: leucemia neutrofílica crônica (LNC), leucemia eosinofílica crônica não especificada (LEC), mastocitose (M) e neoplasia mieloproliferativa inclassificável (NMI).

13.2.4.1 Leucemia mieloide crônica

Distúrbio clonal de célula tronco pluripotente, corresponde a 15% de todas as leucemias e pode acometer qualquer idade, com maior frequência entre 40 a 60 anos. Os pacientes podem ser assintomáticos e apresentar esplenomegalia. O hemograma apresenta leucocitose com desvio a esquerda escalonado e aumento de eosinófilos e basófilos. Apresenta comumente translocação cromossômica t(9;22) com justaposição do oncogene ABL1 do cromossomo 9 com o gene BCR do cromossomo 22, gerando então o chamado cromossomo Filadélfia (Ph) – o gene quimérico resultante BCR-ABL1 codifica uma proteína de fusão com atividade de Tirosina quinase. Ocorre um aumento absoluto das células da linhagem granulocítica, incluindo neutrófilos, eosinófilos e basófilos. A proteína de fusão tirosina quinase resultante BCR-ABL tem atividade proliferativa constitutiva, levando a medula marcadamente hiperclular com predomínio de células granulocíticas maduras e uma relação mieloide-eritroide elevada (superior a 10: 1).

13.2.4.2 Policitemia Vera

Cursa com aumento da concentração de hemoglobina no sangue periférico e presença de mutação do gene JAK2. É mais comum em idosos. A clínica é de cefaleia e aparência pletórica com presença de esplenomegalia. O diagnóstico requer três principais critérios ou dois dos critérios principais e o critério menor.

Critérios Principais:

1. Hemoglobina > 16,5 g / dL em homens, > 16,0 g / dL em mulheres, hematócrito > 49% em homens, > 48% em mulheres ou aumento da massa de eritrócitos acima de 25% do valor médio normal
2. Biópsia da medula óssea com hiperclularidade para a idade e hiperplasia eritroide, granulocítica e megacariocítica proeminente, com megacariócitos pleomórficos
3. Presença de *mutação no JAK2 V617F* ou JAK2 exon 12

Critério menor:

1. Nível de eritropoietina sérica subnormal (intervalo normal de EPO: Adultos: 4,1 - 19,5 mU / mL)

A medula óssea é hiperclular (80%- 100%) com hiperplasia eritroide e megacariocítica com maturação das três linhagens hematopoiéticas. Megacariócitos são atípicos, hiperlobados, pleomórficos (não tão pronunciado quanto na TE e MF). Em torno de 20% dos casos há mielofibrose, que pode prever uma progressão mais rápida para mielofibrose .

13.2.4.3 Trombocitemia essencial

Aumento persistente de plaquetas, sem causa justificável. Trombocitose sustentada (plaquetas $> 450 \times 10^9 / L$) no sangue periférico e aumento do número de megacariócitos que se apresentam grandes e atípicos na medula óssea com característica clínica de trombose ou hemorragia. Presença de mutação de *JAK2 V617F* (50 - 60% dos casos), *CALR* (30%) ou *MPL* (3%), qualquer uma das 3 resultando na ativação da via JAK-STAT; 12% dos casos são triplamente negativos para essas mutações. Critérios diagnósticos pela OMS 2016 (requer todos os critérios principais ou os três primeiros critérios principais mais o critério menor):

Critérios Principais

1. Plaquetas $\geq 450 \times 10^9 / L$
2. Proliferação de megacariócitos, grandes e maduros, com núcleos hiperlobulados (atípicos), pouca proliferação de granulócitos ou eritroides; muito raramente um pequeno aumento nas fibras da reticulina
3. Sem critérios da OMS para leucemia mieloide crônica, policitemia vera, mielofibrose primária, síndrome mielodisplásica ou outra neoplasia mieloide
4. Presença de mutação de *JAK2 V617F* ou *CALR* ou *MPL*

Critérios Menores

1. Presença de um marcador clonal
2. Ausência de evidência de trombocitose reativa

A medula óssea tem celularidade normal ou é discretamente hiperclular com megacariócitos atípicos com núcleos hiperlobulados isolados ou agrupados, sem atipia bizarra como na mielofibrose. Podem haver fibras delicadas de reticulina, porém não fibrose aparente.

13.2.4.4 Mielofibrose primária

Fibrose progressiva da medula óssea, com proliferação de megacariócitos e granulócitos predominantemente atípicos, comprometendo a hematopoiese eficaz tendendo ao surgimento de hematopoiese extra-medular. A fibrose ocorre pela liberação de fatores de crescimento derivados de plaquetas por megacariócitos, fator básico de crescimento de fibroblastos, fator de crescimento transformador beta ou outras citocinas, que aumentam a proliferação de fibroblastos na medula para depositar colágeno. Secundariamente ocorrem mielofibrose e osteoesclerose, angiogênese proeminente no baço e na medula pelo aumento sérico de fator de crescimento endotelial. Os pacientes apresentam anemia, hemorragia, infecções e esplenomegalia. No sangue periférico pode-se notar dacriócitos (hemácias em lágrima) e reação leucoeritroblástica causada pela hematopoiese extra-medular.

Para o diagnóstico de mielofibrose é necessário três critérios principais e pelo menos dois critérios secundários.

Critérios principais:

1. Proliferação de megacariócitos atípicos, com citopenia das linhagens eritróide e granulocítica e ausência de fibrose reticulínica.
2. Não atender aos critérios da OMS para outras neoplasias mieloproliferativas ou síndromes mielodisplásicas
3. Mutação *JAK2*, *CALR* ou *MPL* OU outro marcador clonal OU nenhuma evidência de fibrose reativa da medula

Critérios menores:

1. Leucoeritroblastose
2. Aumento da lactato desidrogenase sérica (DHL)
3. Anemia
4. Esplenomegalia palpável

Para o diagnóstico de mielofibrose primária em estágio fibrótico são necessários todos os três critérios principais e pelo menos um critério menor:

Critérios principais

1. Proliferação megacariocítica atípica, acompanhada por fibrose reticulínica ou fibrose colágena graus 2 ou 3
2. Não atender aos critérios da OMS para outras neoplasias mieloproliferativas ou síndromes mielodisplásicas
3. Mutação *JAK2*, *CALR* ou *MPL* OU outro marcador clonal OU nenhuma evidência de fibrose reativa da medula

Critérios menores

1. Anemia não atribuída a outra co-morbidade
2. Leucocitose
3. Esplenomegalia palpável
4. Aumento da lactato desidrogenase sérica (DHL)
5. Leucoeritroblastose

A biópsia de medula óssea pode mostrar o estágio pré-fibrótico com hipercelularidade, presença de megacariócitos grandes, com núcleos aberrantes e hiper Cromáticos, displásicos, agrupados, hiperplasia de granulócitos e aumento de reticulina em torno dos aglomerados de megacariócitos; frequentemente são identificados núcleos nus de megacariócitos. A fase fibrótica da doença tem medula hipocelular e fibrose difusa com megacariócitos atípicos e osteosclerose.