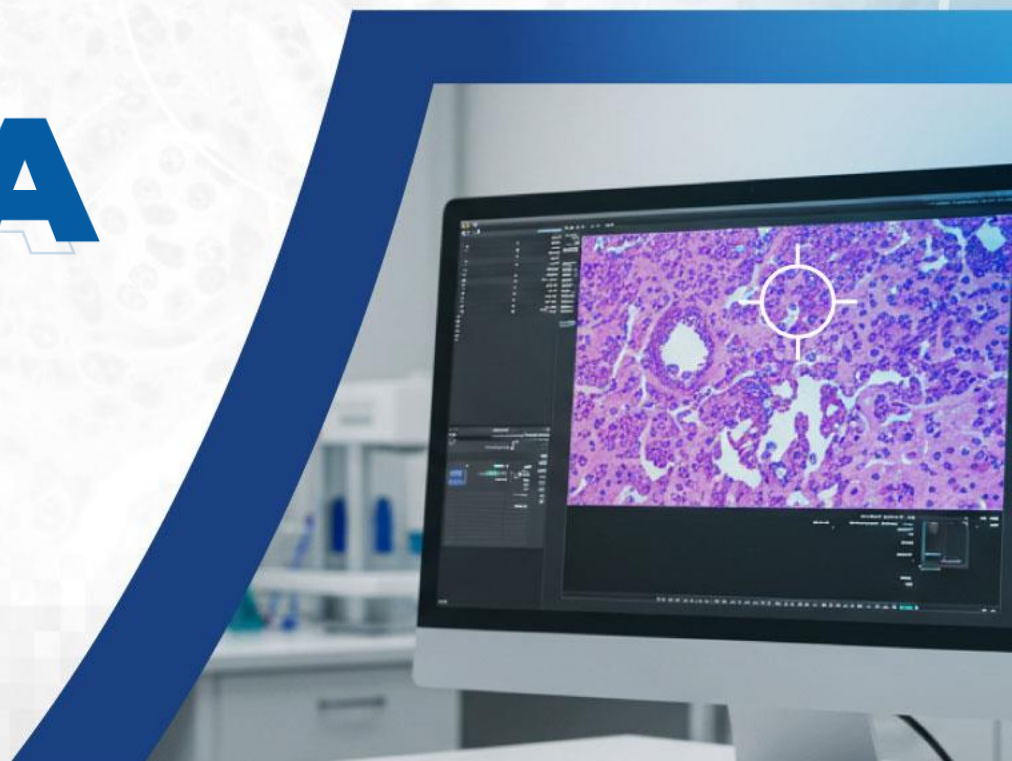
SBP DIGITAL

HEMATO PATOLOGIA



FALÊNCIA MEDULAR — PAPEL DA BIÓPSIA NO DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

João Victor Alves de Castro

REALIZAÇÃO Sociedade Brasileira de PATOLOGIA

PATROCÍNIO NOVARTIS

CONCEITOS — Grupos diagnósticos

Falência Medular

- **Definição:** Hematopoiese ineficaz resultando em citopenia(s) periférica(s).
- Pode ser **adquirida** (anemia aplásica, HPN) ou **primária/herdada** (síndromes de falência medular herdadas)
- Excluir infecções, uso de drogas/toxinas, deficiências nutricionais e doenças metabólicas

Anemia Aplásica

- **Definição:** Falência medular caracterizada por pancitopenia e hipoplasia/aplasia medular
- **Não é reconhecida como neoplasia**, mas pode possuir alterações citogenéticas e moleculares específicas

Síndromes Mielodisplásicas

- **Definição: Neoplasias** de células hematopoiéticas **clonais** caracterizada por hematopoiese ineficaz, que se manifesta em citopenias periféricas, displasia, e **risco de progressão para LMA**.
- **Pode estar no contexto de predisposições germinativas a neoplasias hematológicas:** qualificador diagnóstico.

A medula hipoplásica/aplásica, principalmente relacionada a falência medular primária/herdada é mais comum em pacientes pediátricos, mas **podem ocorrer em qualquer idade**

REALIZAÇÃO Sociedade Brasileira de PATOLOGIA PATROCÍNIO NOVARTIS

CONCEITOS — Grupos diagnósticos

ICC, 2022

Citopenia refratária da infância

- **Definição:** tipo de falência medular representando um espectro de estágios de doença refletindo a plasticidade da medula infantil e a possibilidade de eventos de resgate somáticos.

SMD pediátrica, SOE

- **Definição:** casos de SMD pediátrica que não se enquadram nos critérios histológicos de CRI

OMS, 2024

SMD da infância sem aumento de blastos

- **Definição:** neoplasia mieloide com citopenia e displasia em crianças e adolescentes, com <5% de blastos na MO e <2% de blastos no SP.
- **Subcategorias:** SOE e hipoplásica

REALIZAÇÃO Sociedade Brasileira de PATOLOGIA
PATROCÍNIO NOVARTIS

Predisposição Germinativa a Neoplasias Hematológicas

Table 1 ICC of hematologic neoplasms with germline predisposition

Hematologic neoplasms with germline predisposition without a constitutional disorder affecting multiple organ systems
Myeloid neoplasms with germline *CEBPA* mutation
Myeloid or lymphoid neoplasms with germline *DDX41* mutation
Myeloid or lymphoid neoplasms with germline *TP53* mutation
Hematologic neoplasms with germline predisposition associated with a constitutional platelet disorder
Myeloid or lymphoid neoplasms with germline *RUNX1* mutation
Myeloid neoplasms with germline *ANKRD26* mutation
Myeloid or lymphoid neoplasms with germline *ETV6* mutation
Hematologic neoplasms with germline predisposition associated with a constitutional disorder affecting multiple organ systems
Myeloid neoplasms with germline *GATA2* mutation
Myeloid neoplasms with germline *SAMD9* mutation
Myeloid neoplasms with germline *SAMD9L* mutation
Myeloid neoplasms associated with bone marrow failure syndromes
Fanconi anemia
Shwachman-Diamond syndrome
Telomere biology disorders including dyskeratosis congenita
Severe congenital neutropenia
Diamond-Blackfan anemia
Juvenile myelomonocytic leukemia associated with neurofibromatosis
Juvenile myelomonocytic leukemia associated with Noonan-syndrome-like disorder (CBL-syndrome)
Myeloid or lymphoid neoplasms associated with Down syndrome
Acute lymphoblastic leukemia with germline predisposition*
Acute lymphoblastic leukemia with germline *PAX5* mutation
Acute lymphoblastic leukemia with germline *IKZF1* mutation

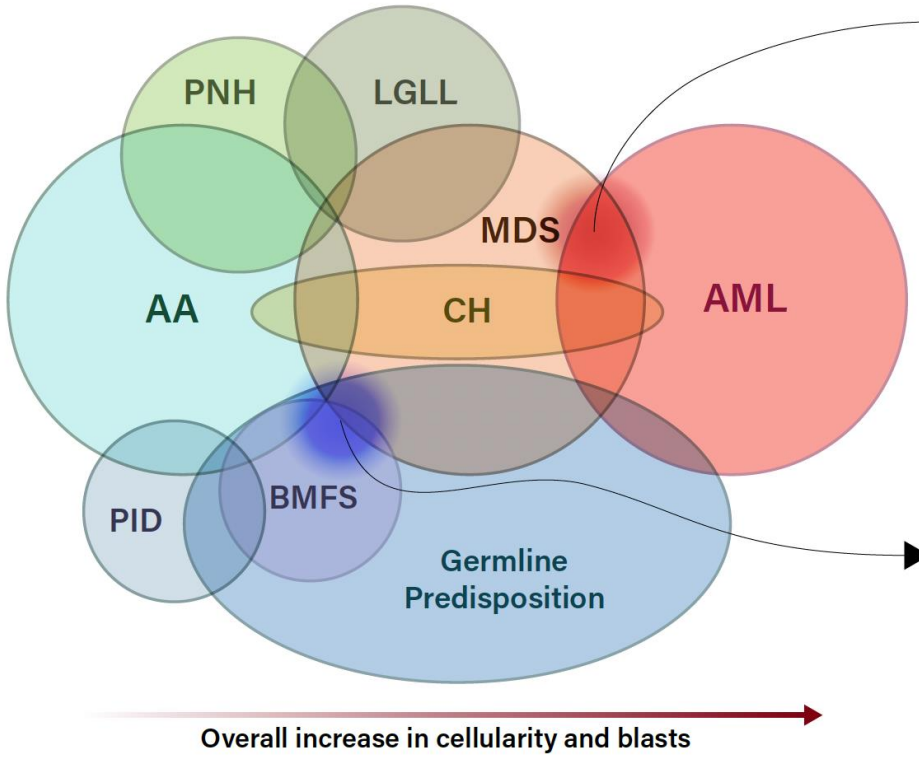
*Down syndrome and germline mutations in *ETV6* or *TP53* also predispose to acute lymphoblastic leukemia

Podem estar associados a alguns padrões morfológicos, **mas nenhum padrão é específico** para o diagnóstico;
Manifestações hematológicas podem ser a única manifestação clínica dessas síndromes!

Testes citogenéticos/painéis de NGS germinativos específicos para falência medular são essenciais para diagnóstico, interpretação dos padrões morfológicos encontrados, e **conduta adequada**

REALIZAÇÃO Sociedade Brasileira de Patologia
PATROCÍNIO NOVARTIS

Interplay of Diagnostic Categories in Hypoplastic/Aplastic Bone Marrows



Cases at the transition between MDS and AML

- Pediatric MDS with excess blasts
- MDS, EB
- MDS/AML
- MDS with IB and fibrosis

Cases with shared features between AA, MDS, and/or Germline predisposition/BMFS

- RCC
- Pediatric MDS, NOS
- Childhood MDS — NOS, Hypoplastic
- hypocellular MDS — (with fibrosis?)

LEGEND

Non-neoplastic disorders

- AA: aplastic anemia
- PNH: paroxysmal nocturnal hemoglobinuria
- LGLL: large granular lymphocytic leukemia
- PID: primary immune deficiency

Predisposing/Pre-neoplastic disorders

- Germline predisposition to hematologic malignancies
  - BMFS: (Inherited) Bone marrow failure syndromes
- CH: Clonal hematopoiesis

Neoplastic disorders

- MDS: Myelodysplastic syndromes/neoplasms
- AML: Acute myeloid leukemias

Classifications

ICC, 2022 WHO 5th, 2024

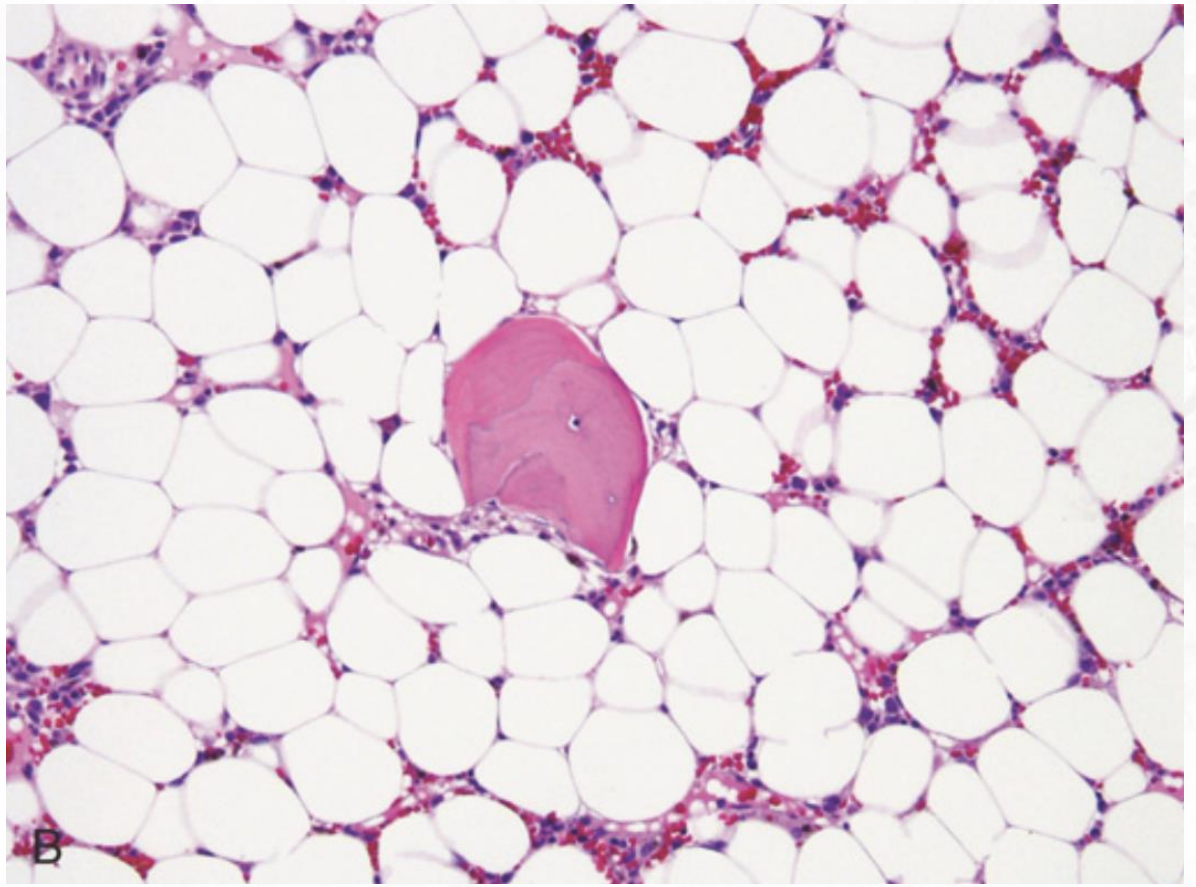
Quais os elementos mais importantes na biópsia de medula hipoplásica/aplásica?

- **Celularidade**: porcentagem e distribuição
- **Dispoiese/Displasia**: descrição das alterações e qual(is) linhagem(ns) acometida(s)
- **Estroma**: presença e grau de fibrose
- **Elementos imaturos**: quantificação de blastos (IHQ para CD34)
- **Comparação com biópsias prévias**: aumento de celularidade, displasia em novas linhagens, e aumento de blastos

REALIZAÇÃO Sociedade Brasileira de PATOLOGIA
PATROCÍNIO NOVARTIS

CONCEITOS — Celularidade

- **Celularidade (biópsia)**: proporção da área ocupada por células hematopoiéticas e linfoides (ou seja, descontando o tecido adiposo) em relação ao total da área dos espaços intertrabeculares.
  - Regra geral (entre 20–70 anos): 100% – idade ± 10%
  - > 70 anos: limite inferior é 25–30%
  - < 20 anos: < 45%
  - Hipoplasia grave/Aplasia: ≤ 5%
  - Distribuição: homogênea ou heterogênea



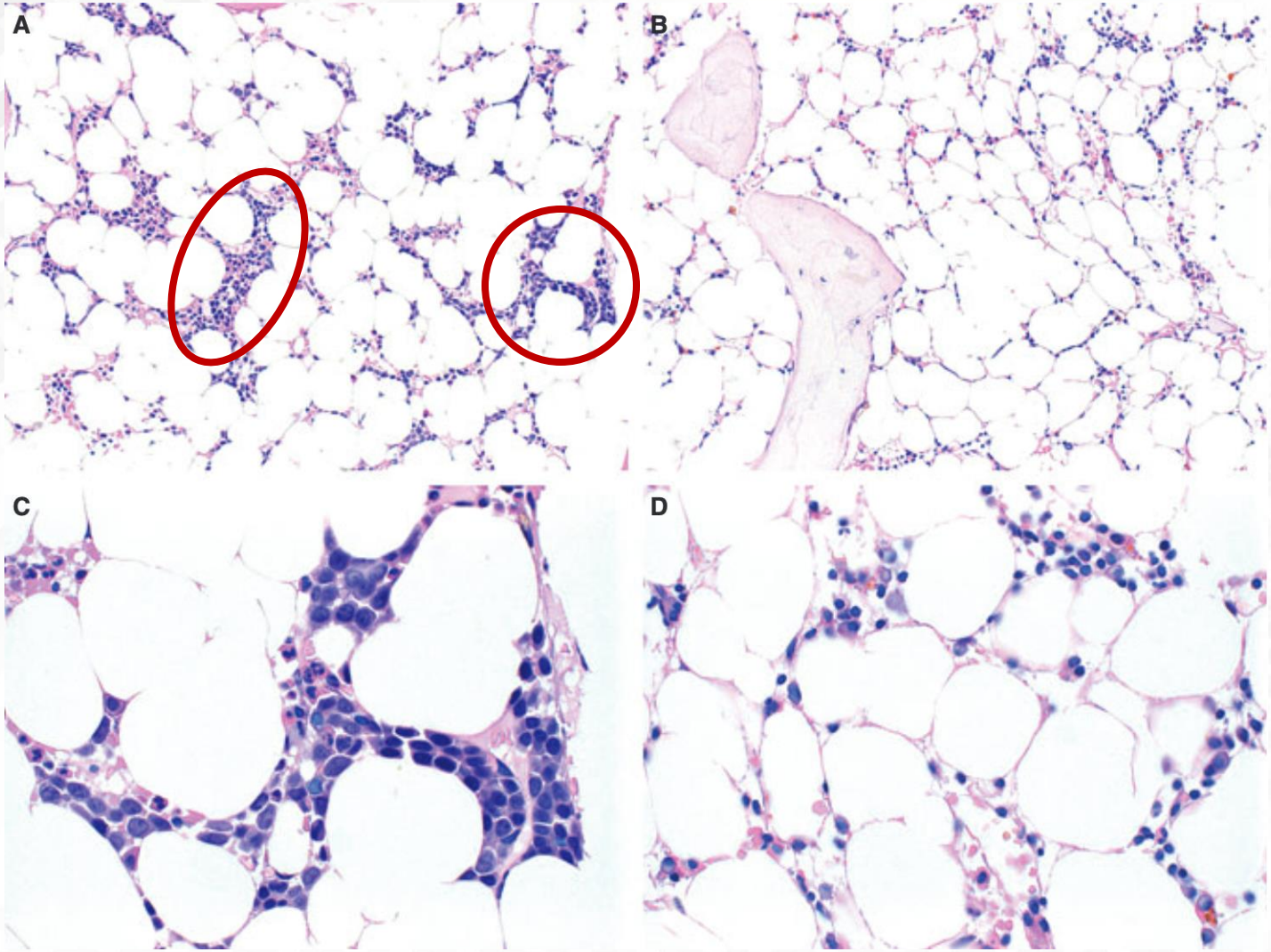
Hematopathology, 3rd edition; WONG et al, 2024

CONCEITOS — Celularidade

Citopenia refratária da infância

Medula hipocelular com distribuição heterogênea

Eritropoiese residual com retardo maturativo



Anemia Aplásica

Medula acelular

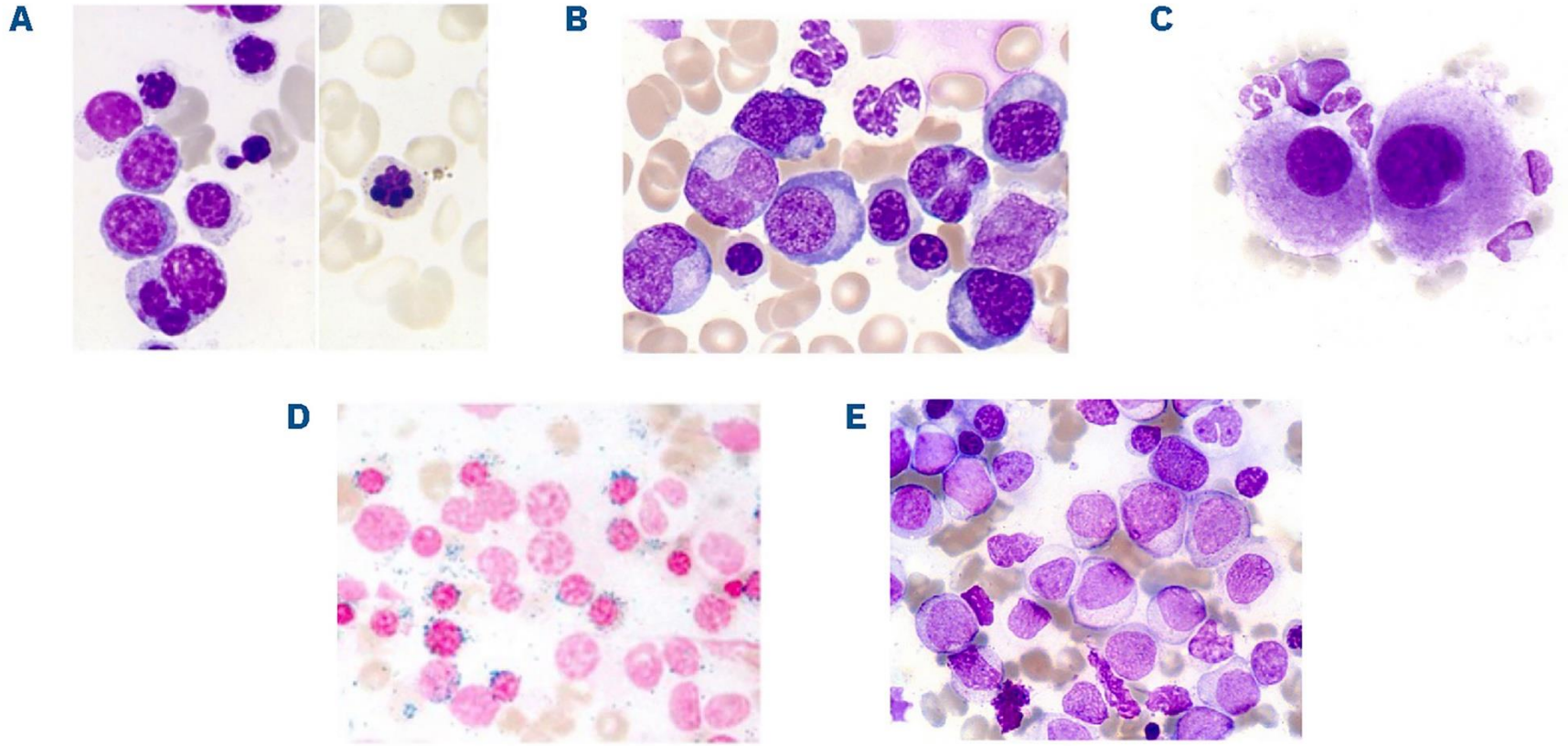
Predomínio de linfócitos e plasmócitos, com raros elementos hematopoiéticos

BAUMANN et al, 2012

REALIZAÇÃO Sociedade Brasileira de PATOLOGIA
PATROCÍNIO NOVARTIS

CONCEITOS — Dispoiese/Displasia

- **Dispoiese:** alterações citomorfológicas nas séries hematopoiéticas (diseritropoiese, disgranulopoiese, e dismegacariopoiese).
- **Displasia:** dispoiese em 10% ou mais das séries eritroide e granulocítica, e 30% ou mais da série megacariocítica, **preferencialmente no contexto de síndromes mielodisplásicas**.



Hematopathology, 3rd edition; OSTER, VAN DE LOOSDRECHT, MITTELMAN, 2025

CONCEITOS — Dispoiese/Displasia

Table 16.2 Range of morphologic abnormalities in MDS, NOS

Lineage	Erythroid	Granulocytic[a]	Megakaryocytic
Blood	Basophilic stippling Howell-Jolly bodies Nucleated RBC	Unilobed nuclei Bilobed nuclei (pseudo-Pelger-Huët cells) Hypogranulation Hypergranulation Uneven granulation Abnormal chromatin clumping	Giant platelets Hypogranular platelets Agranular platelets
Bone marrow	Multinucleation Nuclear budding Internuclear chromatin bridging Karyorrhexis Megaloblastoid changes Cytoplasmic vacuolization Ring sideroblasts	Abnormal granulation Left-shifted myelopoiesis clusters of 2-3 blasts	Hypolobated nuclei Multiple separated nuclei Micromegakaryocytes.

[a]Auer rods in blasts are excluded from this diagnostic category.

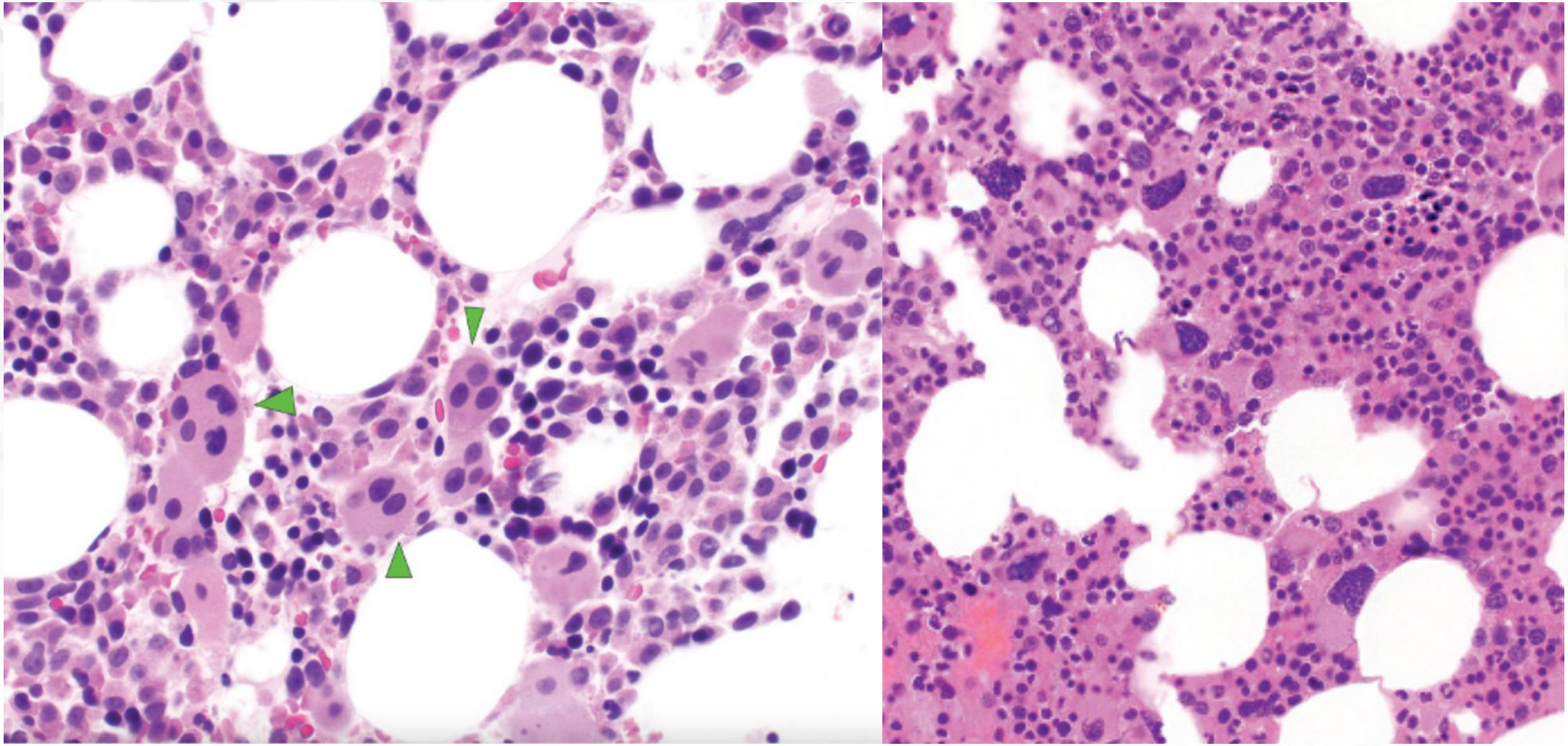
Podem ser vistos no coágulo/biópsia

Melhor vistos no aspirado/imprint

ICC, 2022

REALIZAÇÃO Sociedade Brasileira de PATOLOGIA
PATROCÍNIO NOVARTIS

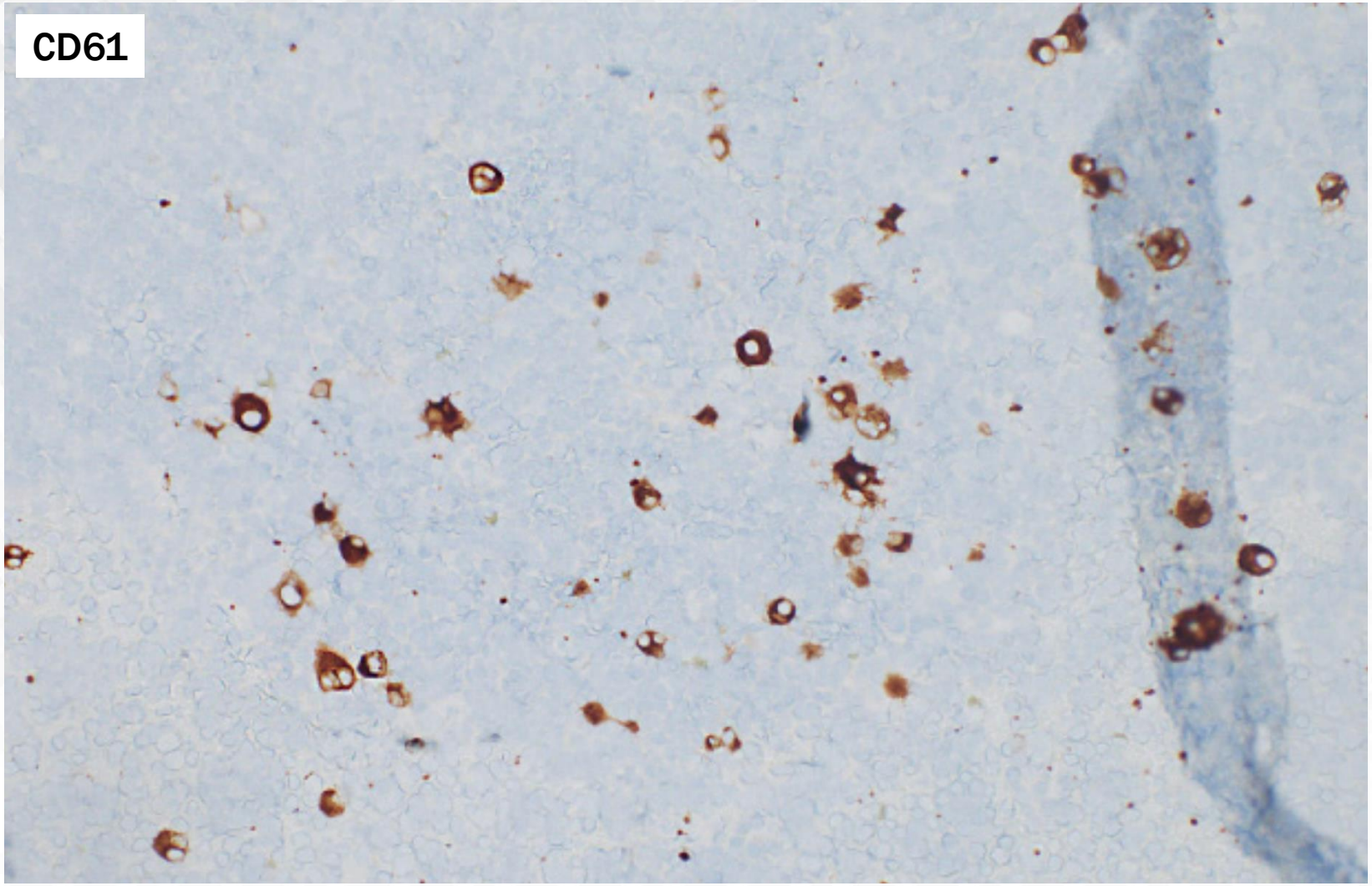
CONCEITOS — Dispoiese/Displasia



Biopsy interpretation of the bone marrow, 2023

REALIZAÇÃO Sociedade Brasileira de PATOLOGIA
PATROCÍNIO NOVARTIS

CONCEITOS — Dispoiese/Displasia



Micromegacariócitos:

- Megacariócitos mononucleados com um diâmetro de 7–10 µm (semelhante a um promielócito ou menor) sem características de blastos
- Caracterizados através do CD61 (ou outro marcador megacariocítico)
- Melhor poder discriminativo entre SMD e outras citopenias não-clonais

Biopsy interpretation of the bone marrow, 2023

CONCEITOS — Dispoiese/Displasia

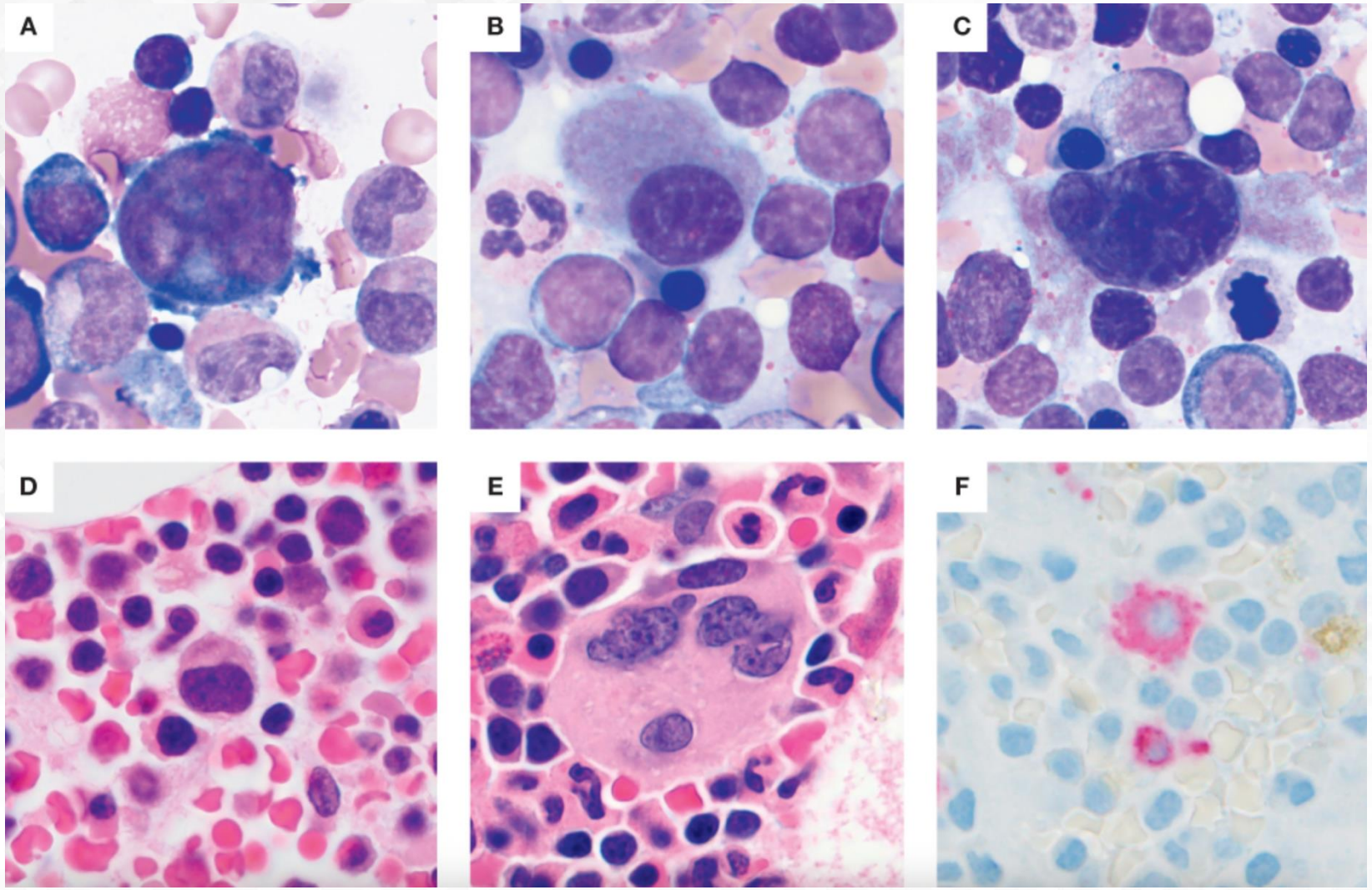
Table 1. Histopathological criteria of refractory cytopenia of childhood (RCC) and severe aplastic anaemia (SAA) as published in the World Health Organization classification[7] (with permission)

	Refractory cytopenia	Severe aplastic anaemia
Erythropoiesis	Patchy distribution	Lacking foci or a single small focus with <10 cells with maturation
	Left shift	
	Increased mitoses	
Granulopoiesis	Marked decrease	Lacking or marked decrease, very few small foci with maturation
	Left shift	
Megakaryopoiesis	Marked decrease	Lacking or very few, no dysplastic megakaryocytes
	Dysplastic changes	
	Micromegakaryocytes	
Lymphocytes	May be increased focally or dispersed	May be increased focally or dispersed
CD34+ cells	No increase	No increase

BAUMANN, 2012

REALIZAÇÃO Sociedade Brasileira de PATOLOGIA
PATROCÍNIO NOVARTIS

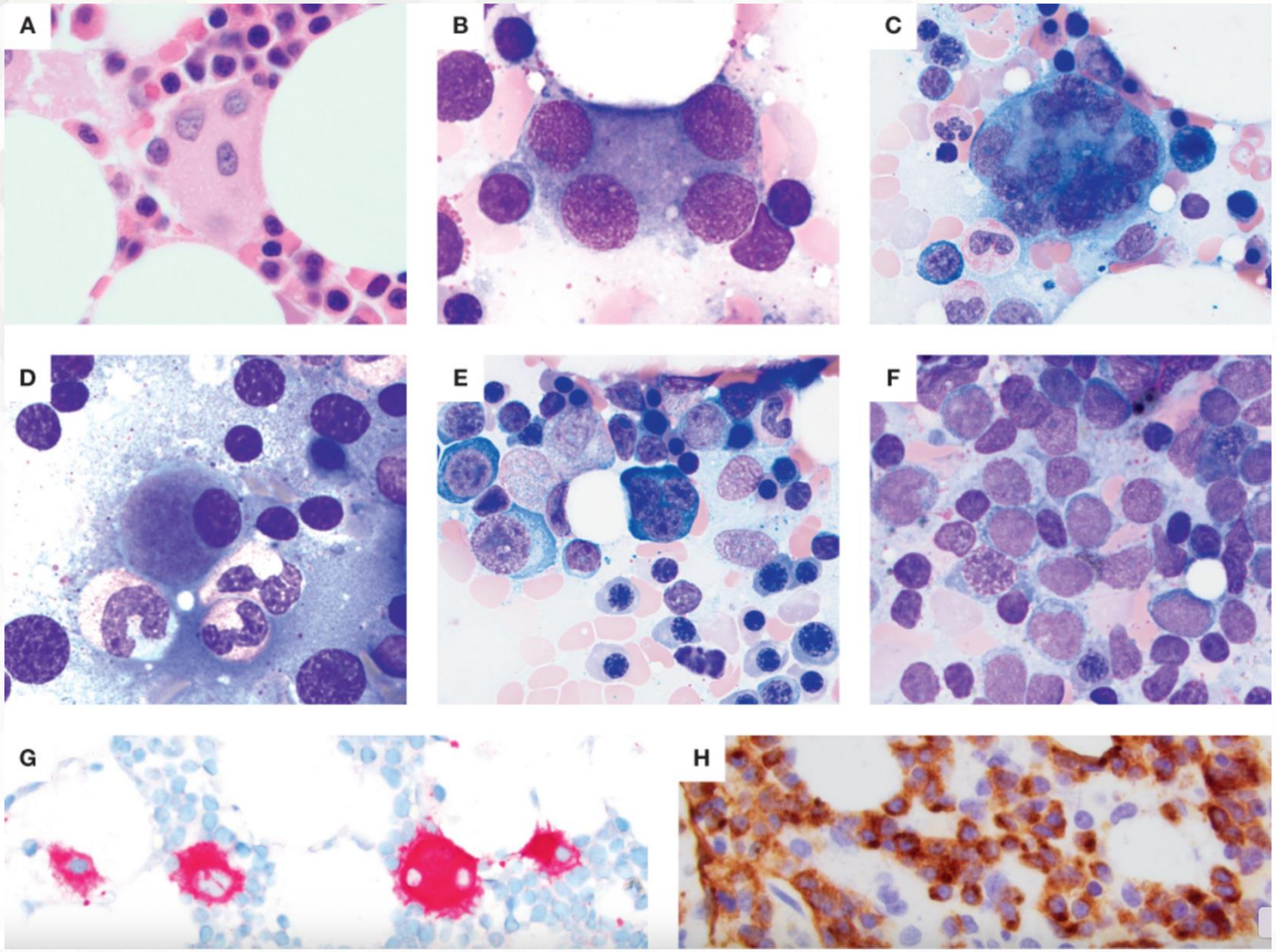
CONCEITOS — Dispoiese/Displasia



Dismegacariopoiese de base associada a variantes P/LP germinativas em *RUNX1*. Pacientes com plaquetopenia familiar por mutação em RUNX1 e trombocitopenia isolada geralmente possuem dismegacariopoiese de base caracterizada por megacariócitos pequenos e monolobados, que podem ser vistos em aspirados de medula (A-C) ou biópsias de medula (D); megacariócitos com lobos nucleares separados podem estar presentes (E). A IHQ para CD61 feita na biópsia pode ajudar a identificar formas pequenas (micromegacariócitos). Os patologistas devem ser alertados a **não supervalorizar a dismegacariopoiese em pacientes com doenças plaquetárias familiares como evidência de SMD** na ausência de outras alterações definidoras de SMD.

ICC, 2022

CONCEITOS — Dispoiese/Displasia



Características de neoplasias mieloides na deficiência de *GATA2*. SMD em pacientes com variantes P/LP germinativas em *GATA2* geralmente está associada à hipocelularidade e megacariócitos acentuadamente displásicos com lobos nucleares separados, formas mononucleares, e micromegacariócitos (A-D). Predominância da série eritroide é comum, com algum grau de diseritropoiese (E) e/ou disgranulopoiese com granulação anormal e hipossegmentação. Progressão para LMA não é incomum (F). IHQ para CD61 é útil em identificar megacariócitos displásicos (G). IHQ para CD34 é útil para a detecção de aumento de blastos nas biópsias (H) em casos que os blastos expressam CD34.

ICC, 2022

Table 2.2 Grading of bone marrow fibrosis.[16,21]

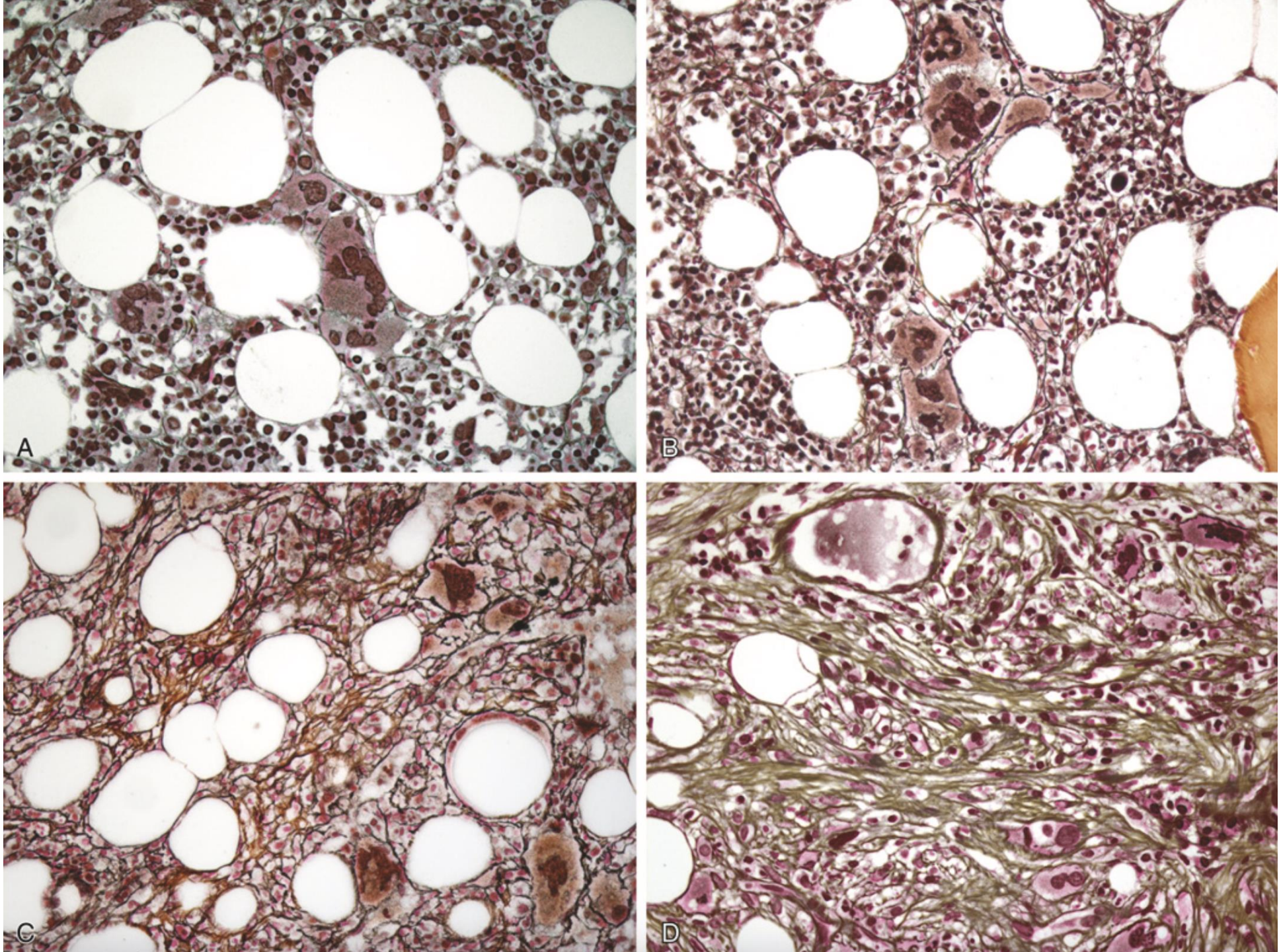
Grade[a]	Description
MF-0	Scattered linear reticulin fibers with no intersections (crossovers), corresponding to normal bone marrow
MF-1	Loose network of reticulin with many intersections, especially in perivascular areas
MF-2[b]	Diffuse and dense increase in reticulin fibers with extensive intersections, occasionally with focal bundles of thick fibers mostly consistent with collagen or focal osteosclerosis
MF-3[b]	Diffuse and dense increase in reticulin with extensive intersections and coarse bundles of thick fibers consistent with collagen, usually associated with osteosclerosis

[a]Should be assessed only in hematopoietic areas. If the fibrosis pattern is heterogeneous, the final score is determined by the highest grade present in at least 30% of the marrow area.

[b]In grades MF-2 and MF-3, trichrome staining is recommended to confirm the presence of collagen.

ICC, 2022

REALIZAÇÃO Sociedade Brasileira de Patologia PATROCÍNIO NOVARTIS



Hematopathology,
3rd edition

Table 2 Clinical and hematological features of patients with hypoplastic MDS, as defined by reduced age-adjusted BM cellularity and/or BM cellularity ≤25%, compared with features of patients with norm- or hypercellular MDS and non-malignant BMF (AA and c-BMF)

Variable	Normo/hypercellular MDS	Hypoplastic MDS	Non-neoplastic BMF	*P* value
No. of patients	727	278	160	–
Age (yrs) (range)	66 (19–92)	57 (17–87)	39 (16–78)	<0.001
Sex (F/M)	252/475	132/146	64/96	<0.001
Hemoglobin (g/dL) (median, range)	96 (37–174)	99 (30–158)	97 (50–156)	0.05
Reticulocytes ($\times 10^9$/L) (median, range)	47 (7.3–199)	44 (3.3–128.7)	48.05 (2–298)	0.85
MCV (fL) (median, range)	97 (56–131)	100 (60–131)	98 (78–126)	0.08
WBC ($\times 10^9$/L) (median, range)	3.69 (0.37–24)	3.14 (0.09–13.2)	2.66 (0.14–9.07)	<0.001
ANC ($\times 10^9$/L) (median, range)	1.75 (0.01–18.01)	1.32 (0.02–9.77)	1.09 (0.02–7.59)	<0.001
PLT ($\times 10^9$/L) (median, range)	105 (2–973)	73 (1–650)	34 (2–263)	<0.001
PNH clone	11/549 (2%)	57/231 (25%)	62/141 (44%)	<0.001
Fibrosis grade 2–3 (EUMNET)	89/723 (12%)	18/272 (7%)	1 (1%)	<0.001

BONO et al, 2019

CONCEITOS — Aumento de blastos

	OMS, 4ª edição revisada, 2017	OMS, 5ª edição, 2024	ICC, 2022
Adulto (> 18 anos)	**Excesso de blastos tipo 1**: 5%–9% blastos na MO, ou 2%–9% de blastos no SP, ou bastões de Auer em qualquer porcentagem de blastos	**Aumento de blastos tipo 1**: ≥ 5% e < 10% de blastos na MO, e/ou ≥ 2% e < 5% de blastos no SP	**Excesso de blastos**: 5%–9% blastos na MO, ou 2%–9% de blastos no SP, ou bastões de Auer em qualquer porcentagem de blastos
	Excesso de blastos tipo 2: 10%–19% de blastos na MO e/ou SP, com ou sem bastões de Auer	**Aumento de blastos tipo 2**: ≥ 10% e < 20% blastos na MO, e/ou ≥ 5% e < 20% de blastos no SP	**SMD/LMA**: 10%–19% de blastos na MO e/ou SP, com ou sem bastões de Auer
	Não reconhecida como entidade distinta	**Aumento de blastos com fibrose:** ≥ 5% e < 20% de blastos na MO e/ou ≥ 2% e < 20% no SP com MF-2/3	Não reconhecida como entidade distinta
Pediátrico	**Excesso de blastos**: 5%–19% blastos na MO, ou 2%–19% de blastos no SP, ou bastões de Auer em qualquer porcentagem de blastos	**Aumento de blastos**: 5%–19% blastos na MO, ou 2%–19% de blastos no SP, ou bastões de Auer em qualquer porcentagem de blastos	**Excesso de blastos**: 5%–19% blastos na MO, ou 2%–19% de blastos no SP, ou bastões de Auer em qualquer porcentagem de blastos

ICC, 2022; OMS, 5a edição, 2024

REALIZAÇÃO Sociedade Brasileira de PATOLOGIA
PATROCÍNIO NOVARTIS

Table 2 Features associated with progression to myelodysplastic syndrome in patients with germline predisposition (these are guidelines and are not intended as absolute criteria; clinical judgement must be applied in each case

Two out of three of the following:

- Acquired pathogenic genetic alteration
- Monosomy 7, monosomy 5, del(7q), del(5q), multi-hit *TP53* mutations (defined as 2 or more distinct *TP53* mutations each with VAF ≥ 10%, or a single *TP53* mutation with (1) 17p deletion on cytogenetics, (2) VAF of ≥ 50%, or (3) copy neutral LOH at the 17p*TP53* locus), *TP53* mutation (VAF ≥ 10%) and complex karyotype (often with loss of 17p), or *SF3B1* mutation (VAF ≥ 10%) are considered MDS-defining**
- Cytopenia in a new lineage(s) or progressive cytopenia***, particularly in the context of increasing marrow cellularity
- Multilineage dysplasia****

Or:

- Increased blasts

oo ≥ 5% in marrow; ≥ 2% in peripheral blood

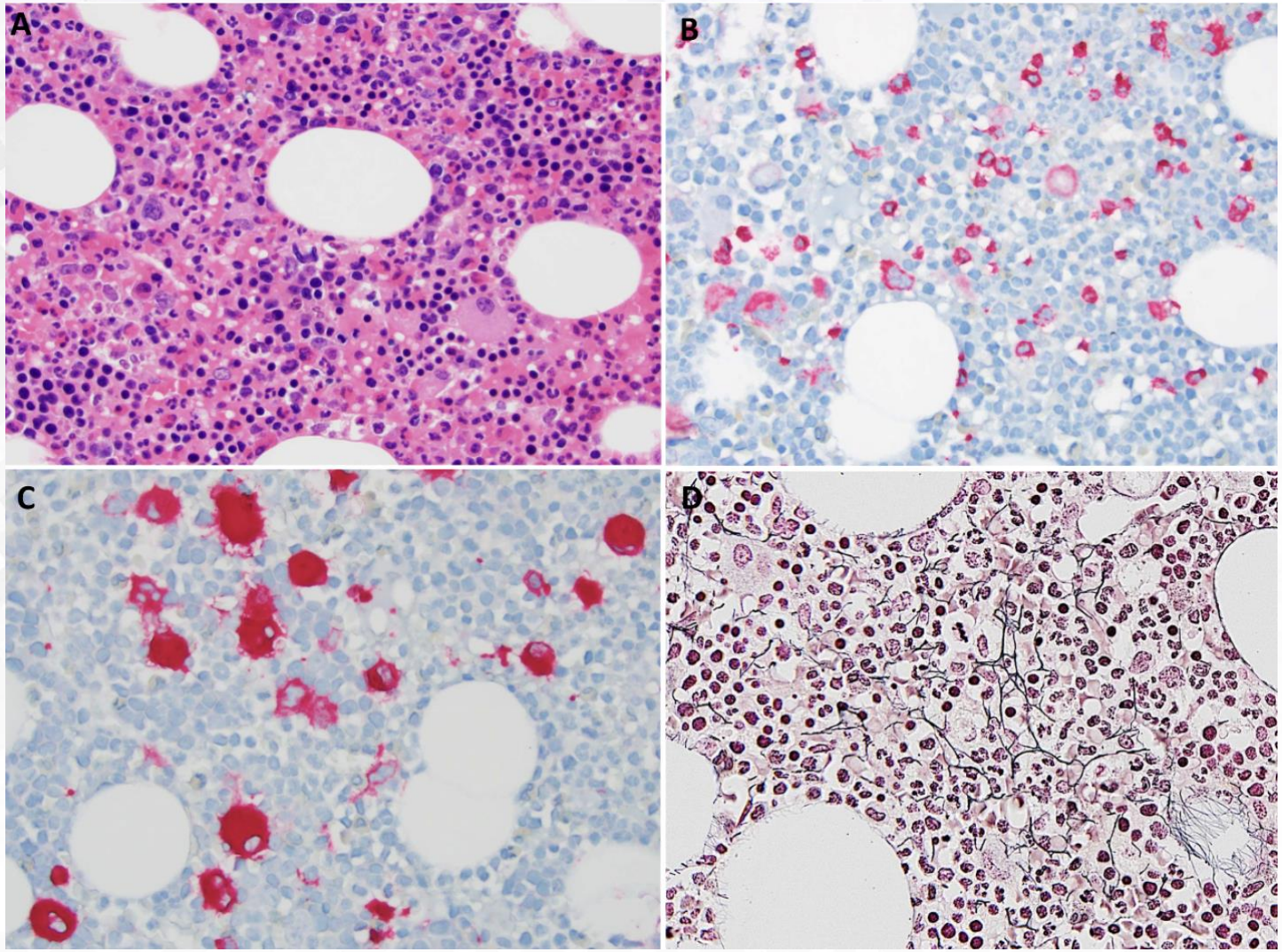
**Genetic alterations should be interpreted in the context of the specific germline condition

***In adults, cytopenias are defined as hemoglobin < 12 g/dL in females and < 13 g/dL in males, absolute neutrophil count < 1.8×10^9/L, and/or platelets < 150×10^9/L. In children, cytopenia is defined according to age-adjusted values for hemoglobin, absolute neutrophil count, and platelet count

****Baseline marrows in patients with germline mutations may show evidence of dyspoiesis; hence, care must be made not to over-interpret dysmorphology as criteria for MDS in the absence of additional supporting evidence. Patients with germline mutations in *RUNX1*, *ANKRD26*, and *ETV6* with isolated thrombocytopenia commonly show megakaryocytic atypia at baseline, and as a sole finding, this is not sufficient for a diagnosis of MDS. Dysplasia is defined as dysplastic cytologic changes in ≥ 10% of erythroid cells, ≥ 10% of granulocytic cells, and/or ≥ 10% of megakaryocytes

REALIZAÇÃO Sociedade Brasileira de PATOLOGIA PATROCÍNIO NOVARTIS

CONCEITOS — Progressão de doença



Síndrome mielodisplásica com aumento/excesso de blastos (tipo 1) e mutação germinativa em *RUNX1*. Medula óssea de um paciente com 30 anos e plaquetopenia por toda a vida, inicialmente diagnosticado com púrpura trombocitopênica imune. Desenvolveu pancitopenia recentemente. A biópsia é normocelular para a idade (A). IHQ para CD34 mostra aumento de células positivas, compatíveis com mieloblastos que foram negativos para CD38 por citometria de fluxo (7%), e marcação anormal em alguns megacariócitos (B). IHQ para CD61 mostra aumento de megacariócitos com várias formas pequenas (C). A reticulina demonstrou fibrose leve (MF-1). O aspirado foi acelular.

Kanagal-Shamanna R, Schafernak KT, Calvo KR, 2023

CASO 1

INFORMAÇÕES CLÍNICAS:

- Criança de 12 anos, sexo feminino, com hematomas espontâneos e plaquetopenia
- **História familiar**: nada digno de nota
- **História médica pregressa**: PTI
- **História atual**:
  - Desde cedo apresentava hematomas espontâneos importantes
  - Eczema grave
  - Plaquetopenia crônica inicialmente diagnosticada como PTI
- **Achados moleculares**: mutação germinativa em *RUNX1*

Hemograma		
WBC	4.58	K/mcL
RBC	4.6	M/mcL
Hgb	14.1	g/dL
Hct	39.3	%
MCV	86.5	fL
RDW	12.3	%
PLT	83	K/mcL
Neut #	1.97	K/mcL
Lymph #	2.05	K/mcL
Mono #	0.36	K/mcL

REALIZAÇÃO Sociedade Brasileira de PATOLOGIA
PATROCÍNIO NOVARTIS

CASO 1

INFORMAÇÕES CLÍNICAS: hematomas espontâneos e plaquetopenia (83.000/µL) persistente com mutação germinativa em *RUNX1*.

MICROSCOPIA:

Adequabilidade: amostra adequada.

Celularidade: cerca de 40% de tecido mielolinfoide e 60% de tecido adiposo.

Série eritroide: hipocelular, com maturação presente.

Série granulocítica: hipocelular, com maturação presente.

Relação G:E: cerca de 3:1 (preservada).

Série megacariocítica: hipocelular, com alguns elementos pequenos e hipo-/monolobados.

Série linfoplasmocitoide: leve quantidade intersticial.

Estroma: ausência de fibrose reticulínica (MF-0; OMS, 2024).

Outros elementos: não caracterizados.

REALIZAÇÃO Sociedade Brasileira de PATOLOGIA
PATROCÍNIO NOVARTIS

DIAGNÓSTICO

BIÓPSIA E COÁGULO DE MEDULA ÓSSEA:

Medula óssea discretamente hipocelular para a idade (cerca de 40%) à custa das 3 séries hematopoiéticas, relação G:E preservada, com maturação presente e alguns megacariócitos pequenos e hipo/monolobados.

Ausência de aumento de blastos (cerca de 1% dos elementos nucleados).

Linfoplasmocitose leve, intersticial.

Ausência de fibrose reticulínica (MF-0; OMS, 2024).

NOTA: As atipias em megacariócitos e trombocitopenia associada à mutação germinativa em *RUNX1* são compatíveis com o diagnóstico de Plaquetopenia familiar com mutação germinativa em *RUNX1* associado a neoplasias hematológicas* *(OMIM https://www.omim.org/entry/601399)*

* A OMS só reconhece a associação dessas mutações com neoplasias mieloides; a ICC reconhece também associação com neoplasias linfoides maduras

REALIZAÇÃO Sociedade Brasileira de PATOLOGIA PATROCÍNIO NOVARTIS

CASO 1

INFORMAÇÕES ADICIONAIS:

- **Citometria de fluxo:** sem alterações importantes
- **Citogenética:** 46, XX [20]
- **NGS da medula óssea:**
  - *RUNX1* c.352-1G>C (VAF 46%) - patogênica
  - *BCOR* c.4862dup (VAF 20%) – provavelmente patogênica

REALIZAÇÃO Sociedade Brasileira de PATOLOGIA
PATROCÍNIO NOVARTIS

CASO 2

INFORMAÇÕES CLÍNICAS:

- Mulher de 30 anos, sexo feminino, com anemia grave, com necessidade de transfusão, e linfedema localizado
- **História familiar**: mãe com linfedema e mutação germinativa em *GATA2*
- **História médica pregressa**: estenose aórtica congênita e candidíase de repetição; previamente diagnosticada com anemia aplásica

Hemograma		
WBC	1.68	K/mcL
RBC	1.86	M/mcL
Hgb	6.7	g/dL
Hct	21.3	%
MCV	114	fL
RDW	29.8	%
PLT	149	K/mcL
Neut #	1.06	K/mcL
Lymph #	0.6	K/mcL
Mono #	0	K/mcL

REALIZAÇÃO Sociedade Brasileira de PATOLOGIA
PATROCÍNIO NOVARTIS

CASO 2

INFORMAÇÕES CLÍNICAS: anemia grave, macrocítica, com necessidade de transfusão, neutropenia, linfopenia e ausência de monócitos, além de linfedema localizado; mãe com linfedema e mutação germinativa em *GATA2*

MICROSCOPIA:

Adequabilidade: amostra adequada.

Celularidade: cerca de 70% de tecido mielolinfoide e 30% de tecido adiposo.

Série eritroide: normocelular, com retardo maturativo.

Série granulocítica: normocelular, com maturação presente.

Relação G:E: cerca de 3:1 (preservada).

Série megacariocítica: relativamente hipercelular, com numerosos elementos demonstrando lobos nucleares separados e arredondados, e alguns monolobados.

Série linfoplasmocitoide: leve quantidade intersticial.

Estroma: ausência de fibrose reticulínica (MF-0; OMS, 2024).

Outros elementos: não caracterizados.

REALIZAÇÃO Sociedade Brasileira de PATOLOGIA
PATROCÍNIO NOVARTIS

DIAGNÓSTICO

BIÓPSIA DE MEDULA ÓSSEA:

Medula óssea normocelular para a idade (cerca de 70%), relação G:E preservada, retardo maturativo da série eritroide e numerosos megacariócitos com lobos nucleares separados e arredondados.

Ausência de aumento de blastos (cerca de 1% dos elementos nucleados).

Linfoplasmocitose leve, intersticial.

Ausência de fibrose reticulínica (MF-0; OMS, 2024).

NOTA: Os achados são compatíveis com Síndrome mielodisplásica, SOE, associada a mutação germinativa em *GATA2*.

REALIZAÇÃO Sociedade Brasileira de PATOLOGIA
PATROCÍNIO NOVARTIS

CASO 2

INFORMAÇÕES ADICIONAIS:

- **Citometria de fluxo**: redução de células B maduras, ausência de precursores B, redução de células NK, ausência de monócitos, e ausência de células dendríticas
- **Citogenética**: 47, XX, +8 [20]
- **NGS da medula óssea**:
  - *GATA2* p.R396Q (VAF 52%): patogênica
  - *STAG2* p.W706* (VAF 42%): provavelmente patogênica

REALIZAÇÃO Sociedade Brasileira de PATOLOGIA
PATROCÍNIO NOVARTIS

Quais os critérios diagnósticos dos possíveis diferenciais?

REALIZAÇÃO Sociedade Brasileira de PATOLOGIA
PATROCÍNIO NOVARTIS

CRITÉRIOS — Citopenia refratária da infância (ICC)

1. **Citopenia persistente**
    1. Citopenia definida de acordo com os valores ajustados para a idade de hemoglobina, contagem absoluta de neutrófilos, e plaquetas
    2. Número de citopenias
2. **Presença de alterações displásicas em pelo menos 2 linhagens ou em ≥ 10% em uma linhagem hematopoiética**
    1. **Aspirado de medula óssea:**
        1. Linhagem eritroide: “budding” nuclear, multinucleação, alterações megaloblastoides
        2. Linhagem mieloide: células pseudo-Pelger-Huet, hipogranulação citoplasmática
        3. Linhagem megacariocítica: lobos nucleares separados, núcleo redondo e monolobado, Micromegacariócitos
    2. **Biópsia de medula óssea**: (...)

REALIZAÇÃO Sociedade Brasileira de PATOLOGIA
PATROCÍNIO NOVARTIS

CRITÉRIOS — Citopenia refratária da infância (ICC)

2. **Biópsia de medula óssea:**
    1. Medula hipocelular **com distribuição heterogênea**
    2. Medula normo/hipercelular com padrão difuso
    3. Linhagem eritroide: **expansão focal de colônias eritroides, desvio à esquerda**, aumento de mitoses
    4. Linhagem mieloide: reduzida (**relação G:E reduzida**)
    5. Linhagem megacariocítica: reduzida, com lobos nucleares separados, núcleos redondos e monolobados, e **micromegacariócitos**.

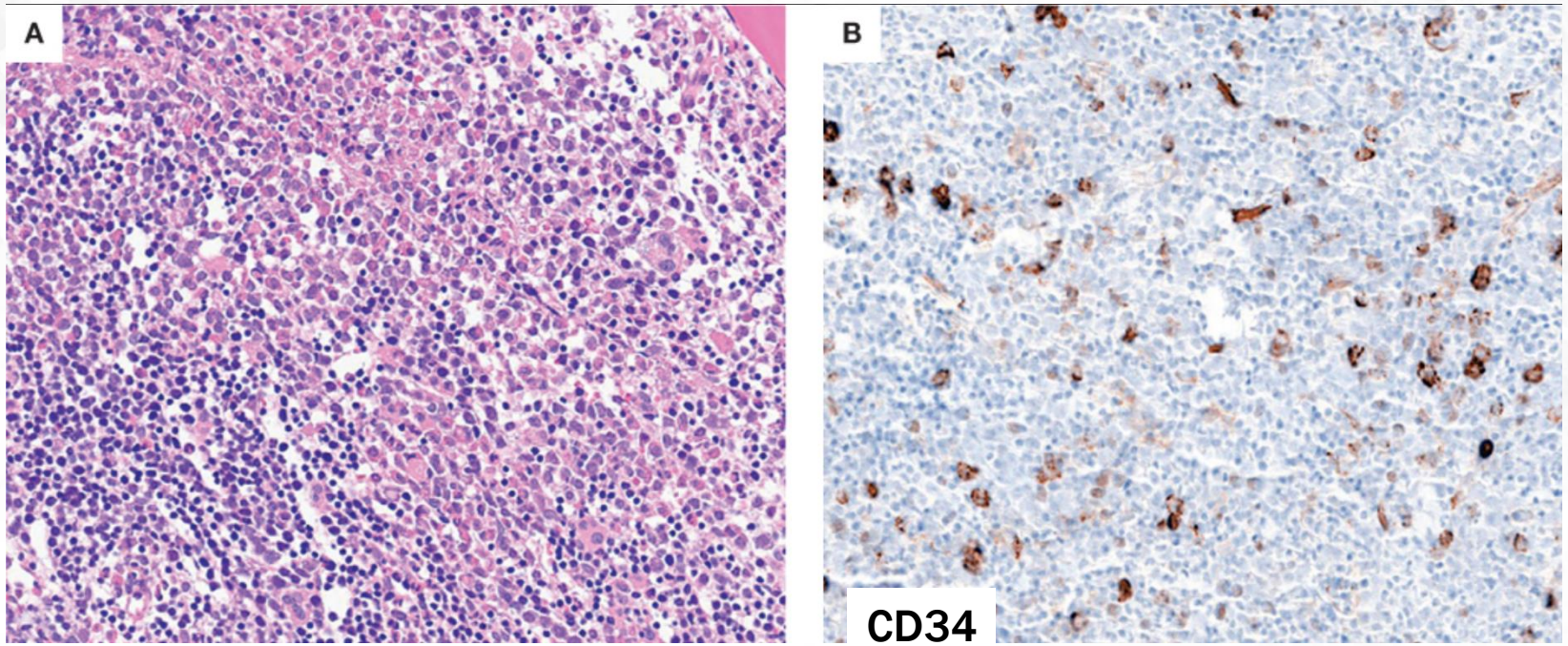
3. Outros critérios

1. **Porcentagem de blastos <2% no sangue periférico e <5% na medula óssea**
2. Sem histórico prévio de quimioterapia citotóxica ou radiação
3. **Ausência de fibrose**

REALIZAÇÃO Sociedade Brasileira de PATOLOGIA PATROCÍNIO NOVARTIS

CRITÉRIOS — SMD pediátrica (ICC)

- Casos com citopenia e displasia que não preenchem os critérios acima são classificados como **SMD, SOE (no caso de fibrose)** ou como **SMD com excesso de blastos (no caso de aumento de blastos).**



REALIZAÇÃO Sociedade Brasileira de PATOLOGIA
PATROCÍNIO NOVARTIS

CRITÉRIOS — SMD pediátrica (ICC)

- Alterações de **predisposição germinativa** a neoplasias hematológicas reconhecidas como qualificador diagnóstico
- **Fibrose** reconhecida como qualificador e utilizada na exclusão de RCC, mas não reconhecida como definidora de entidade

REALIZAÇÃO Sociedade Brasileira de PATOLOGIA
PATROCÍNIO NOVARTIS

CRITÉRIOS — SMD da infância sem aumento de blastos (OMS, 2024)

- **Critérios Essenciais:**

1. Citopenia envolvendo uma ou mais linhagens
2. Displasia envolvendo uma ou mais linhagens
3. **Porcentagem de blastos <2% no sangue periférico e <5% na medula óssea**
4. Presença de pelo menos um dos critérios abaixo:
    1. Detecção de alteração clonal citogenética e/ou molecular
    2. **Exclusão de outras causas de citopenia (não-neoplásicas e algumas mutações germinativas)**
5. **Em casos de medula hipocelular, diferenciar de anemia aplásica grave:**
    1. Eritropoiese: distribuição heterogênea, com expansão de colônias e desvio à esquerda (>20 precursores), além de aumento da atividade mitótica
    2. Granulopoiese: redução intensa com desvio à esquerda
    3. Megacariopoiese: redução intensa/ausência; micromegacariócitos favorecem SMD, mas podem estar ausentes

REALIZAÇÃO Sociedade Brasileira de PATOLOGIA PATROCÍNIO NOVARTIS

CRITÉRIOS — SMD hipoplásica (OMS, 2024)

- **Critérios Essenciais:**
  1. Citopenia envolvendo uma ou mais linhagens
  2. Medula hipocelular para a idade, não explicada por síndromes de falência medular não-neoplásicas
  3. Displasia envolvendo as linhagens granulocítica e/ou megacariocítica*
  4. **Porcentagem de blastos <2% no sangue periférico e <5% na medula óssea**
  5. Ausência de critérios para SMD com alterações genéticas definidoras
- **Critérios Desejáveis:**
  1. Detecção de alteração clonal citogenética e/ou molecular
- **OBS**: Não reconhecida como entidade distinda pela ICC

*Reconhece que alguns casos de AA podem estar associados à diseritropoiese

REALIZAÇÃO Sociedade Brasileira de PATOLOGIA
PATROCÍNIO NOVARTIS

CRITÉRIOS — SMD com aumento de blastos (OMS, 2024)

- **Critérios Essenciais:**
  1. Citopenia envolvendo uma ou mais linhagens
  2. Medula hipocelular para a idade, não explicada por síndromes de falência medular não-neoplásicas
  3. Displasia envolvendo as linhagens granulocítica e/ou megacariocítica*
  4. **Porcentagem de blastos ≥2% e <20% no sangue periférico e/ou ≥5% e <20% na medula óssea**
  5. Ausência de critérios para SMD inativação bialélica do *TP53* ou LMA.
- **Critérios Desejáveis:**
  1. Detecção de alteração clonal citogenética e/ou molecular

REALIZAÇÃO Sociedade Brasileira de PATOLOGIA
PATROCÍNIO NOVARTIS

CRITÉRIOS — SMD com aumento de blastos (OMS, 2024)

- **Subtipos:**
  1. SMD com aumento de blastos-1
  2. SMD com aumento de blastos-2
  3. **SMD com aumento de blastos e fibrose**: ≥2% e <20% no sangue periférico e/ou ≥5% e <20% na medula óssea, **com fibrose significativa (MF-2/3)**
- **OBS:** Casos de SMD com fibrose **sem** aumento de blastos não foram reconhecidos como entidade distinta; casos de SMD **da infância com fibrose** também **não** são mencionados

REALIZAÇÃO Sociedade Brasileira de PATOLOGIA
PATROCÍNIO NOVARTIS

CRITÉRIOS — SMD da infância com aumento de blastos (OMS, 2024)

- **Similares aos critérios do adulto**, ressaltando a necessidade de excluir síndrome de Down (e neoplasias associadas), leucemia mielomonocítica do jovem, e LMA com alterações genéticas definidoras.
- Parece permitir a presença de alterações germinativas.

REALIZAÇÃO Sociedade Brasileira de PATOLOGIA
PATROCÍNIO NOVARTIS

CRITÉRIOS — Anemia aplásica (critérios britânicos)

- Pancitopenia
- **Medula hipocelular**
  - **Ausência de infiltrado anormal ou fibrose medular**
- Causas herdadas (síndromes de falência medular) e adquiridas (idiopática; 80%)
- **Pelo menos 2** dos seguintes critérios:
  - Hb <100 g/L
  - Plaquetas $<50x10^9/L$
  - Neutrófilos $<1.5x10^9/L$

REALIZAÇÃO Sociedade Brasileira de PATOLOGIA
PATROCÍNIO NOVARTIS

MENSAGENS FINAIS

- A presença de um **padrão hipoplásico/aplásico é um desafio diagnóstico**, principalmente em pacientes **pediátricos**, possuindo muitas características superponentes e questões abertas; fundalmentalmente, depende da **integração** dos achados clínicos, morfológicos (sangue periférico, aspirado de medula, biópsia), imuno-histoquímicos (CD61 e CD34), e, inevitavelmente, **citogenéticos e moleculares.**

- A **classificação molecular adequada tem implicações terapêuticas e na interpretação dos achados morfológicos**, e deve ser feita através de testes citogenéticos e painéis de sequenciamento específicos para falência medular.

- A **descrição adequada das características vistas na biópsia** tem papel sutil, mas importante, no diagnóstico diferencial e avaliação de progressão de doença.

Celularidade | Dispoiese | Estroma | Blastos | Estudo comparativo

REALIZAÇÃO Sociedade Brasileira de PATOLOGIA
PATROCÍNIO NOVARTIS

PRINCIPAIS REFERÊNCIAS

Baumann I, Führer M, Behrendt S, et al. Morphological differentiation of severe aplastic anaemia from hypocellular refractory cytopenia of childhood: reproducibility of histopathological diagnostic criteria. *Histopathology*. 2012;61(1):10-17. doi:10.1111/j.1365-2559.2011.04156.x

Oster HS, Van de Loosdrecht AA, Mittelman M. Diagnosis of myelodysplastic syndromes: the classic and the novel. *Haematologica*. 2025;110(2):300-311. Published 2025 Feb 1. doi:10.3324/haematol.2023.284937

Bono E, McLornan D, Travaglino E, et al. Clinical, histopathological and molecular characterization of hypoplastic myelodysplastic syndrome. *Leukemia*. 2019;33(10):2495-2505. doi:10.1038/s41375-019-0457-1

Kanagal-Shamanna R, Schafernak KT, Calvo KR. Diagnostic work-up of hematological malignancies with underlying germline predisposition disorders (GPD). *Semin Diagn Pathol*. 2023;40(6):443-456. doi:10.1053/j.semdp.2023.11.004

Molteni E, Bono E, Gallì A, et al. Prevalence and clinical expression of germ line predisposition to myeloid neoplasms in adults with marrow hypocellularity. Blood. 2023;142(7):643-657. doi:10.1182/blood.2022019304

Rudelius M, Weinberg OK, Niemeyer CM, Shimamura A, Calvo KR. The International Consensus Classification (ICC) of hematologic neoplasms with germline predisposition, pediatric myelodysplastic syndrome, and juvenile myelomonocytic leukemia. *Virchows Arch*. 2023;482(1):113-130. doi:10.1007/s00428-022-03447-9

DeZern AE, Churpek JE. Approach to the diagnosis of aplastic anemia. Blood Adv. 2021;5(12):2660-2671. doi:10.1182/bloodadvances.2021004345

Kallen ME, Dulau-Florea A, Wang W, Calvo KR. Acquired and germline predisposition to bone marrow failure: Diagnostic features and clinical implications. Semin Hematol. 2019;56(1):69-82. doi:10.1053/j.seminhematol.2018.05.016

AGRADECIMENTOS

Aos colegas, amigos e mentores:

Augusto Silva
Cristiane Rúbia Ferreira
Cristiano Claudino Oliveira
Elaine S Jaffe
Falko Fend
Felipe D'Almeida Costa
Hao Wei-Wang
Leticia Quintanilla-Fend
Louise De Brot
Luan Barbosa Furtado
Michelly Kerly Sampaio de Melo
Rafael de Deus Moura
Stefania Pittaluga
Mark Raffeld

PERGUNTAS?

SBP DIGITAL

REALIZAÇÃO

Sociedade Brasileira de PATOLOGIA

PATROCÍNIO

NOVARTIS