

**SBP
DIGITAL**



HEMATO PATOLOGIA

**PROGRESSÃO DAS NEOPLASIAS
MIELOPROLIFERATIVAS CRÔNICAS**

Guilherme Rossi Assis de Mendonça

REALIZAÇÃO

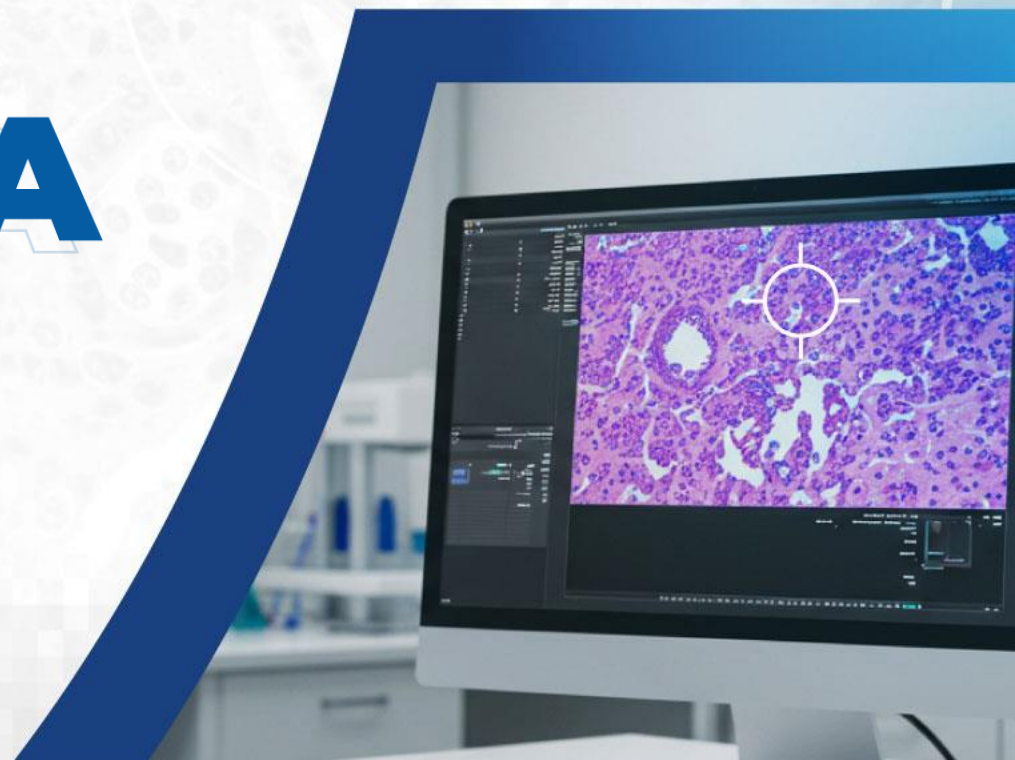


Sociedade
Brasileira de
PATOLOGIA

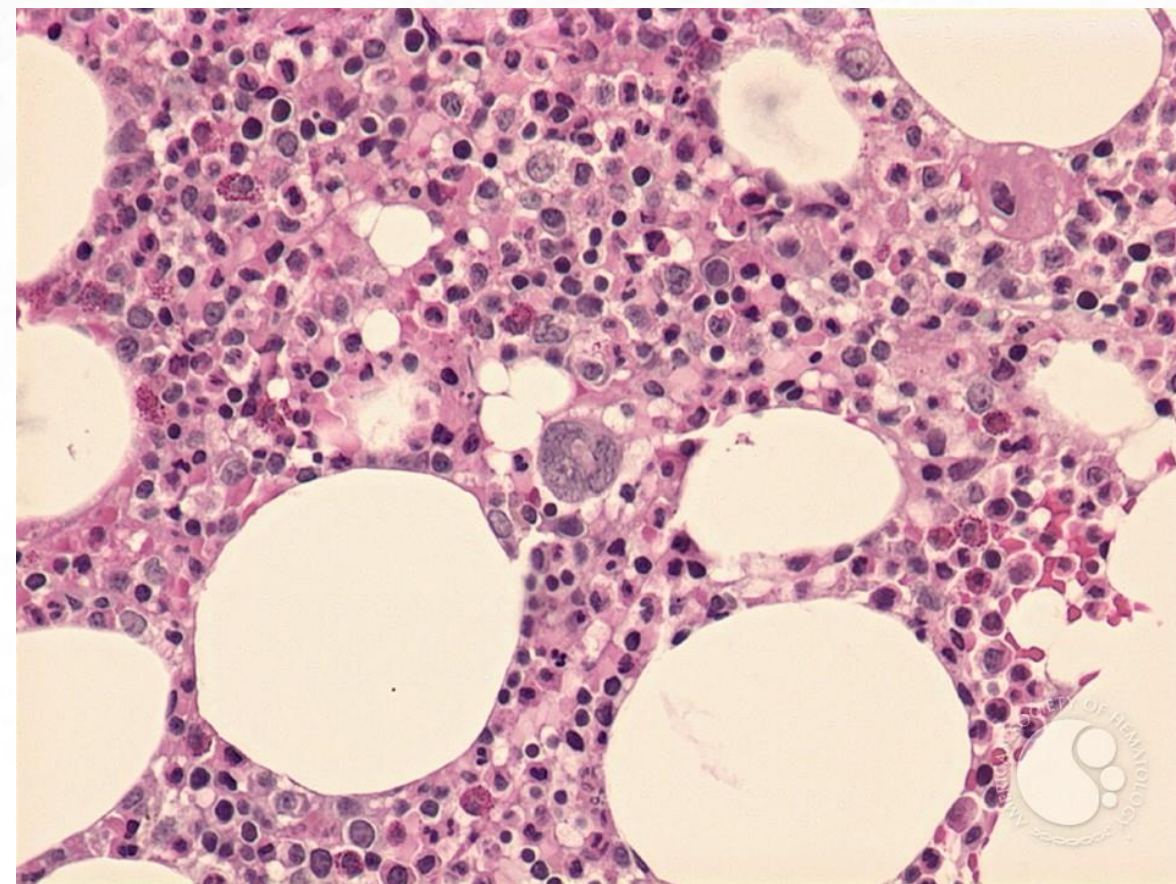
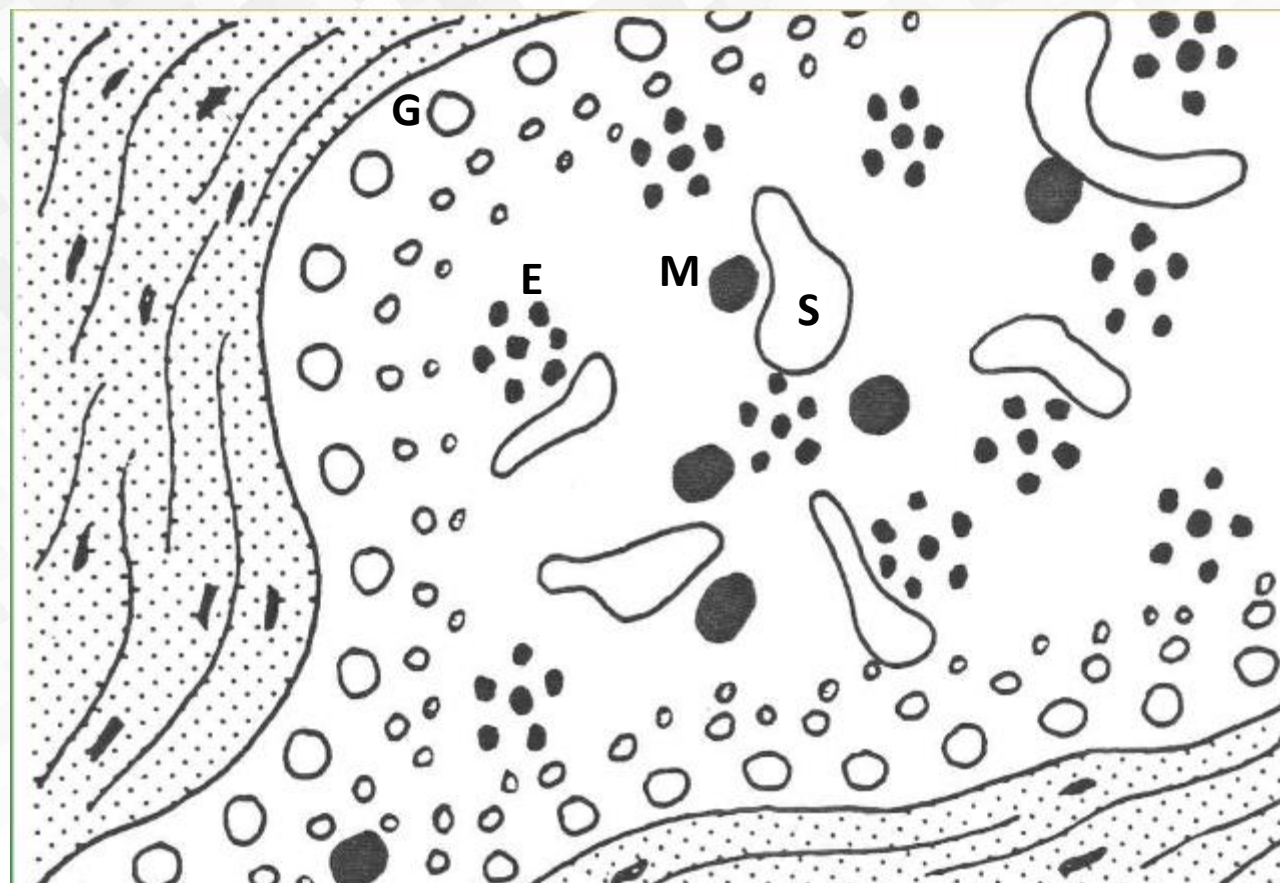
PATROCÍNIO



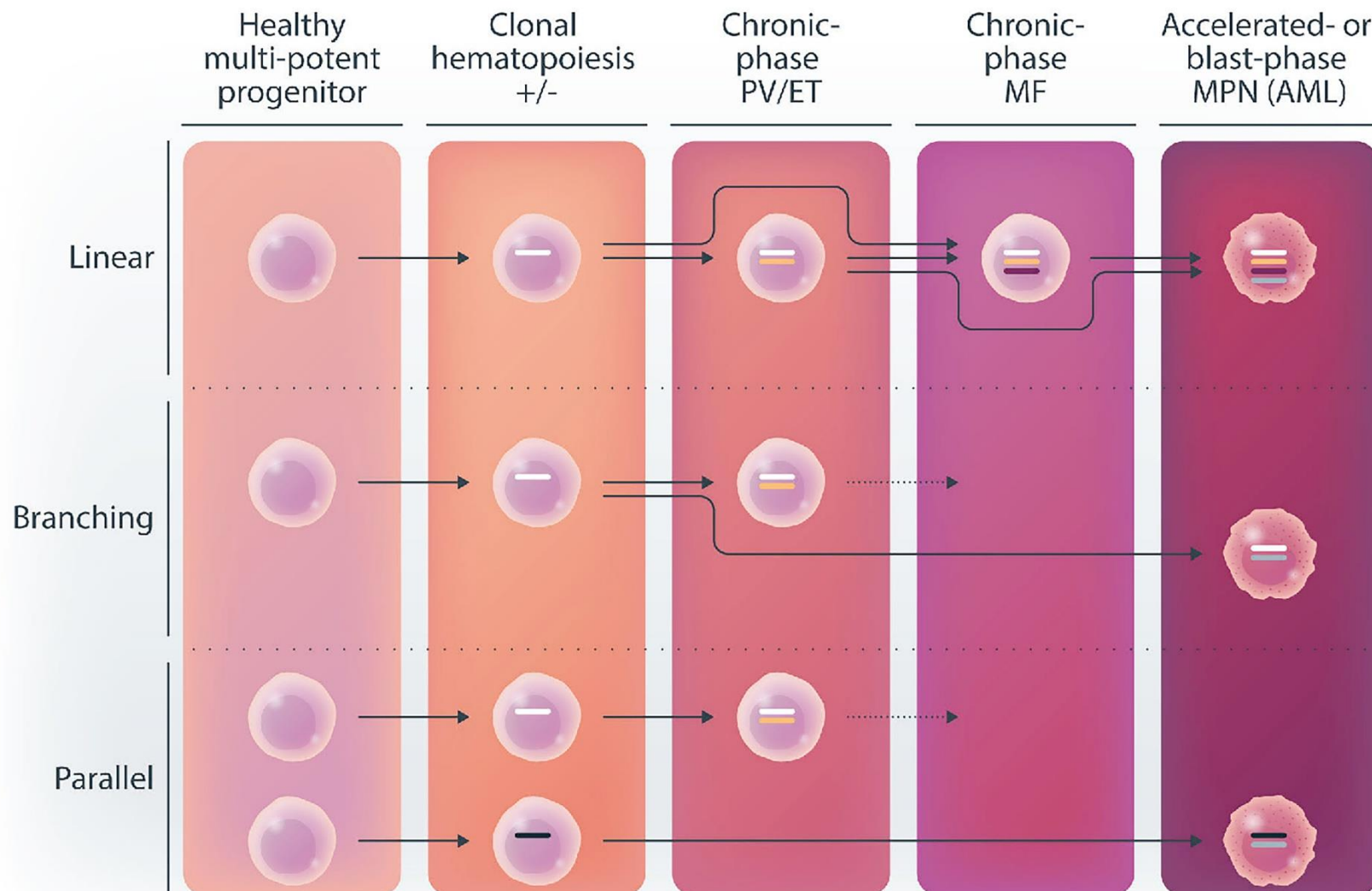
NOVARTIS



RECAPITULAÇÃO – MEDULA NORMAL



DINÂMICA CLONAL EM NEOPLASIAS MIELOIDES



Ling VY et al., 2025.

Quadro clínico

Homem, 80 anos, em seguimento de mielofibrose primária em fase pré-fibrótica há 2 anos. Evolui com pancitopenia.

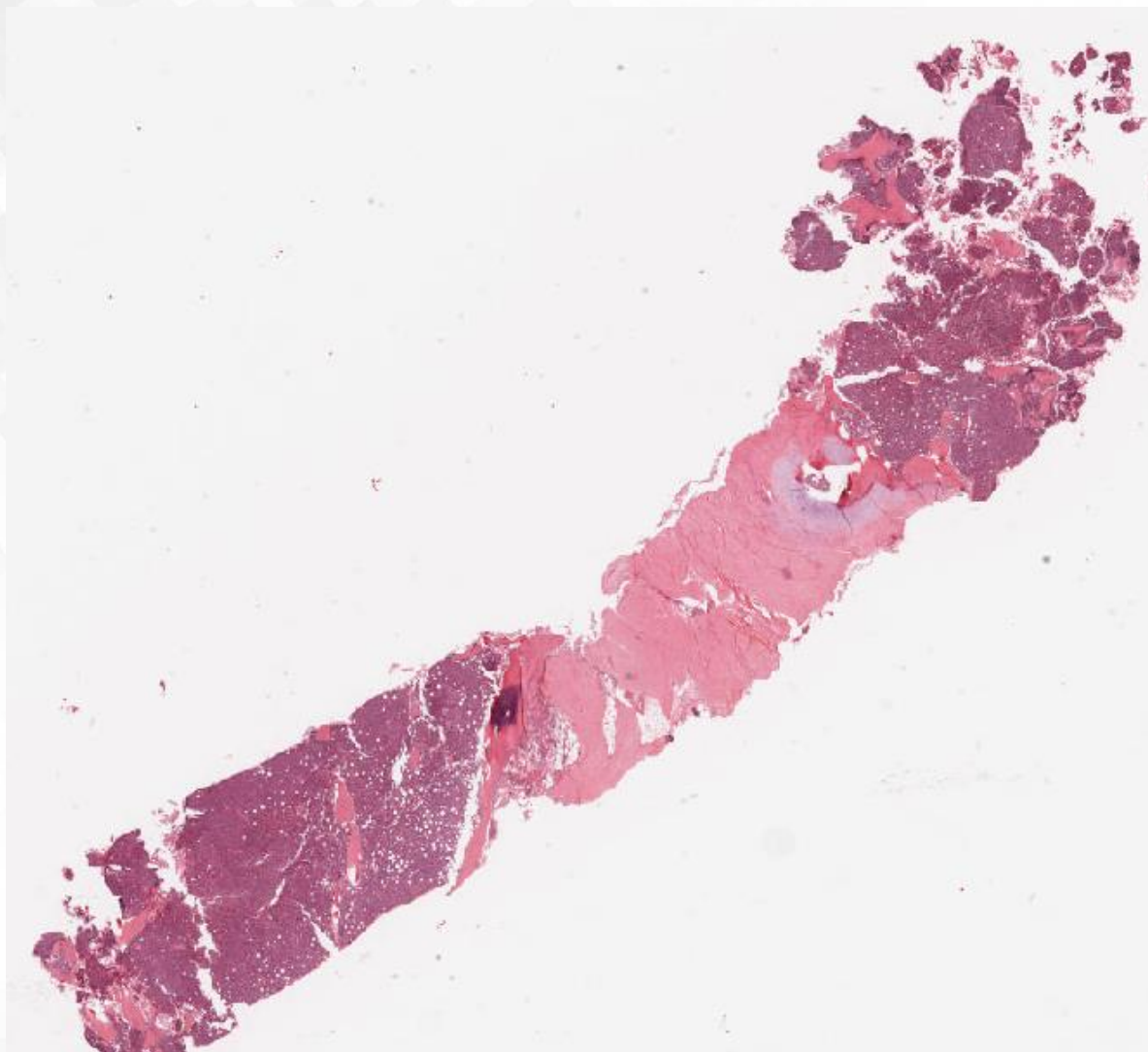
Laboratório

Hemograma:

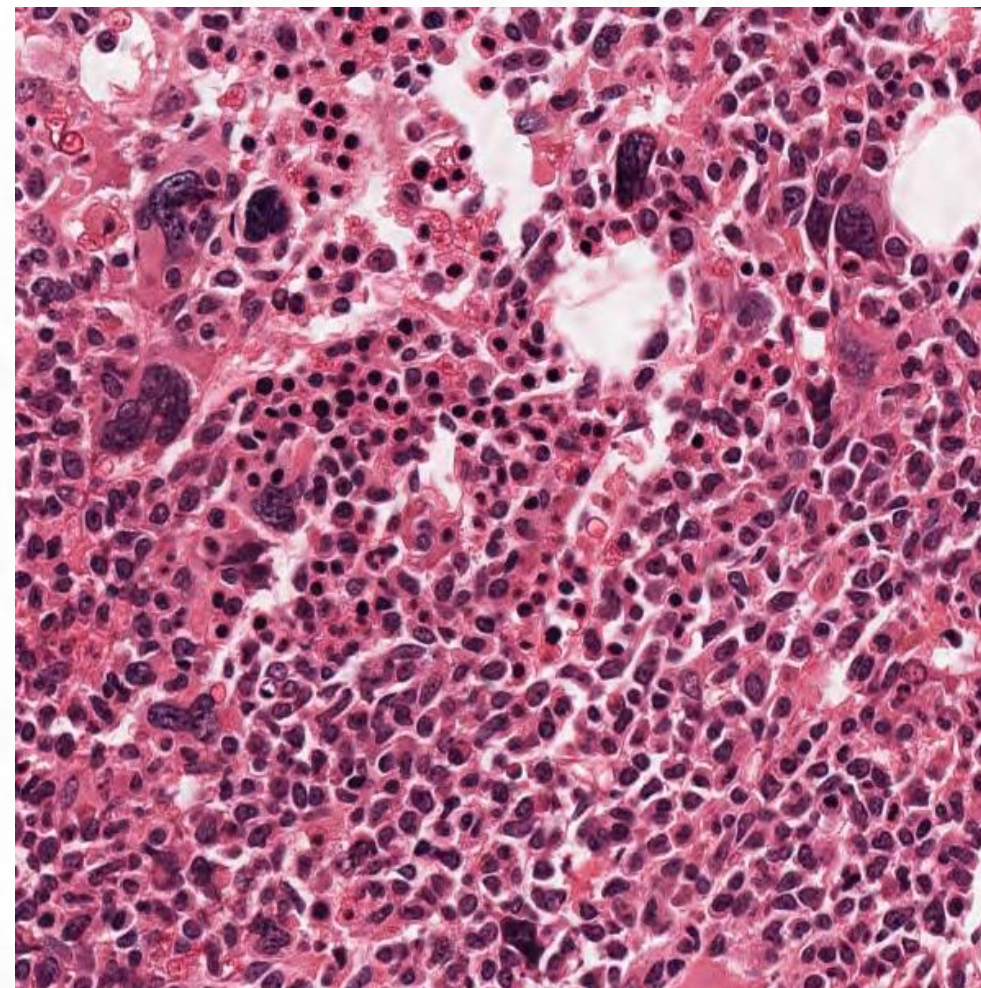
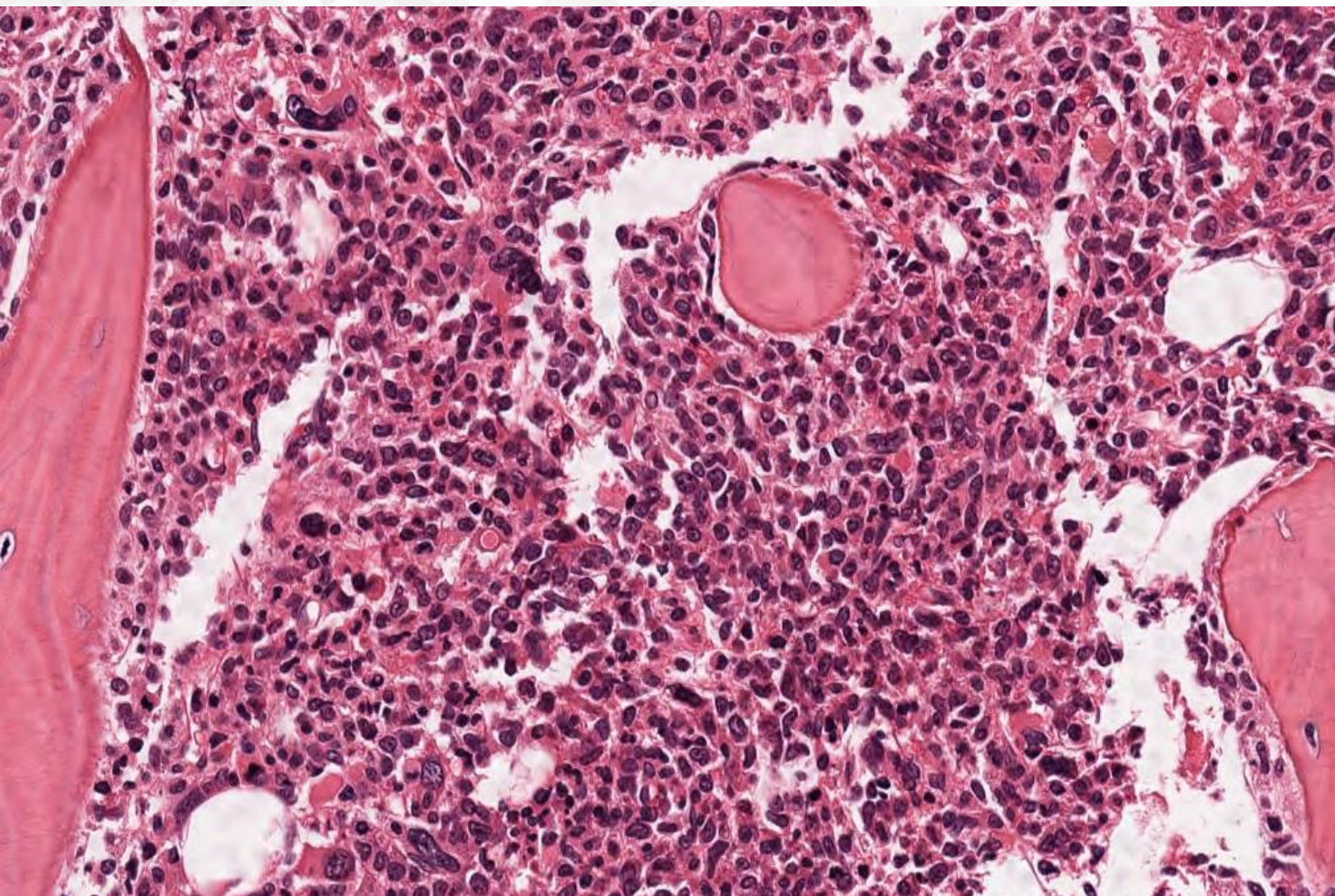
- Hb = 7,0 (VCM = 79,2).
- Leucócitos = 1000
- Plaquetas = 40.000.

RNI alargado.

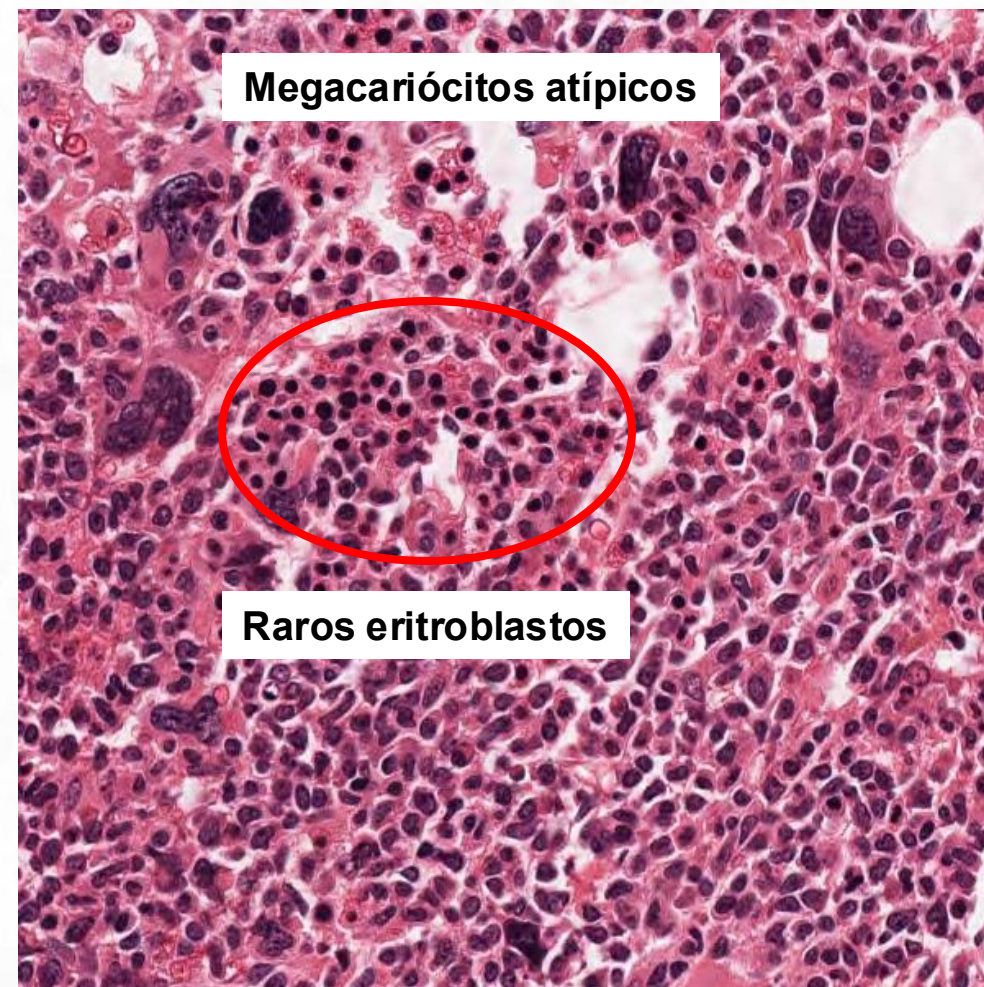
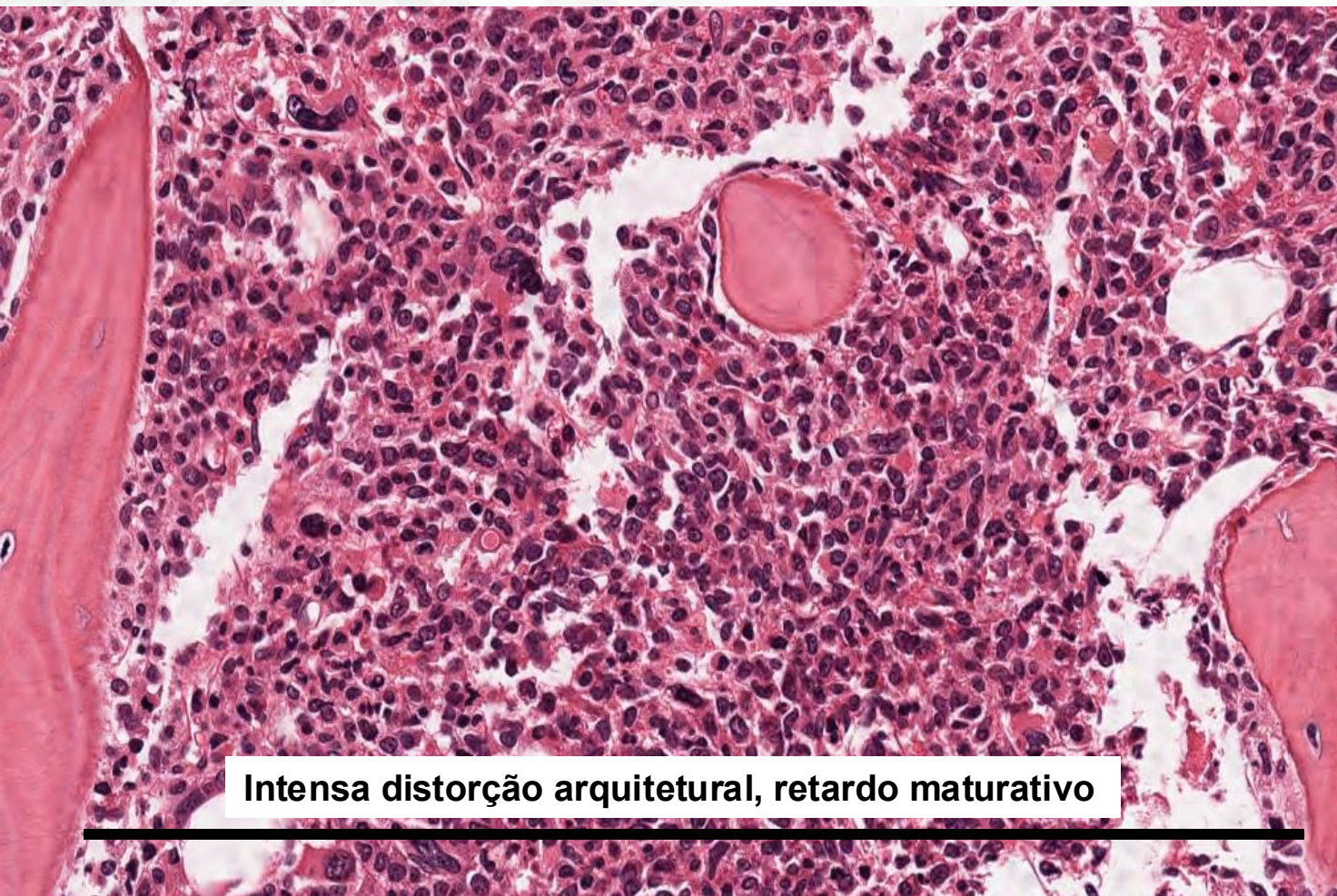
CASO 1 – BIÓPSIA (PROGRESSÃO)



CASO 1 – BIÓPSIA (PROGRESSÃO) - ACHADOS

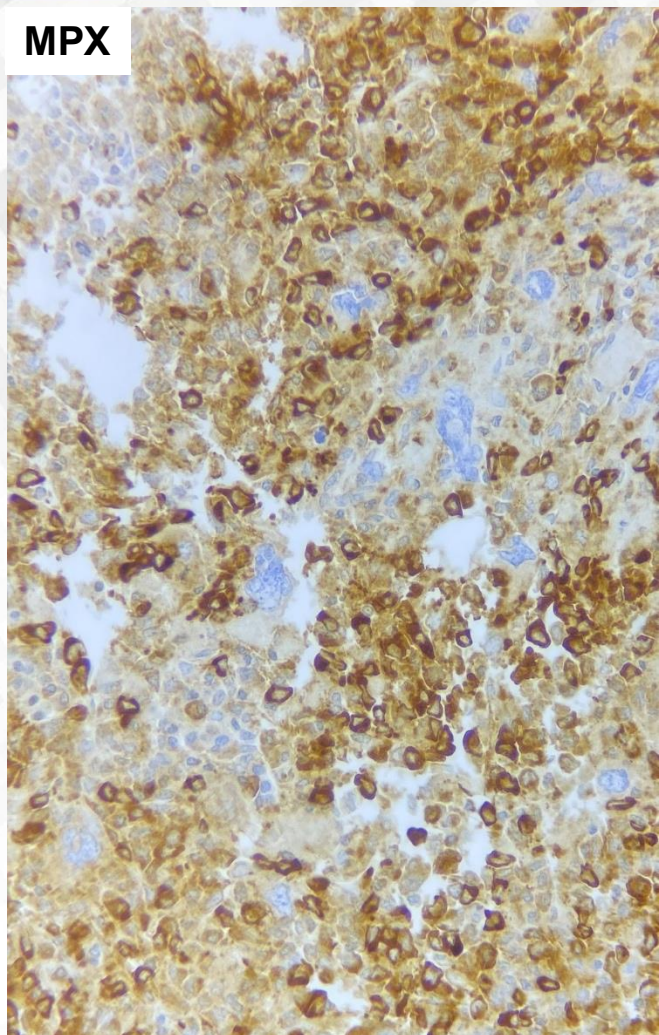


CASO 1 – BIÓPSIA (PROGRESSÃO) - ACHADOS

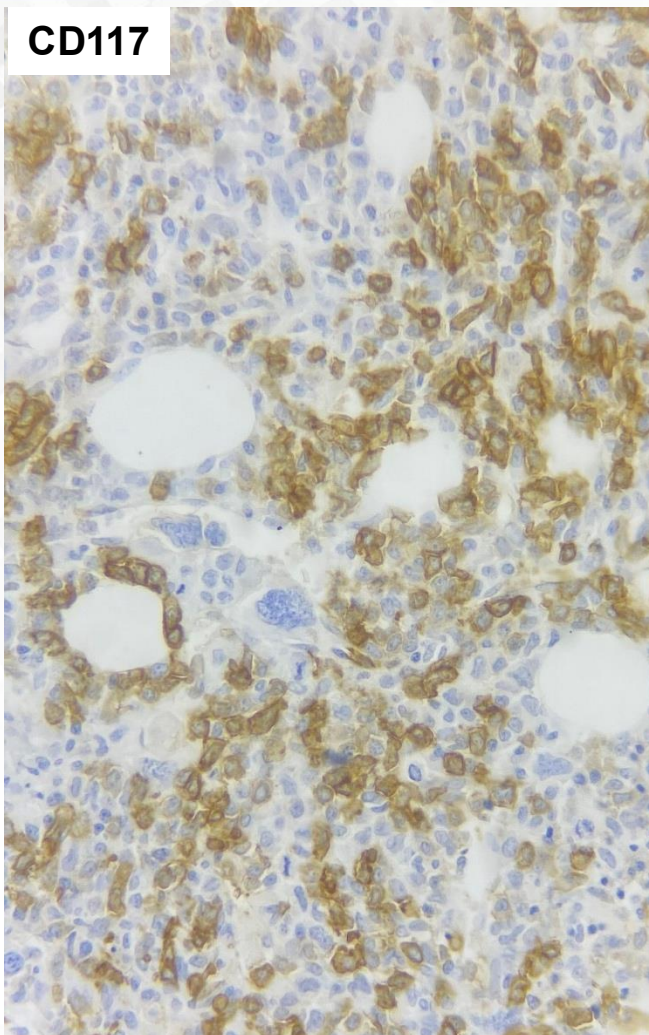


CASO 1 – BIÓPSIA (PROGRESSÃO) - IH

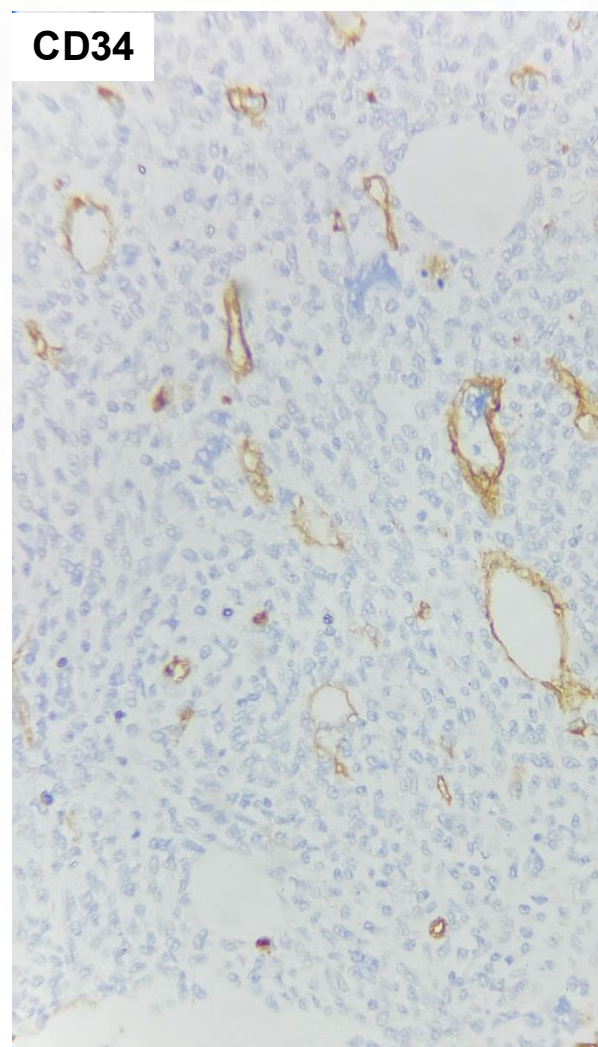
MPX



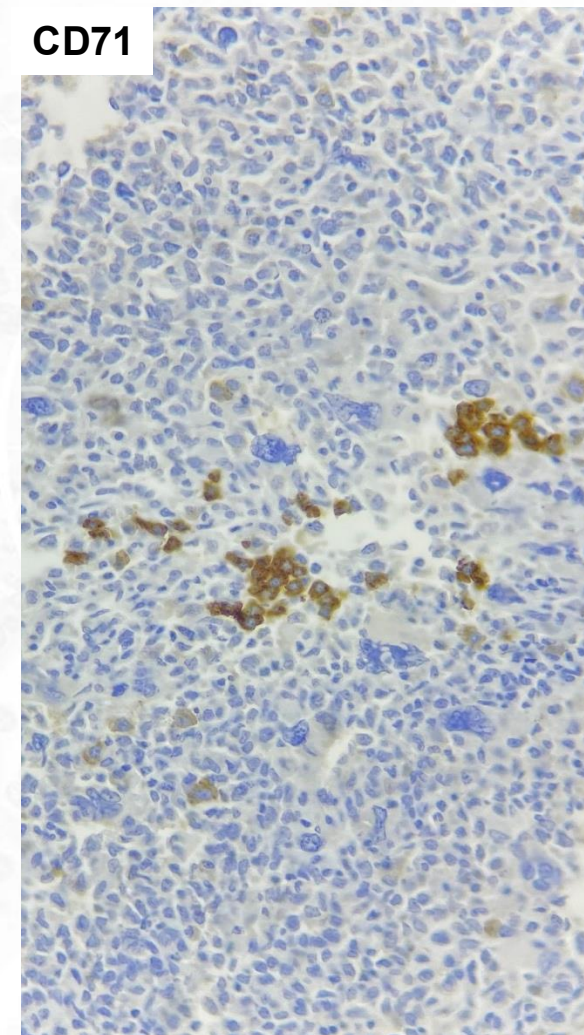
CD117



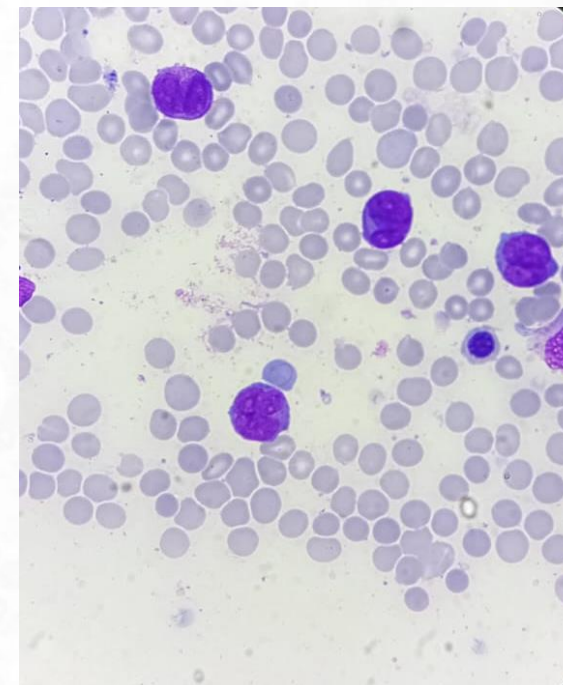
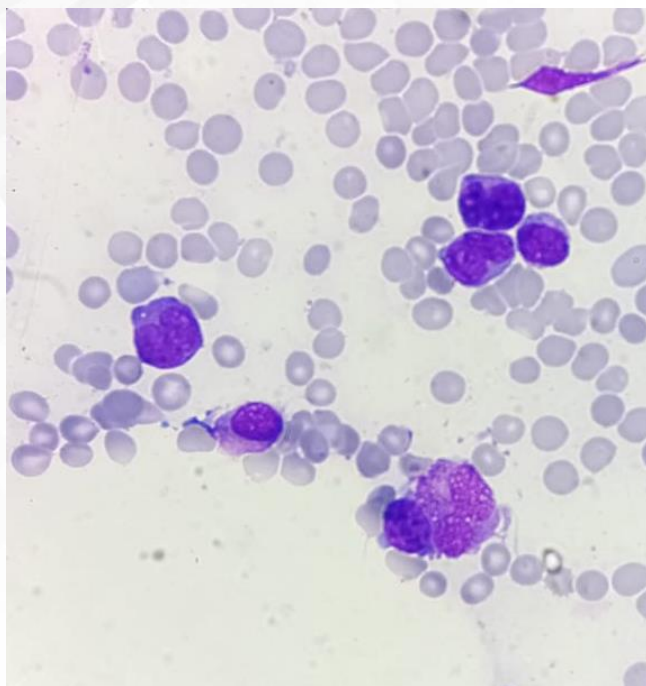
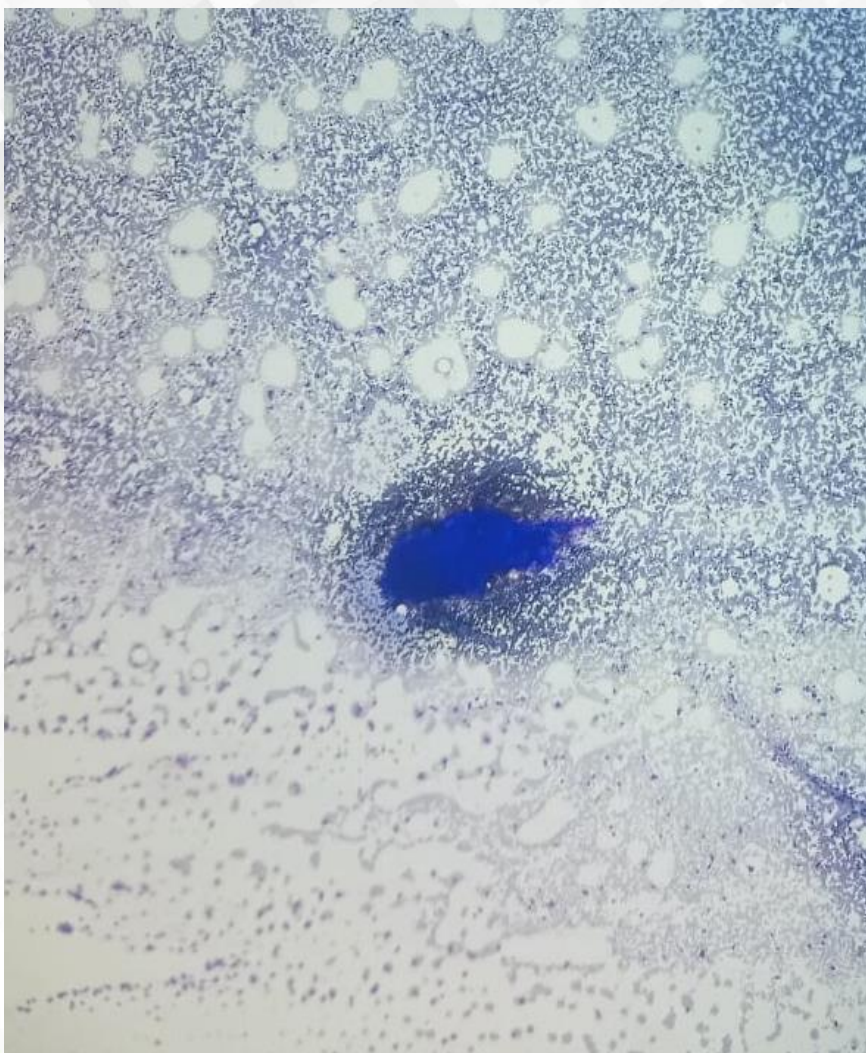
CD34



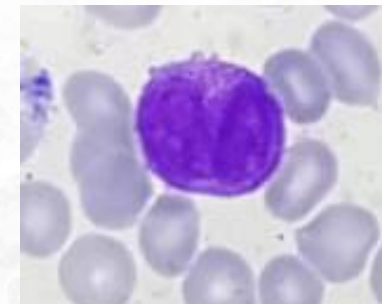
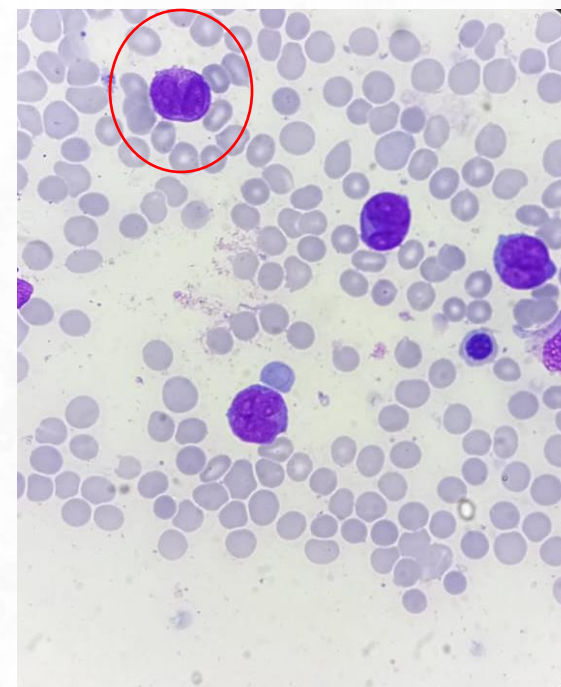
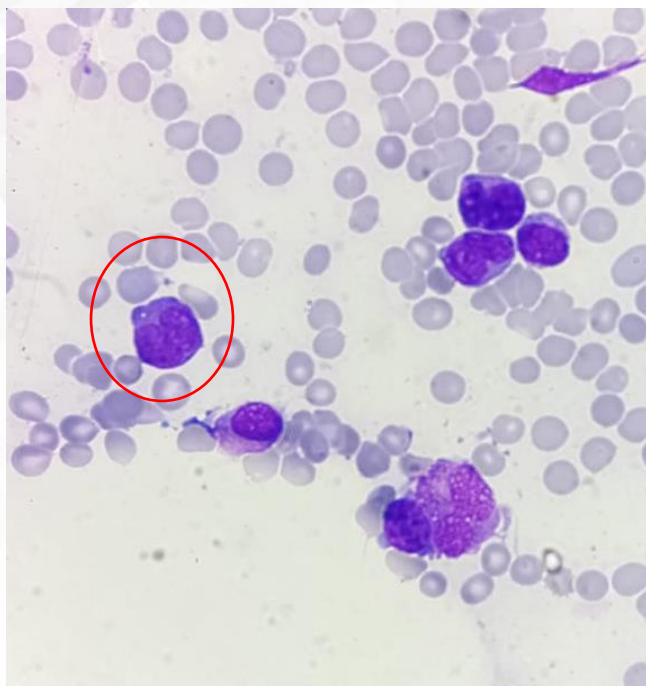
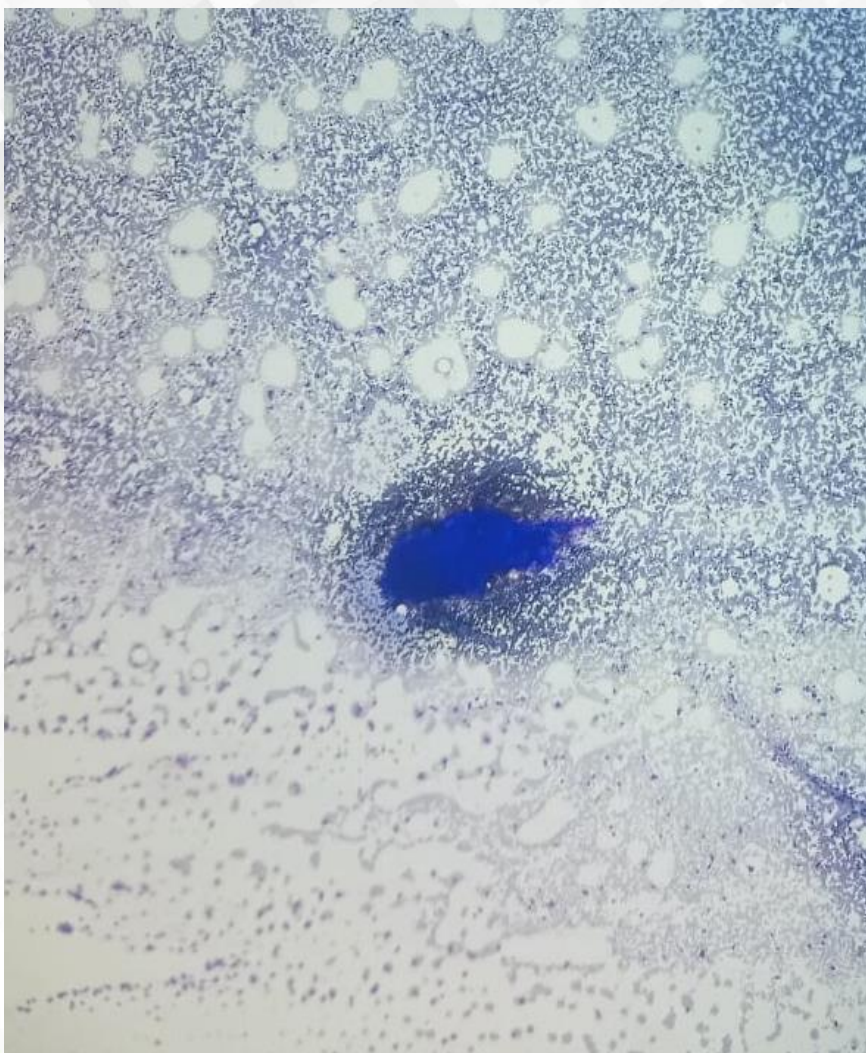
CD71



CASO 1 (PROGRESSÃO) - MIELOGRAMA



CASO 1 (PROGRESSÃO) - MIELOGRAMA



Presença de $t(15;17)(q24.1;q21.2)$ / **PML::RARA**

- **Diagnóstico: Leucemia promielocítica aguda (OMS, 2022 e ICC, 2022).**
Ocupa $\geq 80\%$ da área celular da biópsia.
- Condições definidoras de leucemia mieloide aguda (de novo ou progressão), independentemente da contagem do número de blastos:
 - $t(8;21)(q22;q22.1)/RUNX1::RUNX1T1$;
 - $inv(16)(p13.1q22)$ ou $t(16;16)(p13.1;q22)/CBFB::MYH11$;
 - $t(15;17)(q24;q21)/PML::RARA$.
- Demais doenças mieloides clonais:
 - 10 a 19% de blastos: fase acelerada;
 - $\geq 20\%$ de blastos: crise blástica.

Arber et al, 2022; Khoury et al., 2022.

Quadro clínico

Mulher, 37 anos, com astenia e equimoses há 1 mês – leucemia mieloide crônica?

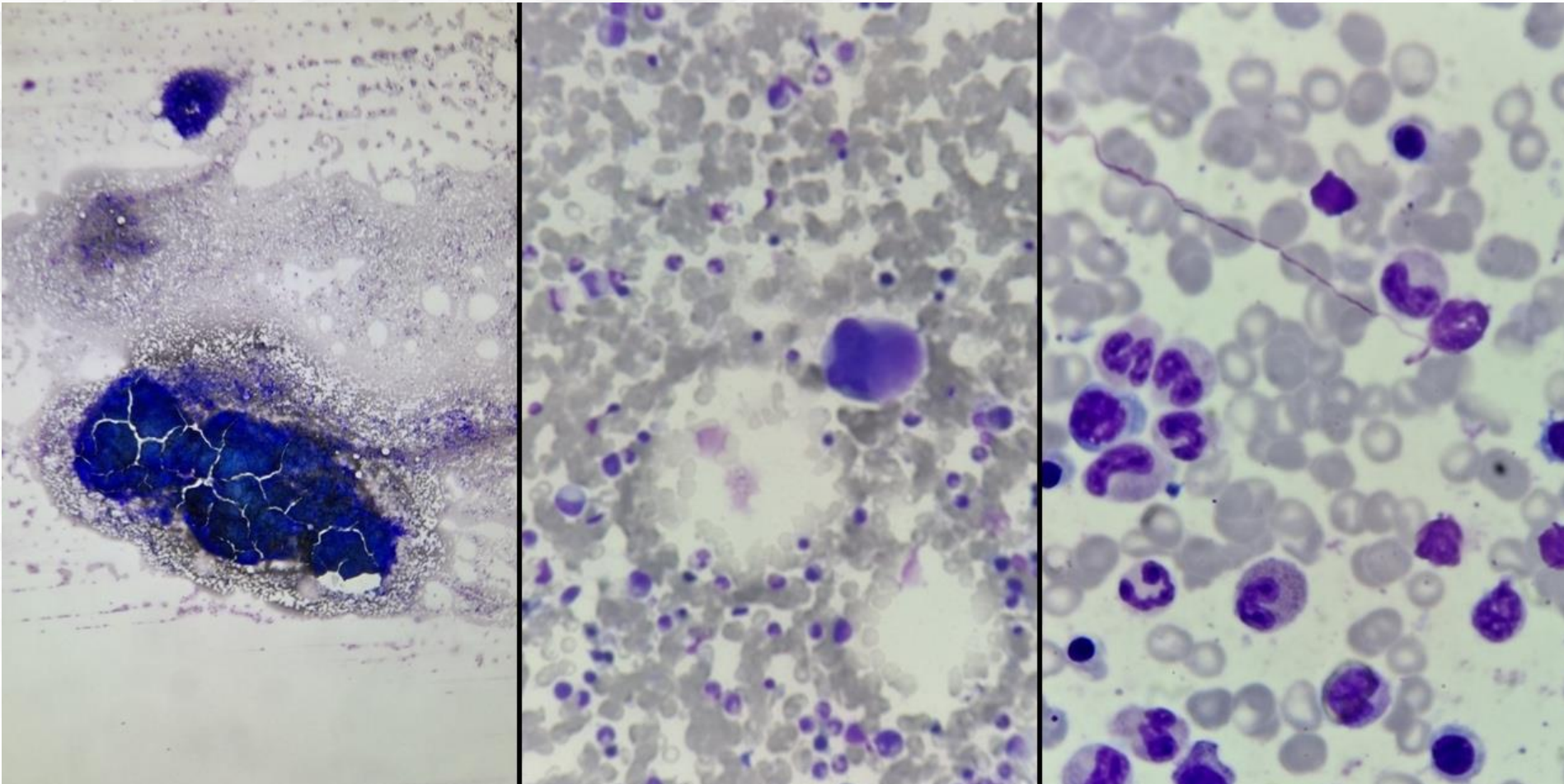
Laboratório

Hemograma:

- Hb = 12,0 (VCM = 96).
- Leucócitos = 189.500 (19% bastões, 6% metamielócitos, 14% mielócitos).
- Plaquetas = 217.000.

Dados em publicação – não compartilhar

CASO 2 – EXAMES HEMATOLÓGICOS



Citometria:

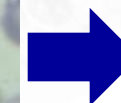
-0,12% blastos
mieloides;
-1,18% blastos
linfoides.

Cariótipo:

t(9;22)(q34;q11),
transcrito *bcr-abl* b2a2

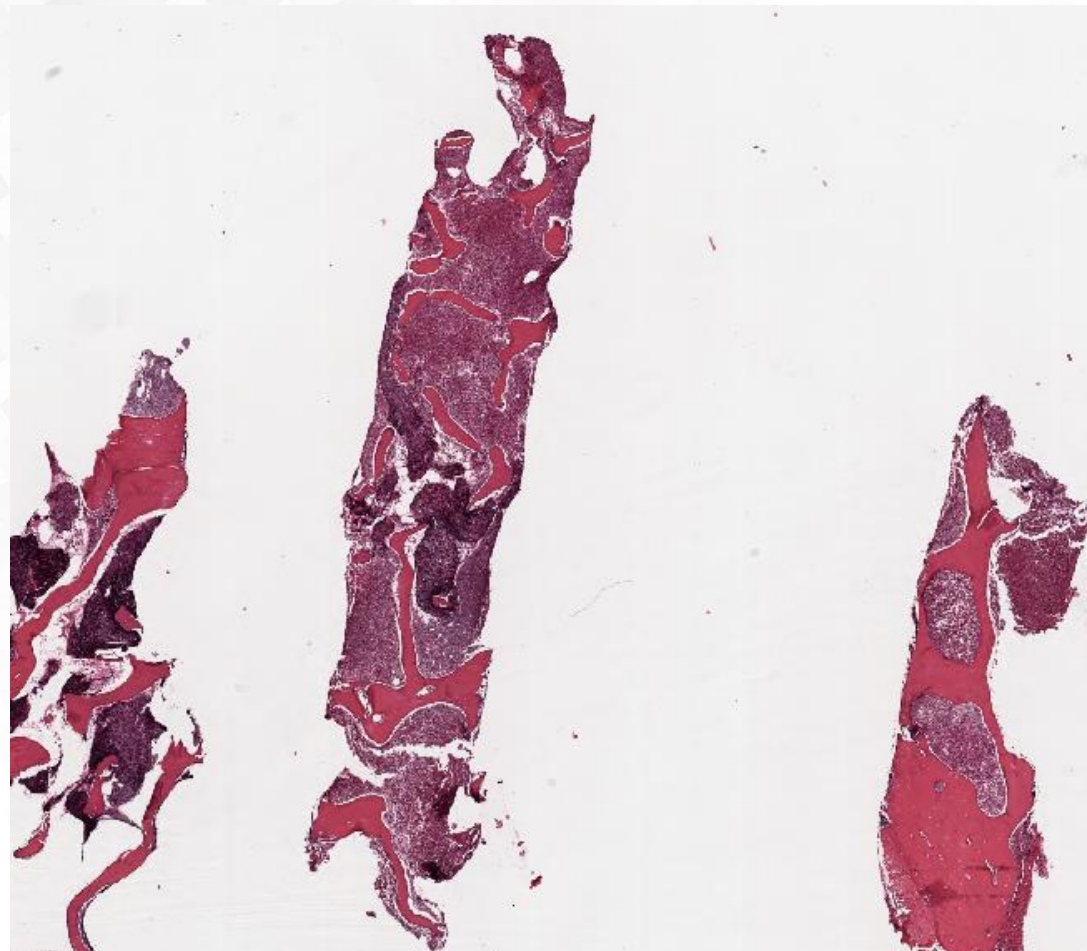


Compatível com
LMC em fase
crônica



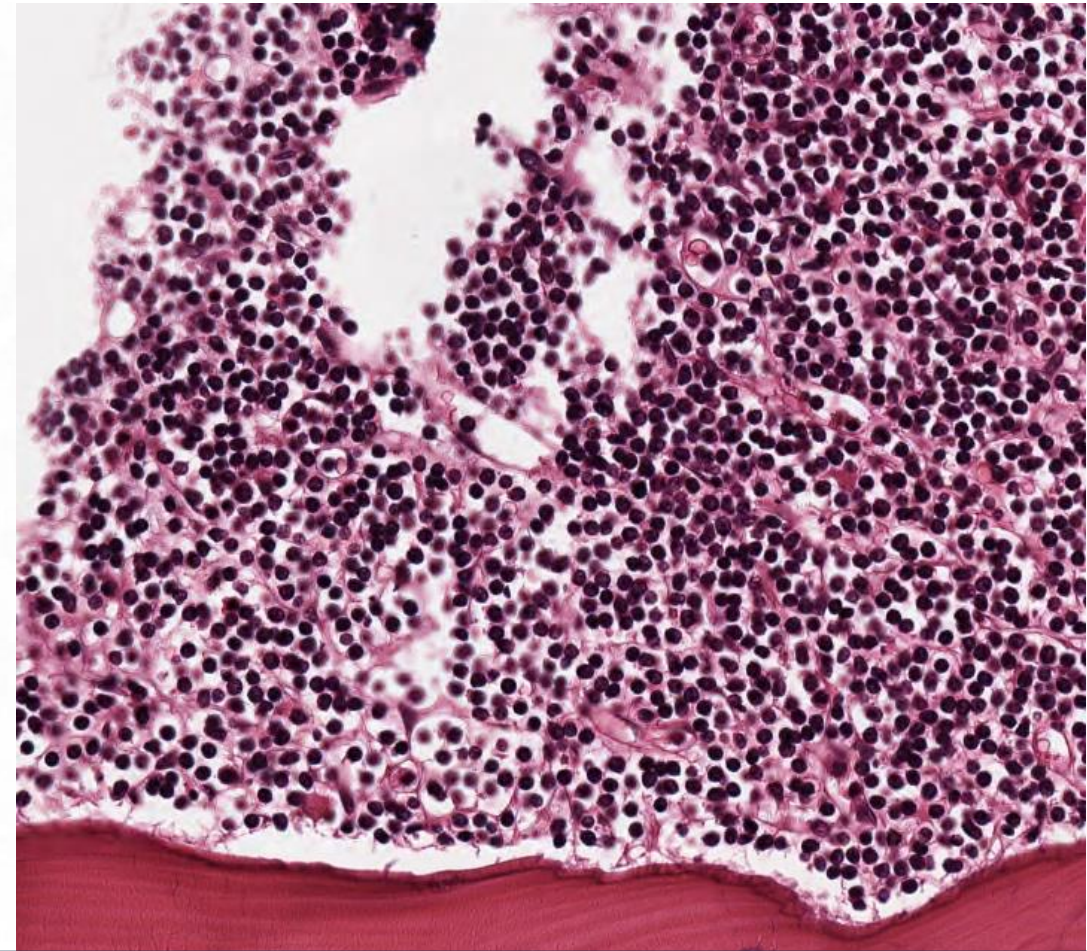
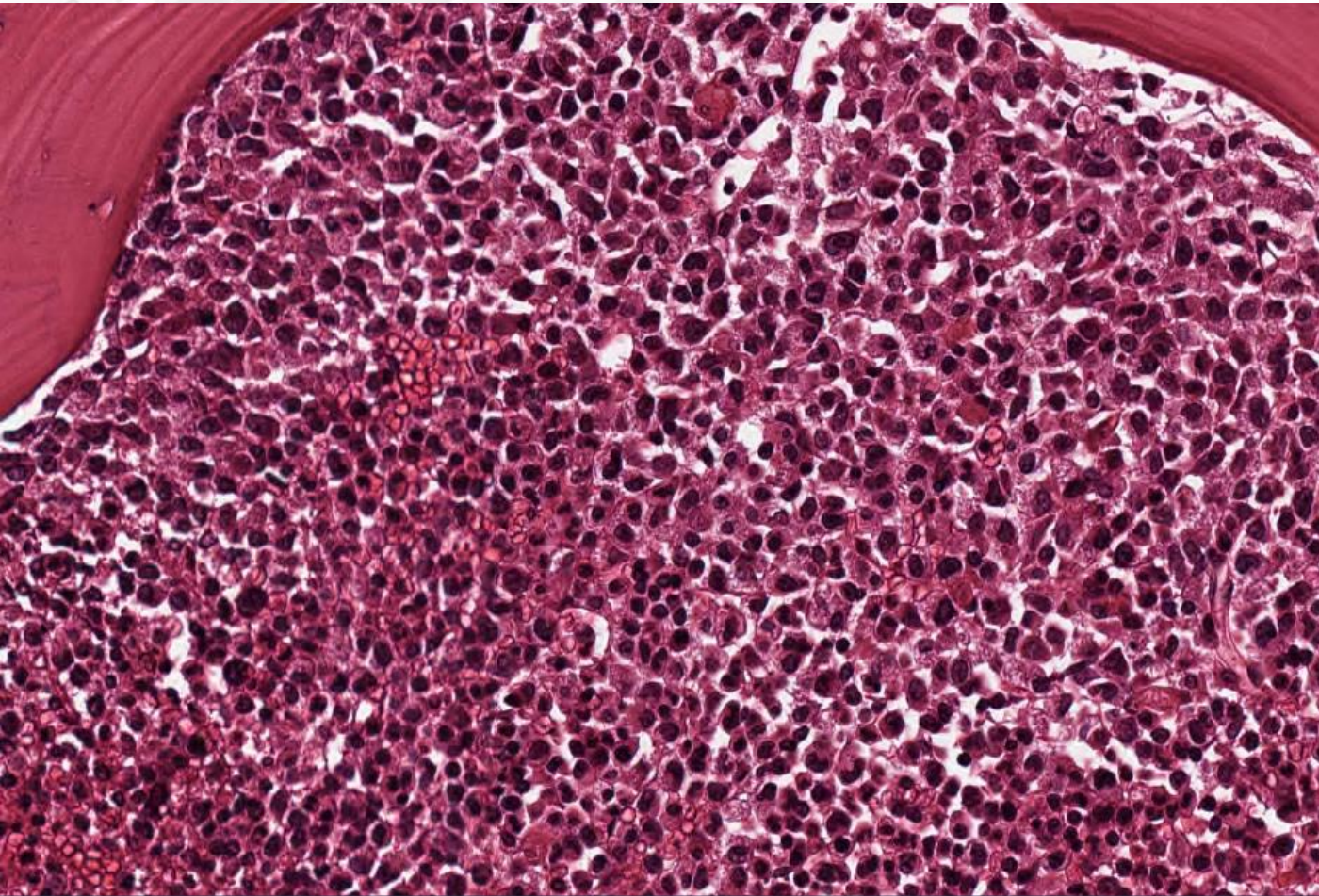
Dados em publicação – não compartilhar

CASO 2 – BIÓPSIA



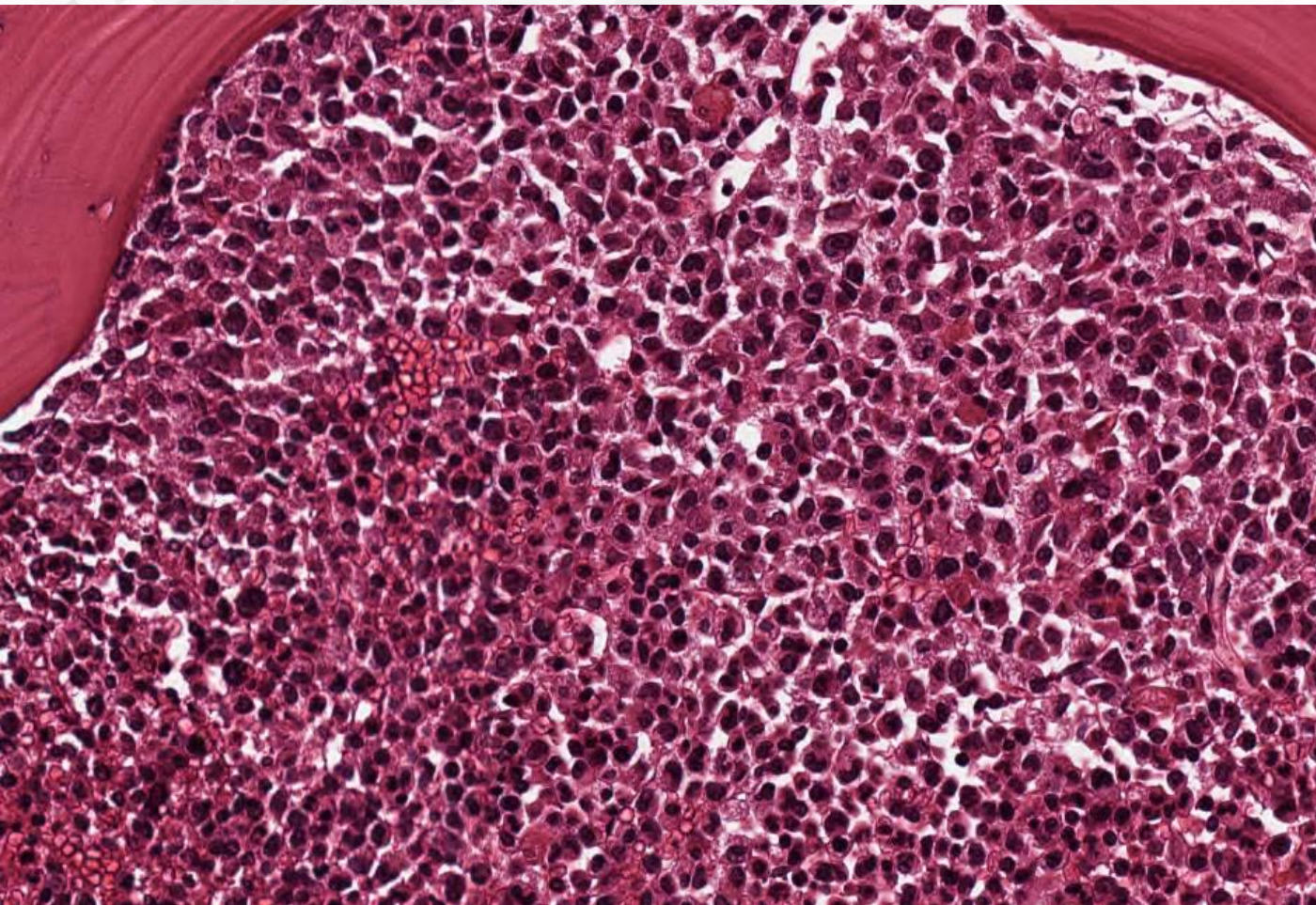
Dados em publicação – não compartilhar

CASO 2 – BIÓPSIA - ACHADOS

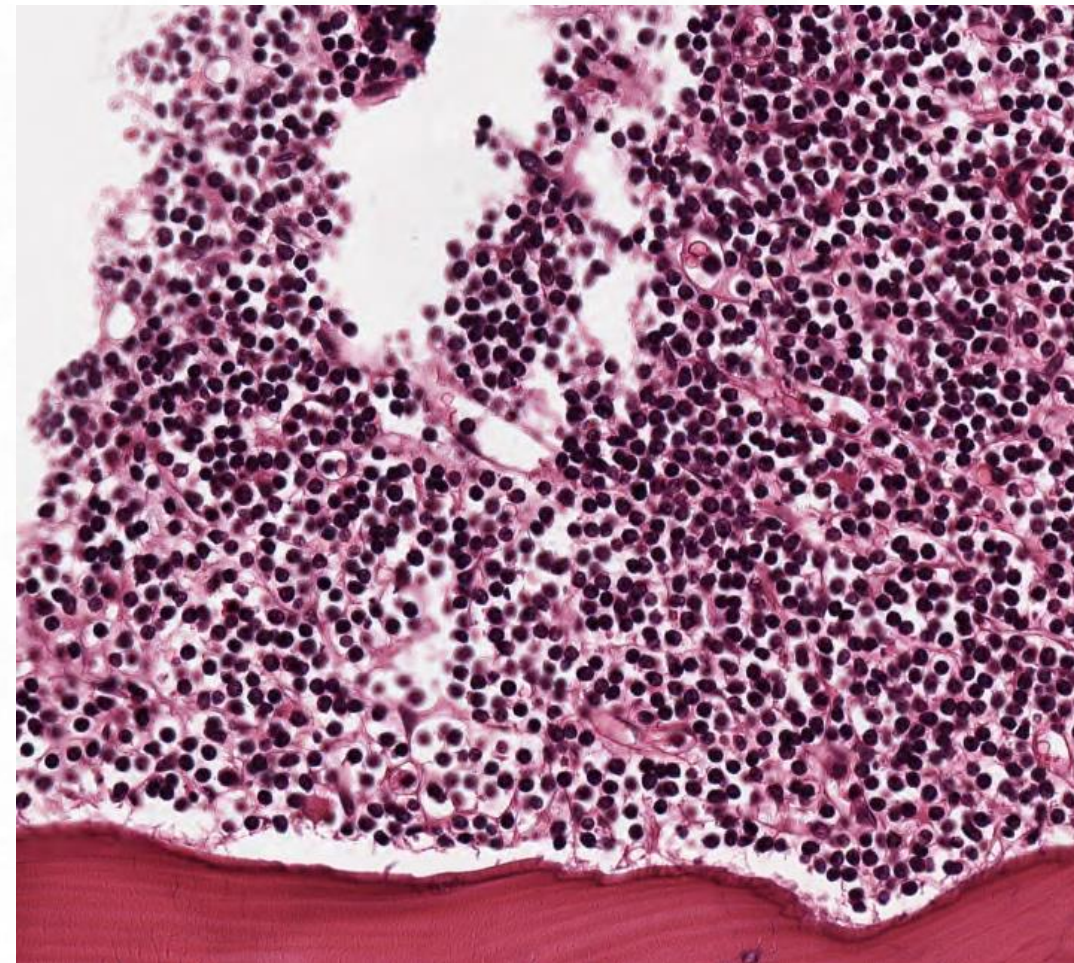


Dados em publicação – não compartilhar

CASO 2 – BIÓPSIA - ACHADOS

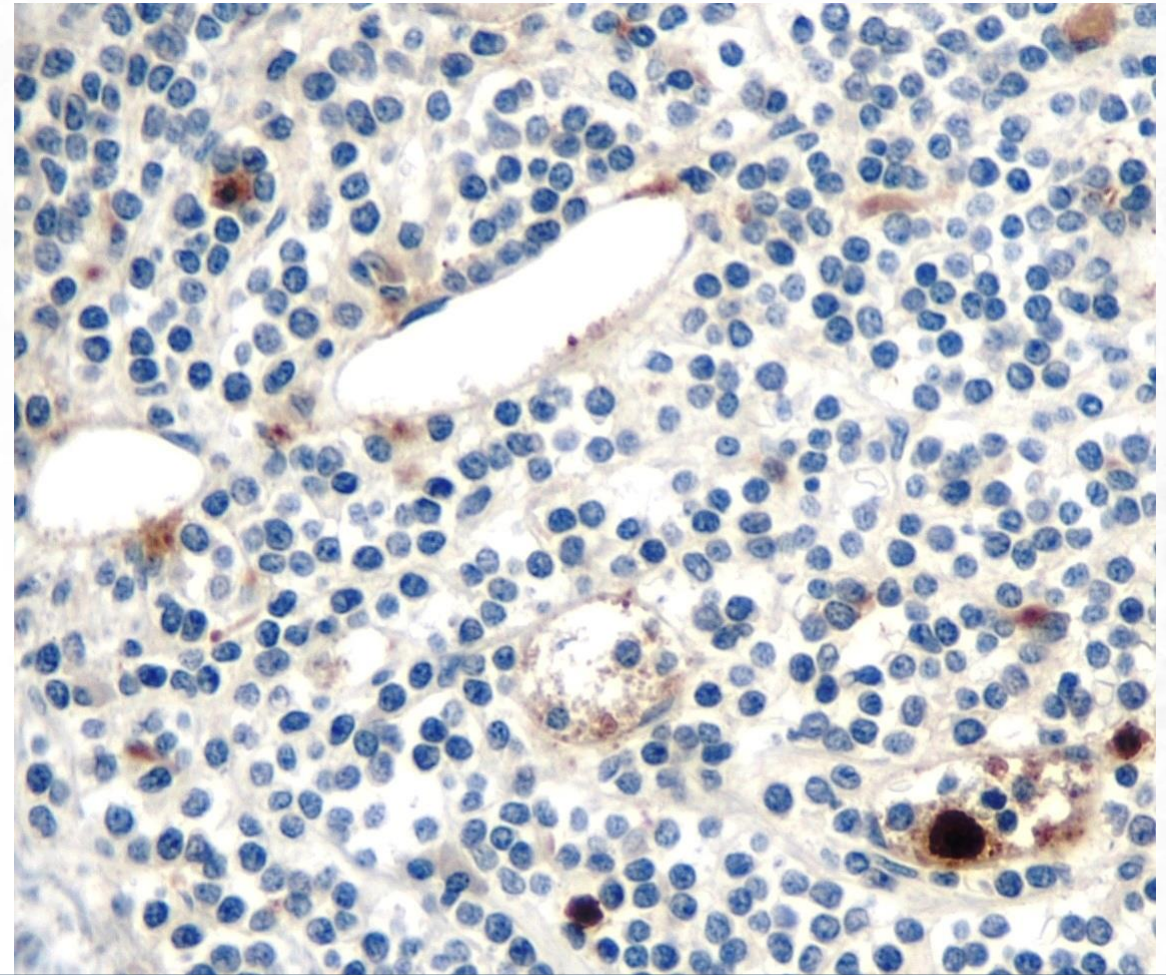
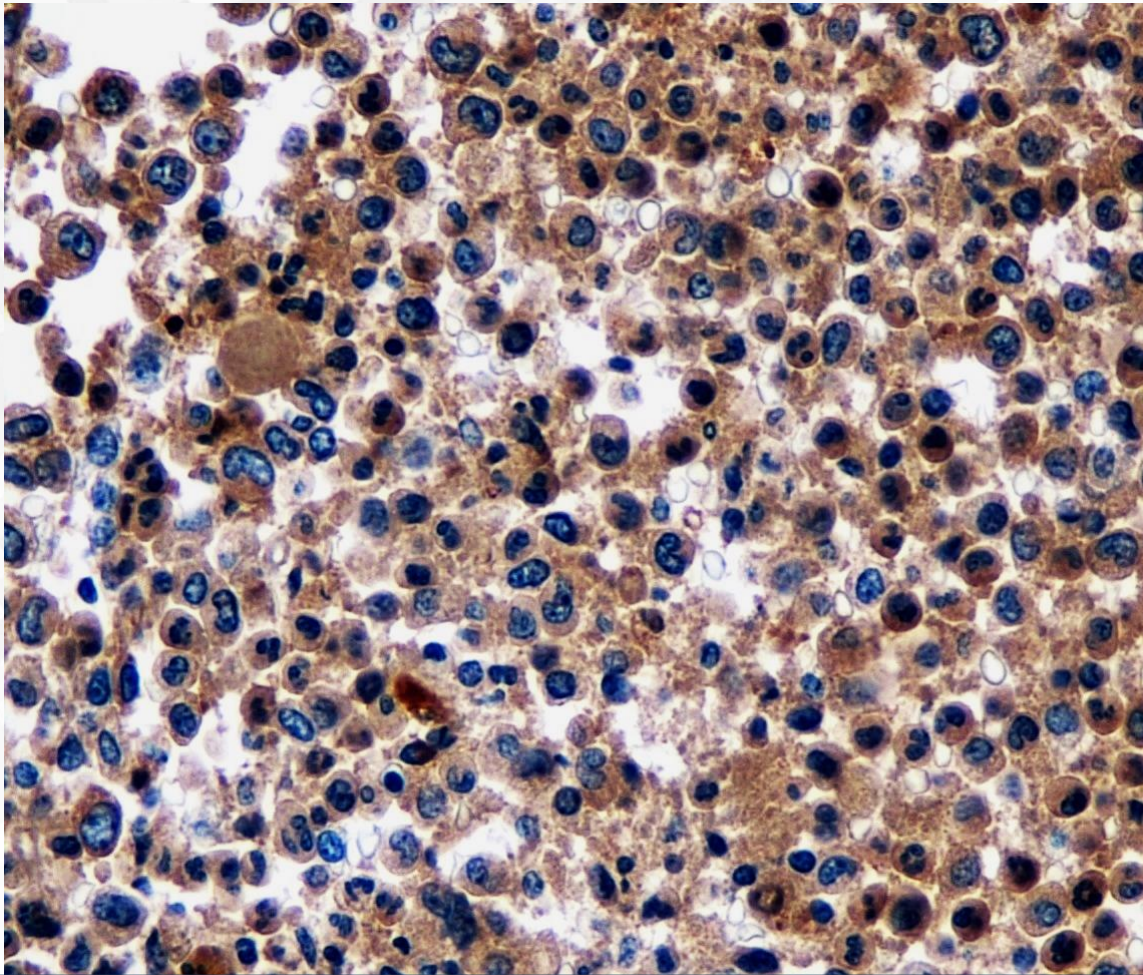


Intensa proliferação mieloide com desvio escalonado



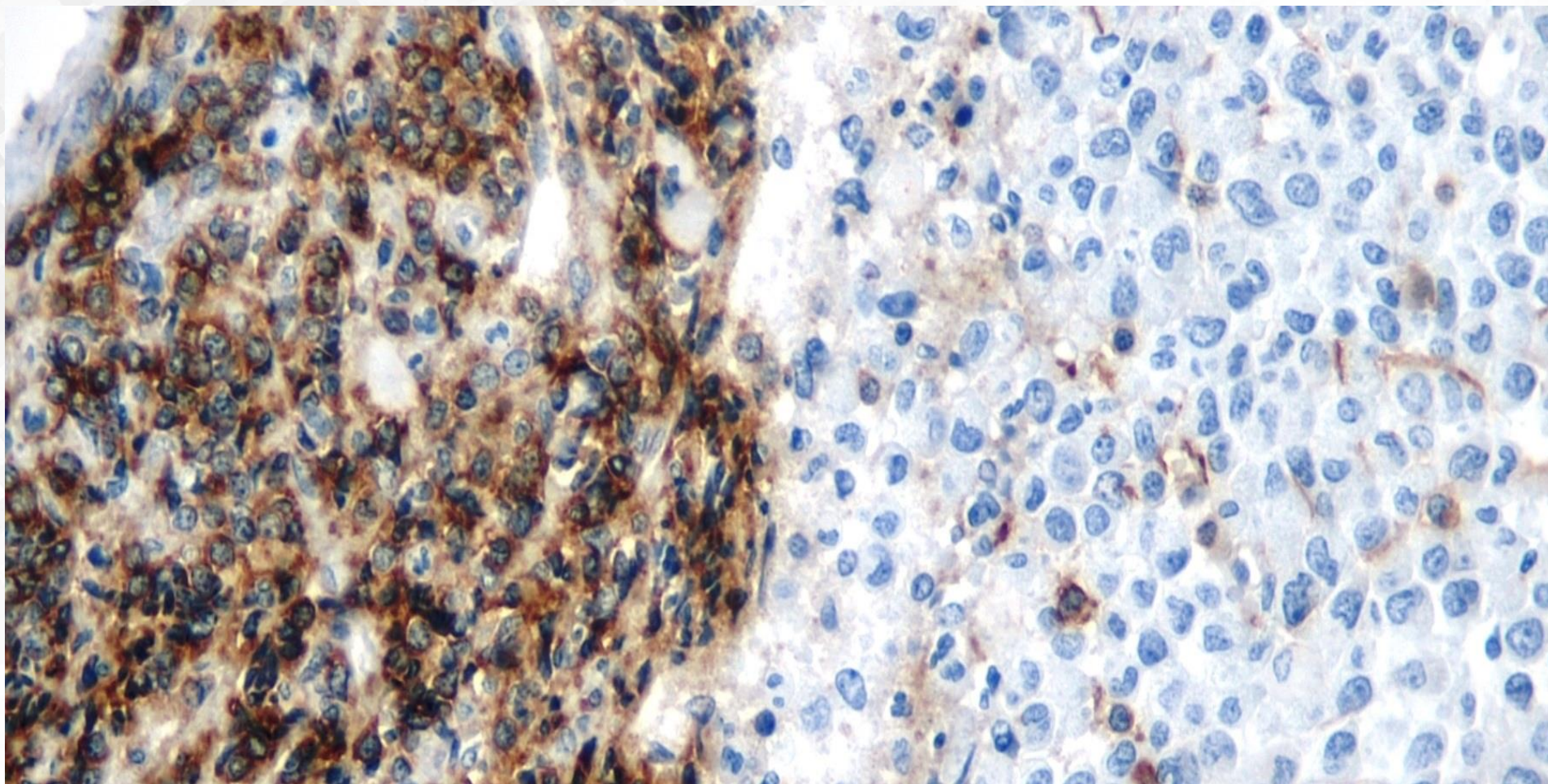
Células pequenas e redondas

CASO 2 – IMUNOISTOQUÍMICA - MPX



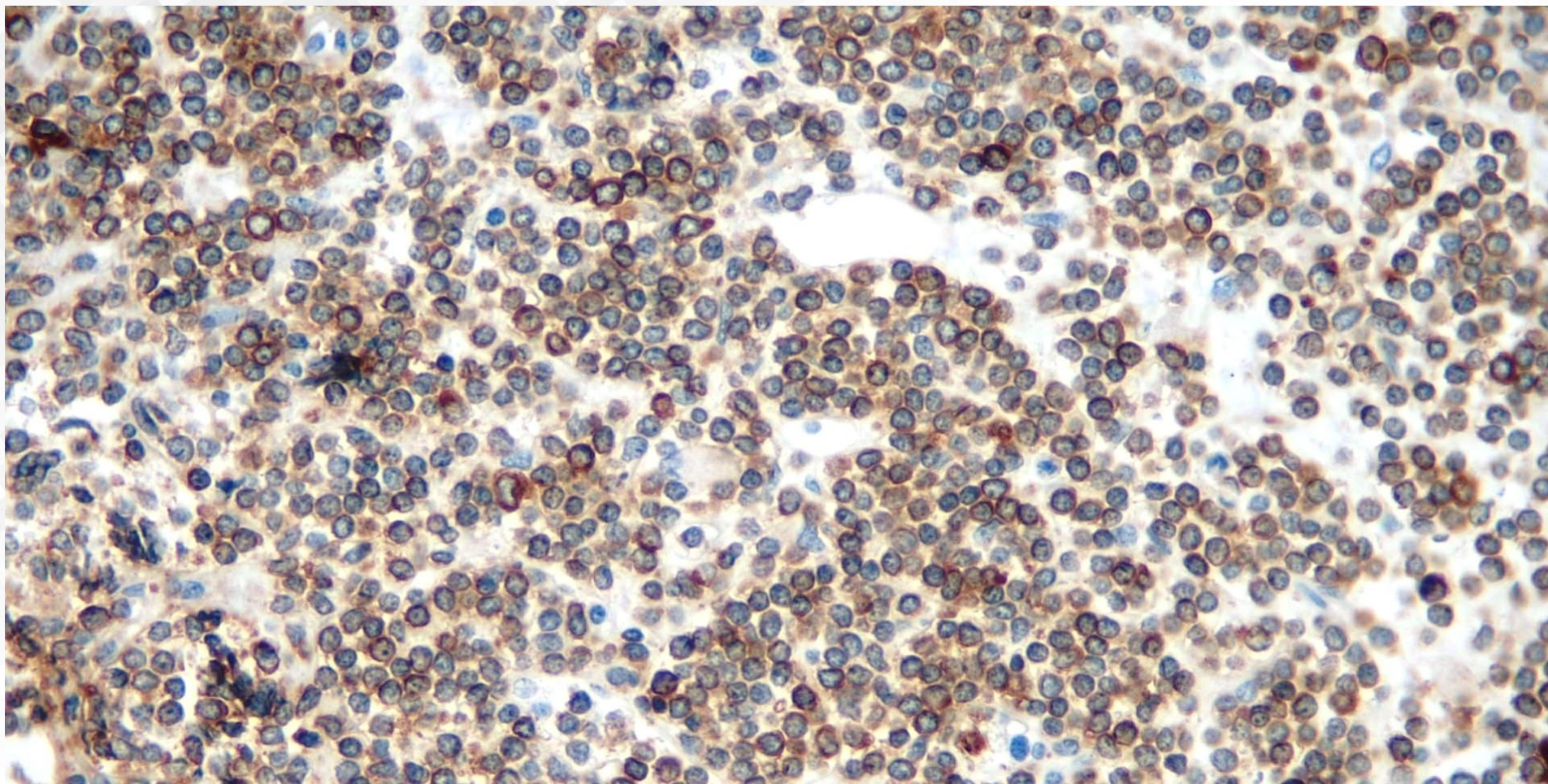
Dados em publicação – não compartilhar

CASO 2 – IMUNOISTOQUÍMICA – CD10



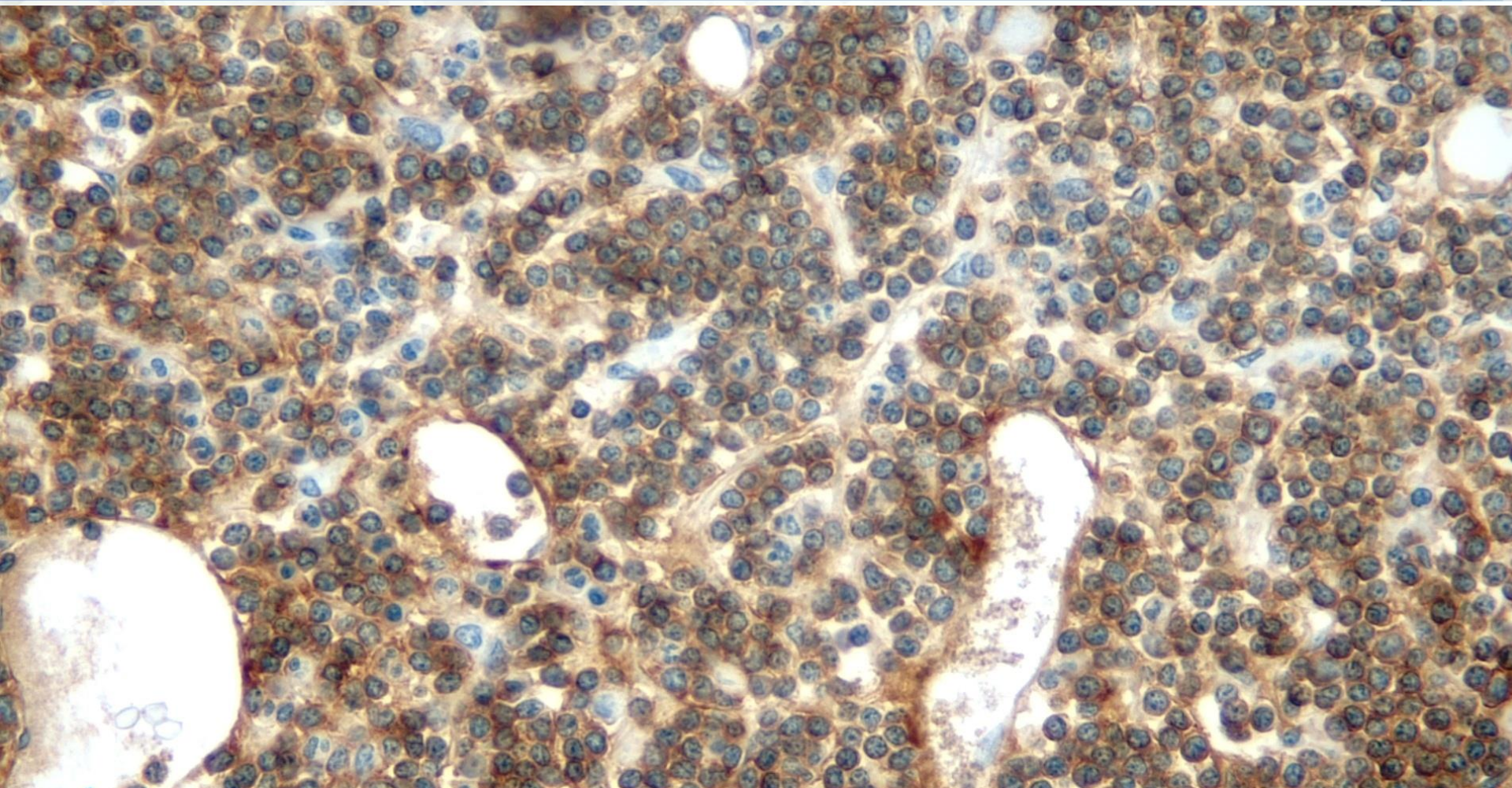
Dados em publicação – não compartilhar

CASO 2 – IMUNOISTOQUÍMICA – CD79A



Dados em publicação – não compartilhar

CASO 2 – IMUNOISTOQUÍMICA – CD34



Dados em publicação – não compartilhar

- Diagnóstico: **Leucemia mieloide crônica (60%) em crise blástica linfoide B (40%).**

Crise blástica linfoide (OMS, 2022 e ICC, 2022)

>20% linfoblastos na MO ou SP

Infiltração extramedular por linfoblastos

- “Números aumentados” de linfoblastos na medula óssea ou sangue periférico devem levantar suspeita de crise blástica linfoide, com investigação adicional.
Quanto? 5% ICC; não definido na OMS.

Original Article

Bone Marrow Core Biopsy in 508 Consecutive Patients With Chronic Myeloid Leukemia: Assessment of Potential Value

Juliana E. Hidalgo-López MD¹; Rashmi Kanagal-Shamanna MD¹; Andrés E. Quesada MD¹; Zimu Gong MD¹; Wei Wang MD, PhD¹; Shimin Hu MD, PhD¹; L. Jeffrey Medeiros MD¹; Roland L. Bassett Jr²; Elizabeth d'Orcy MD³; C. Cameron Yin MD, PhD¹; Jorge Cortes MD⁴; Elias J. Jabbour MD⁴; Hagop M. Kantarjian MD⁴; and Carlos E. Bueso-Ramos MD, PhD¹

- 528 pacientes; 508 com biópsia.
- 81% fase crônica; 19% fase acelerada ou crise blástica.
- **Biópsia essencial** para diagnóstico em 127 pacientes – aspirados não-diagnósticos ou subótimos. Maior frequência de fibrose reticulínica ($p < 0.01$) e de crise blástica ($p = 0.01$).

*BM biopsy is indicated for patients who meet any of the criteria for **AP/BP CML**, for patients who have a clinical history suggestive of **disease progression** (eg, a large spleen size), ... and for patients for whom BM aspiration at their first assessment yields no BM particles.*

Overall, the presented findings support including BM biopsy and indications for performing BM biopsy in updated CML guidelines.

Quadro clínico

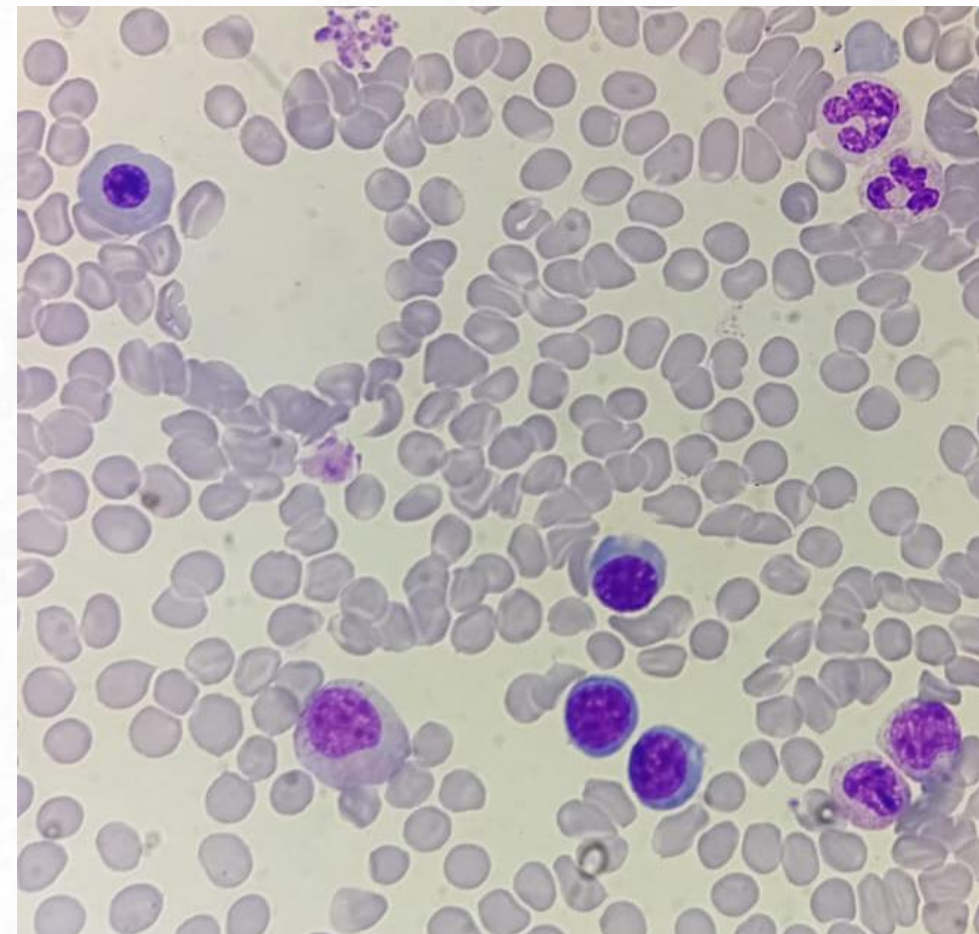
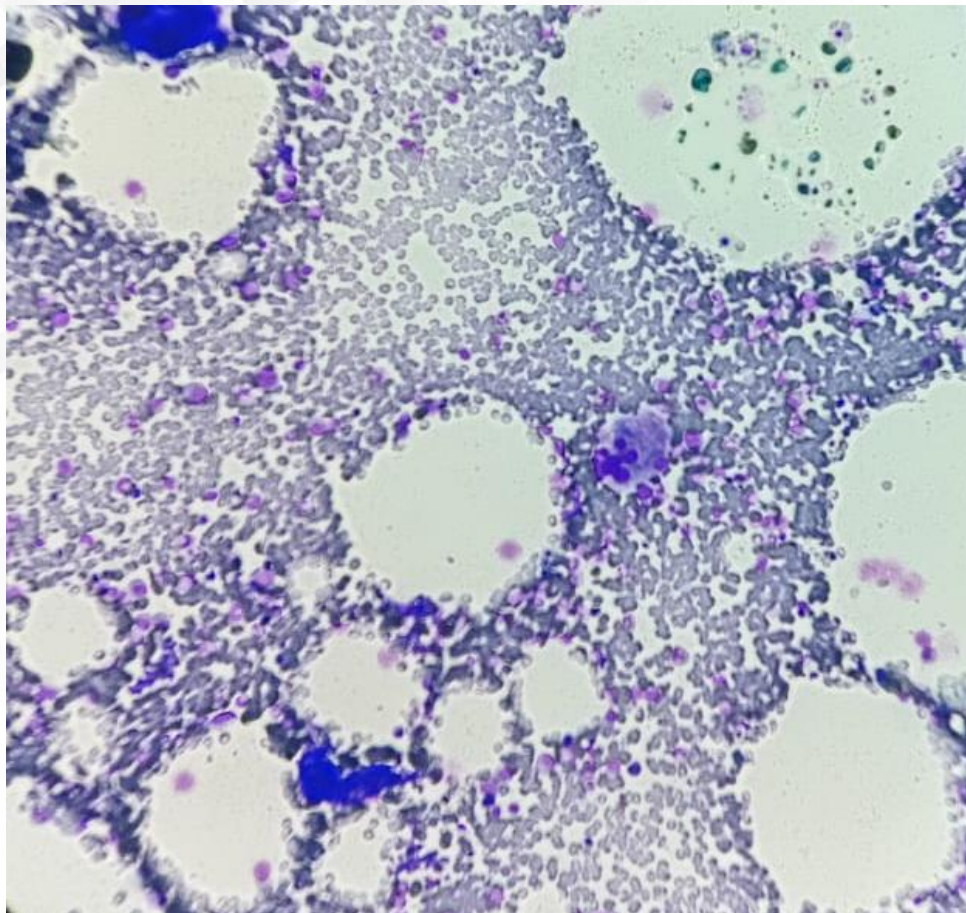
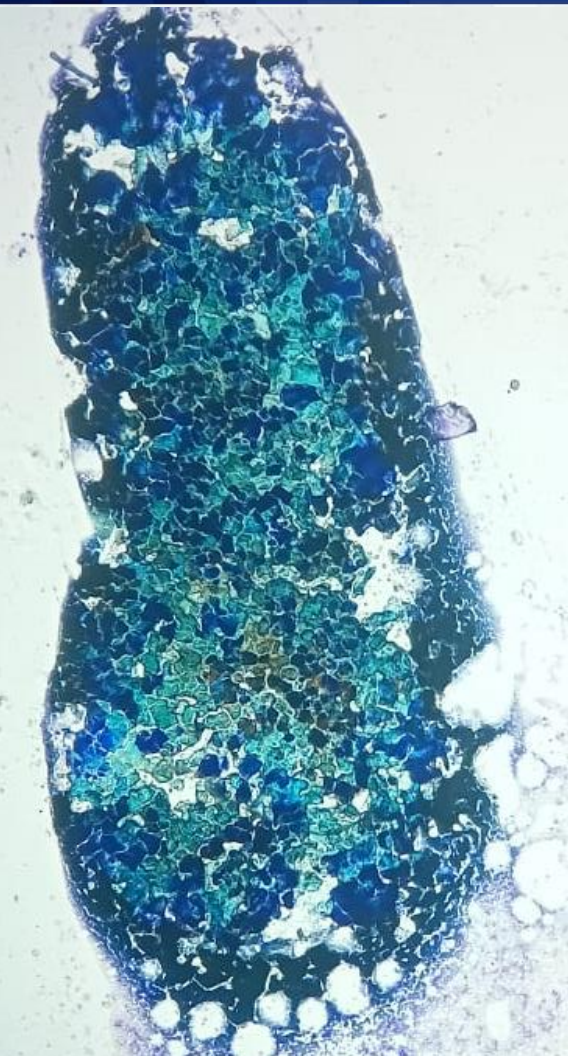
Homem, 40 anos, com plaquetose a esclarecer.

Laboratório

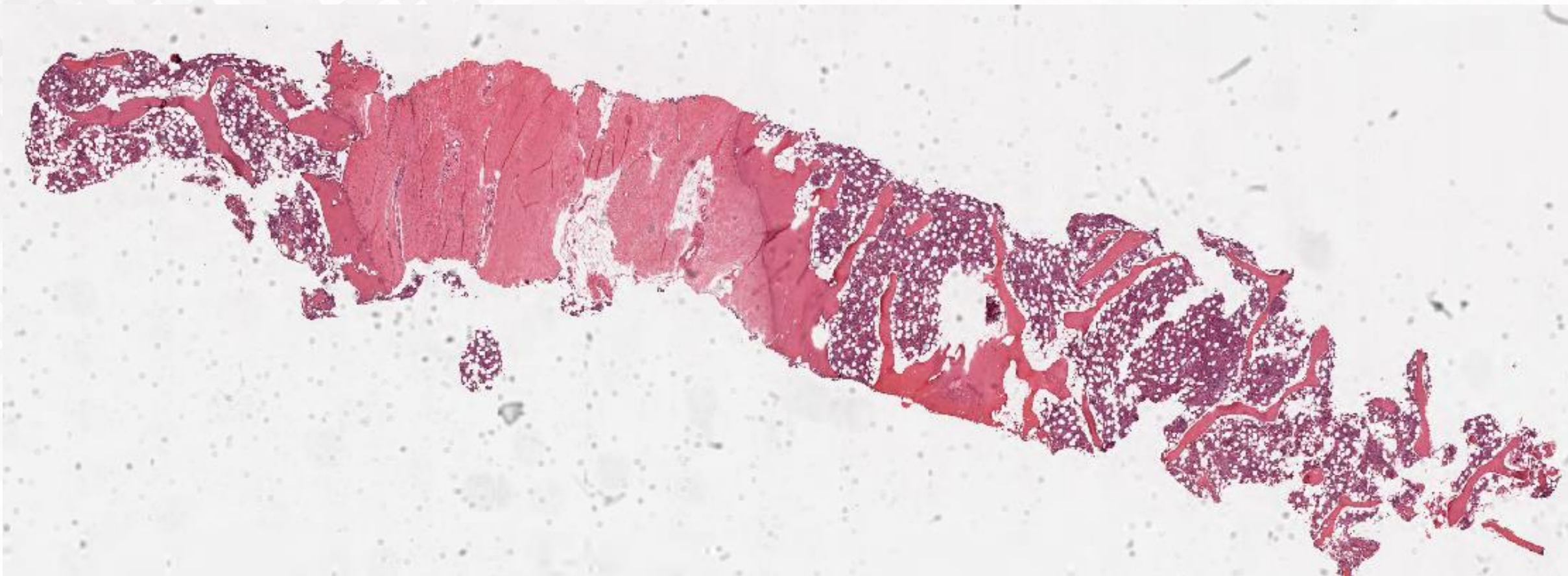
Hemograma:

- Hb = 12,4.
- Leucócitos = 5.900 (2.400 neutrófilos, 1.500 linfócitos).
- Plaquetas = 1.100.000.

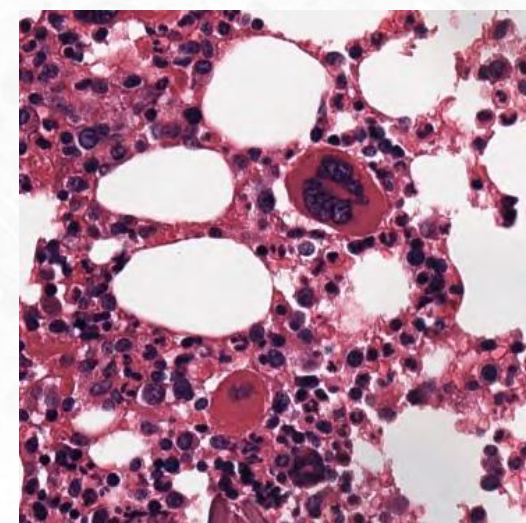
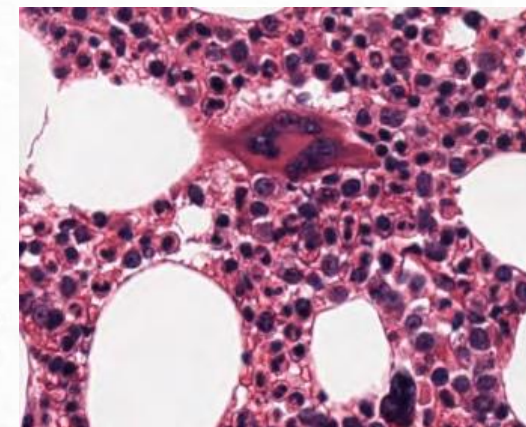
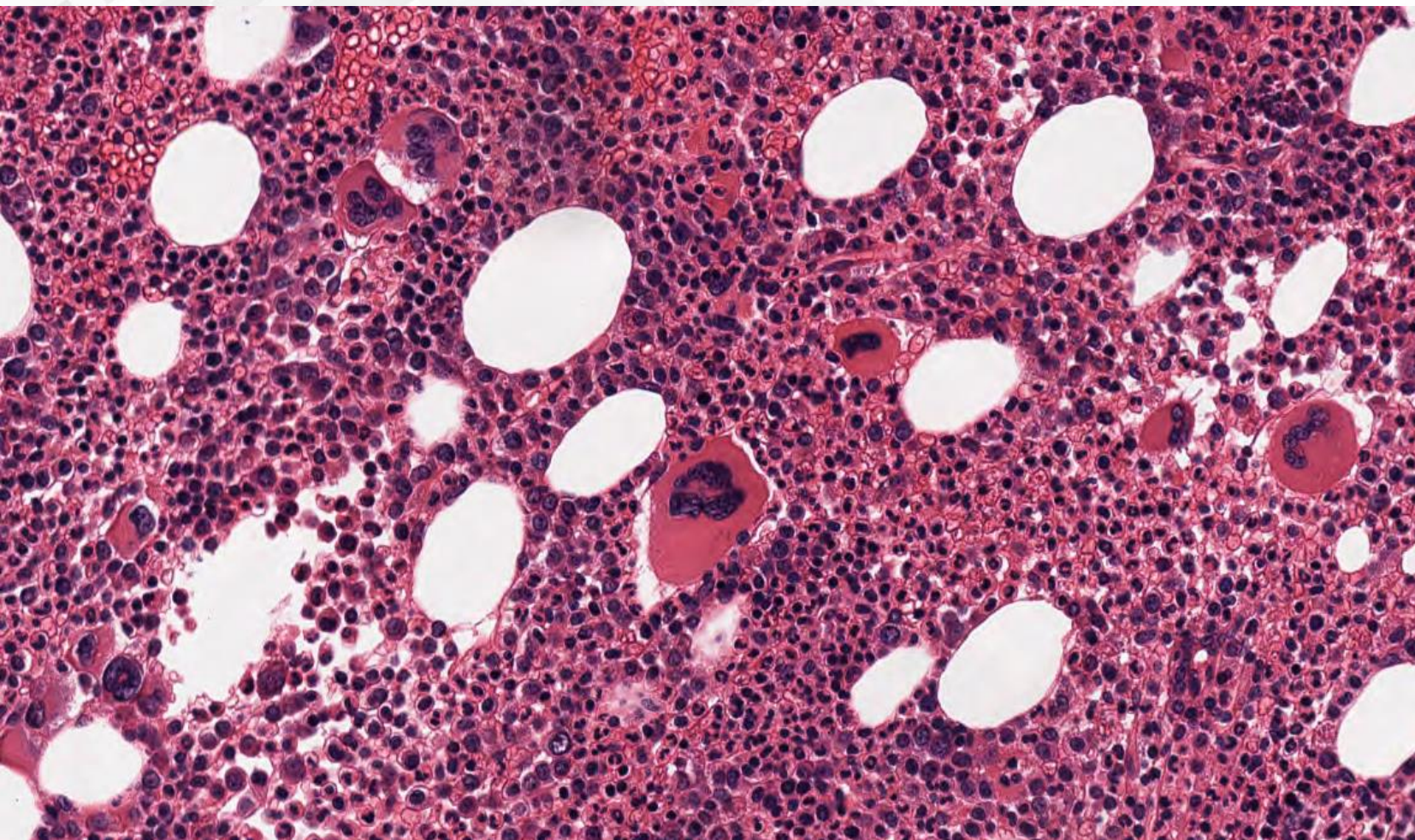
CASO 3 – MIELOGRAMA (DIAGNÓSTICO)



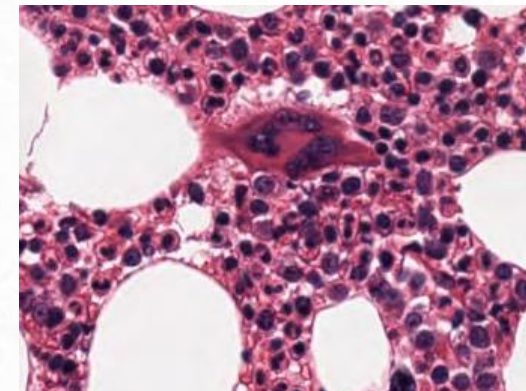
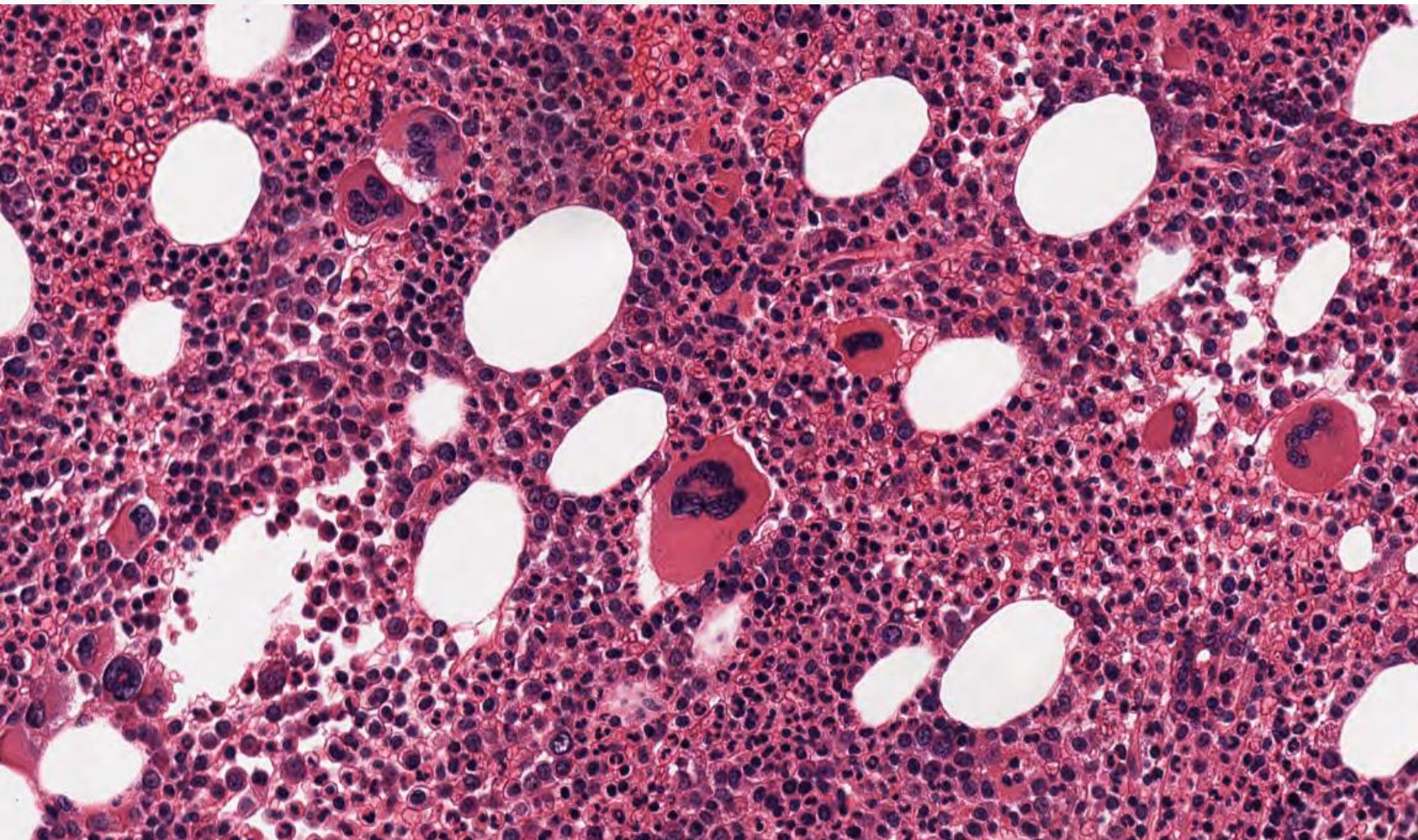
CASO 3 – BIÓPSIA (DIAGNÓSTICO)



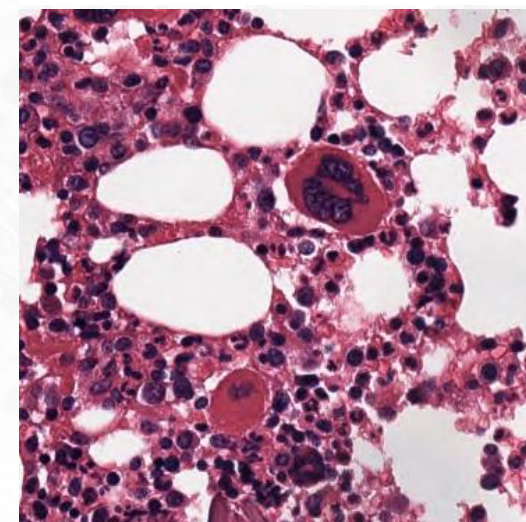
CASO 3 – BIÓPSIA (DIAGNÓSTICO) - ACHADOS



CASO 3 – BIÓPSIA (DIAGNÓSTICO) - ACHADOS



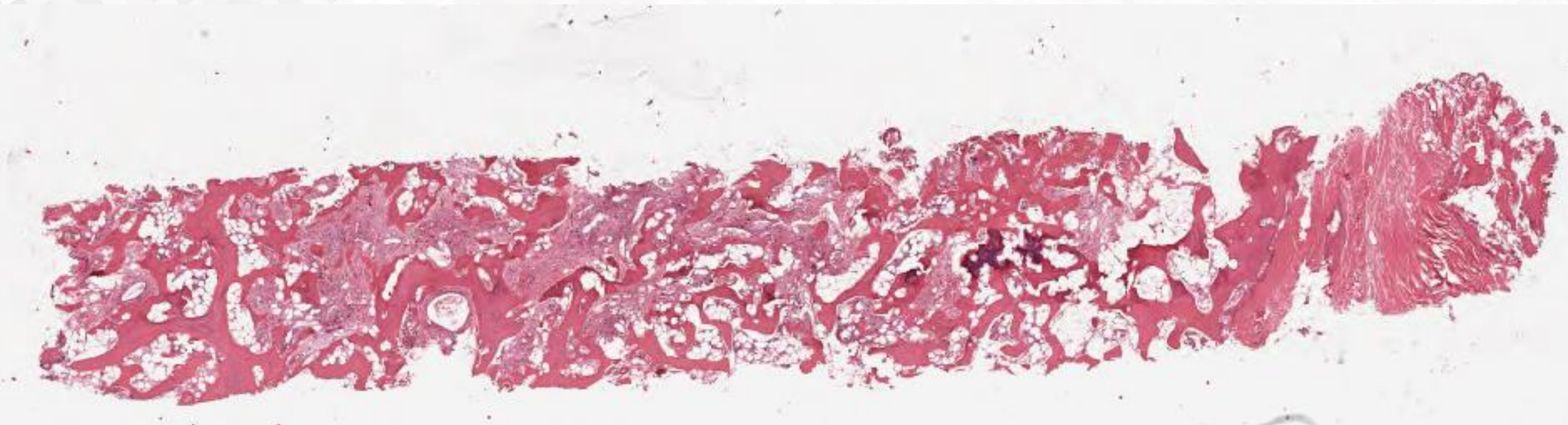
Núcleos em *staghorn*



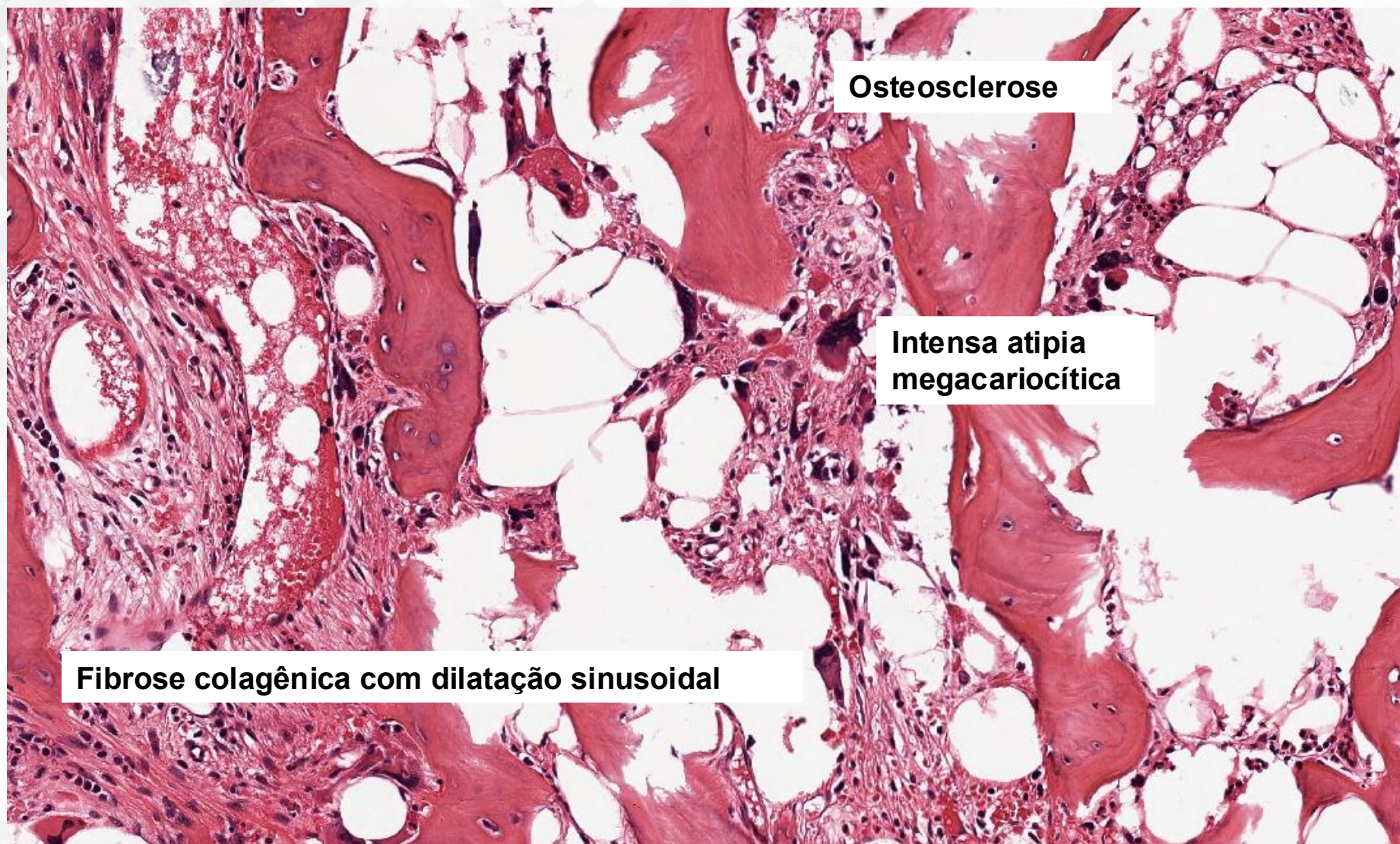
Hiper celularidade megacariocítica, alguns elementos maiores

- Realizado estudo molecular de JAK2 p.V617F, que resultou **POSITIVO**.
BCR-ABL **NEGATIVO**.
 - **Diagnóstico: Neoplasia mieloproliferativa crônica do tipo trombocitemia essencial (OMS, 2022 e ICC, 2022).**
 - Condução: iniciado tratamento com hidroxiureia e AAS para prevenção de trombose.
Após 4 anos, evolui com *bicitopenia* e *esplenomegalia*.
- Hemograma:**
-Hb = 7,5 (VCM = 85).
-Leucócitos = 1.100
-Plaquetas = 680.000.
- Punção medular seca – realizada biópsia para elucidação.

CASO 3 – BIÓPSIA (PROGRESSÃO)



CASO 3 – BIÓPSIA (PROGRESSÃO) - ACHADOS



- **Diagnóstico: Mielofibrose pós-trombocitemia essencial.**

Critérios diagnósticos – OMS, 2022 e ICC, 2022

Critérios essenciais:

- Antecedente de trombocitemia essencial;
- Fibrose medular reticulínica graus 2 ou 3.

Critérios adicionais:

- Anemia ou queda de Hb $>2,0$ g/dL em relação ao basal;
- Leucoeritroblastose;
- Esplenomegalia;
- Aumento de LDH;
- Sintomas constitucionais.

Diagnóstico final:
2 critérios essenciais
+
 ≥ 2 critérios adicionais

Arber et al, 2022; Khoury et al., 2022.

Quadro clínico

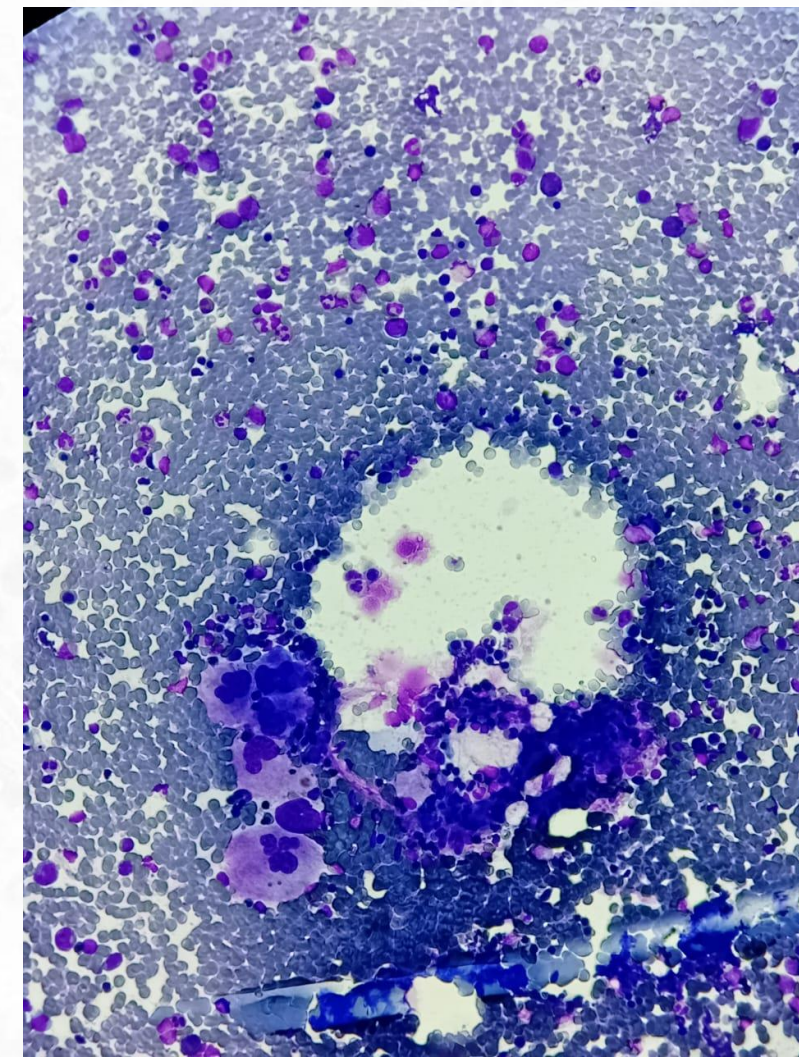
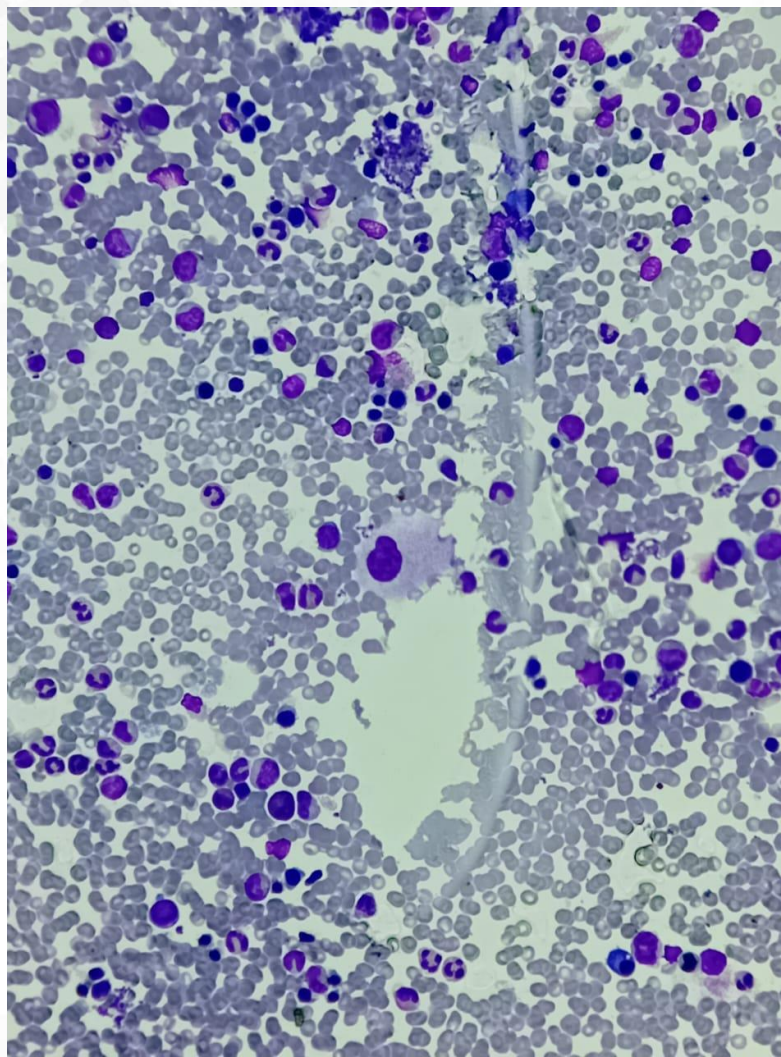
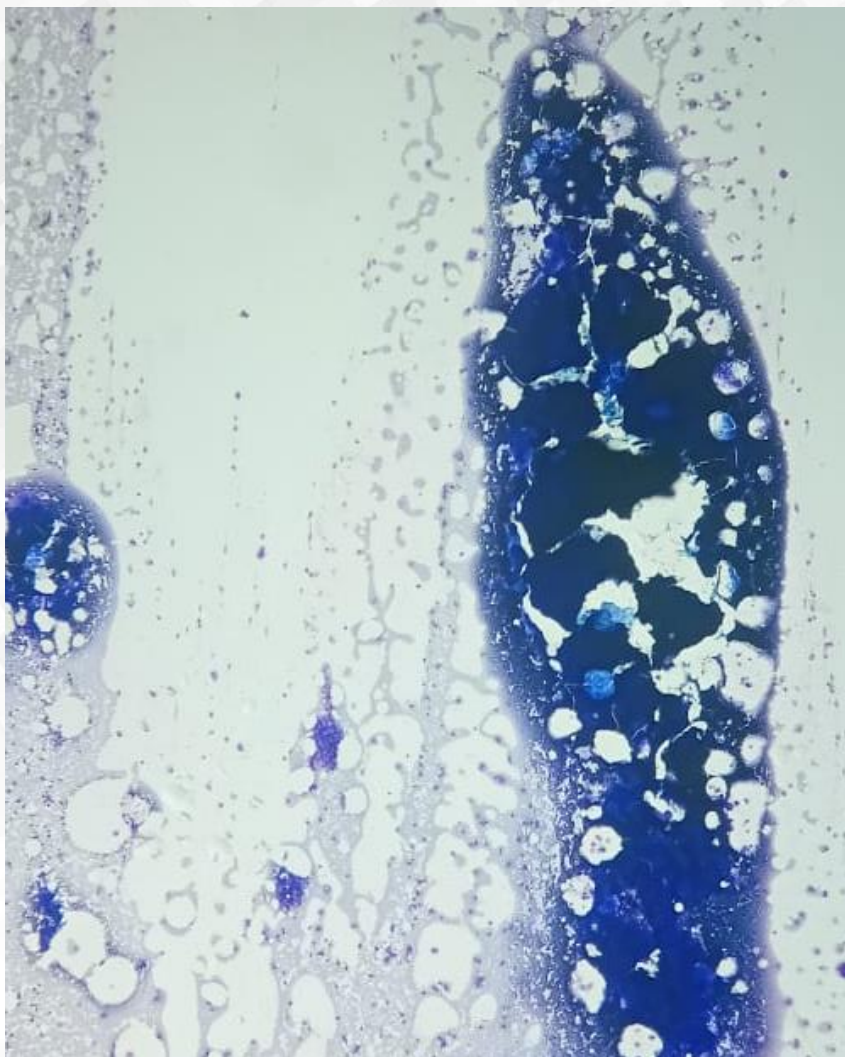
Homem, 66 anos, com poliglobulia, leucocitose e plaquetose – neoplasia mieloproliferativa crônica?

Laboratório

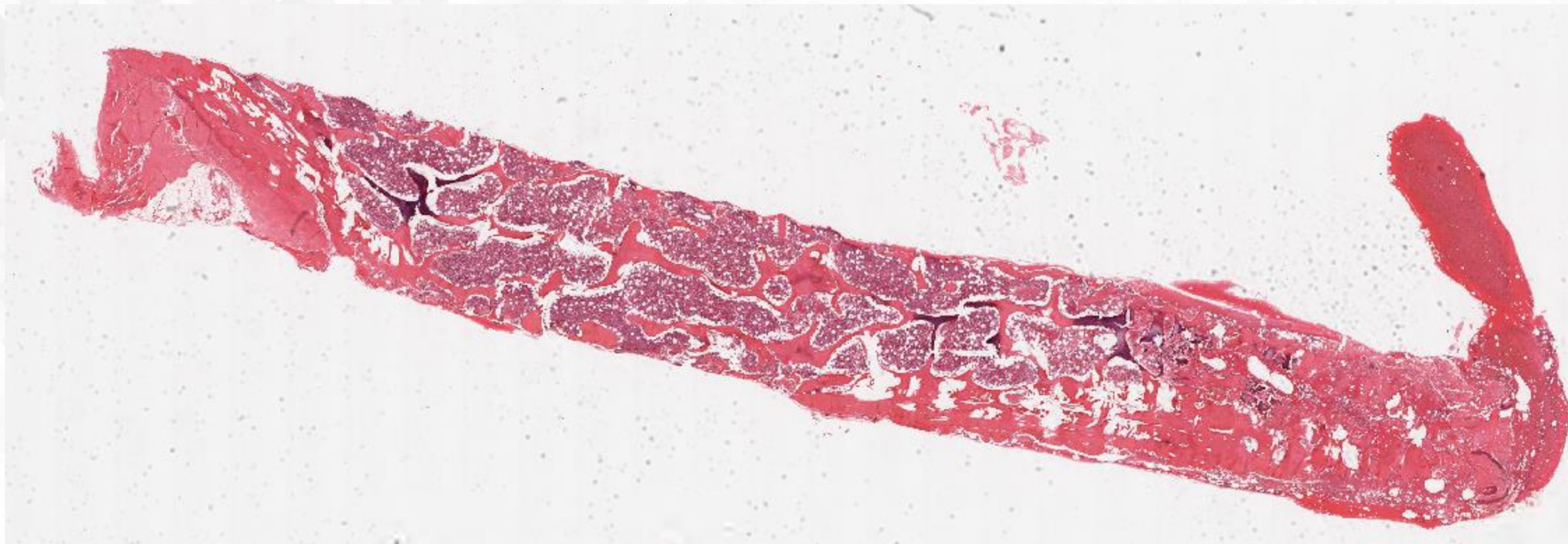
Hemograma:

- Hb = 17,1 (VCM = 79).
- Leucócitos = 10.400 (6.380 segmentados, 2.537 linfócitos)
- Plaquetas = 688.000.

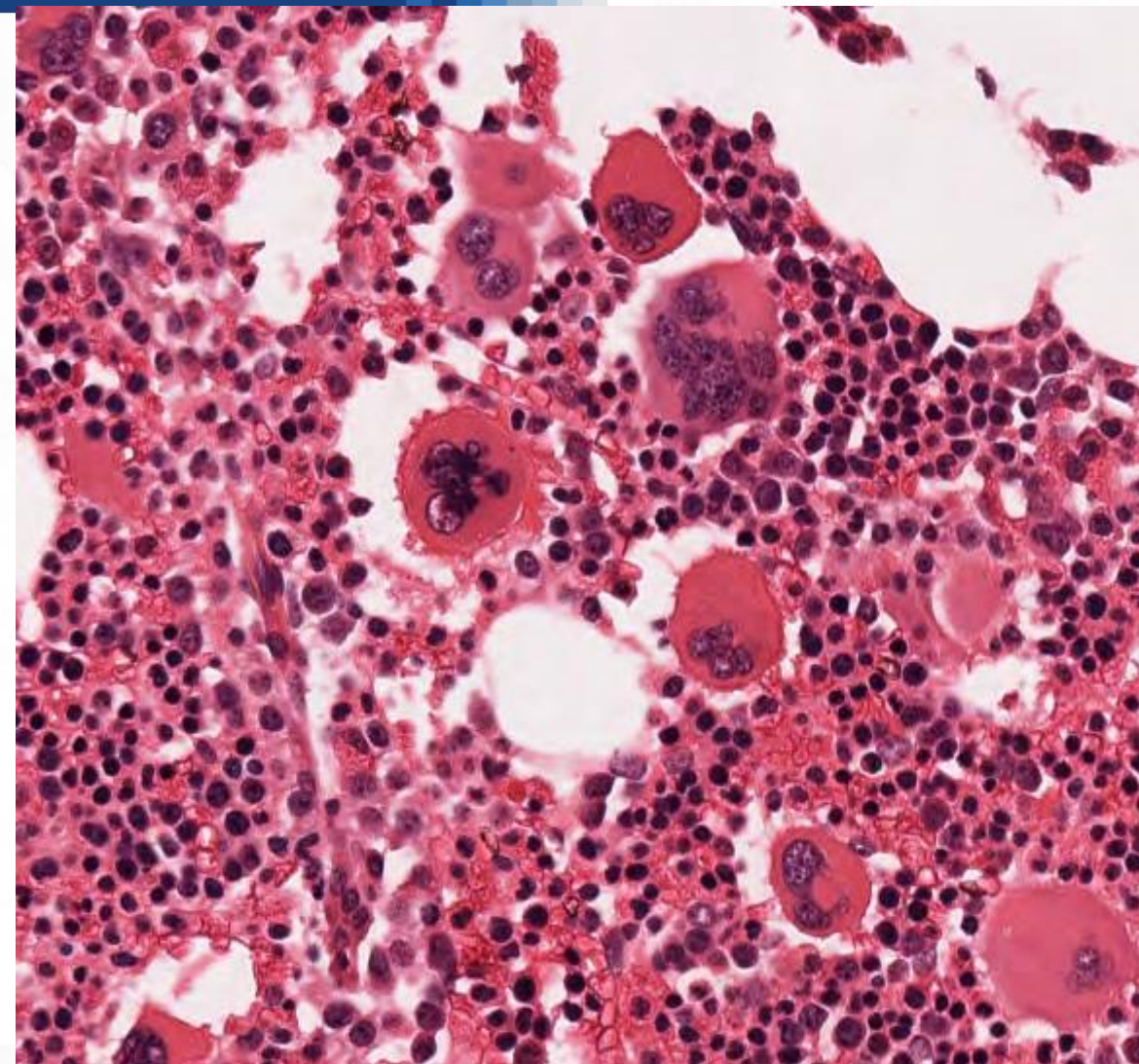
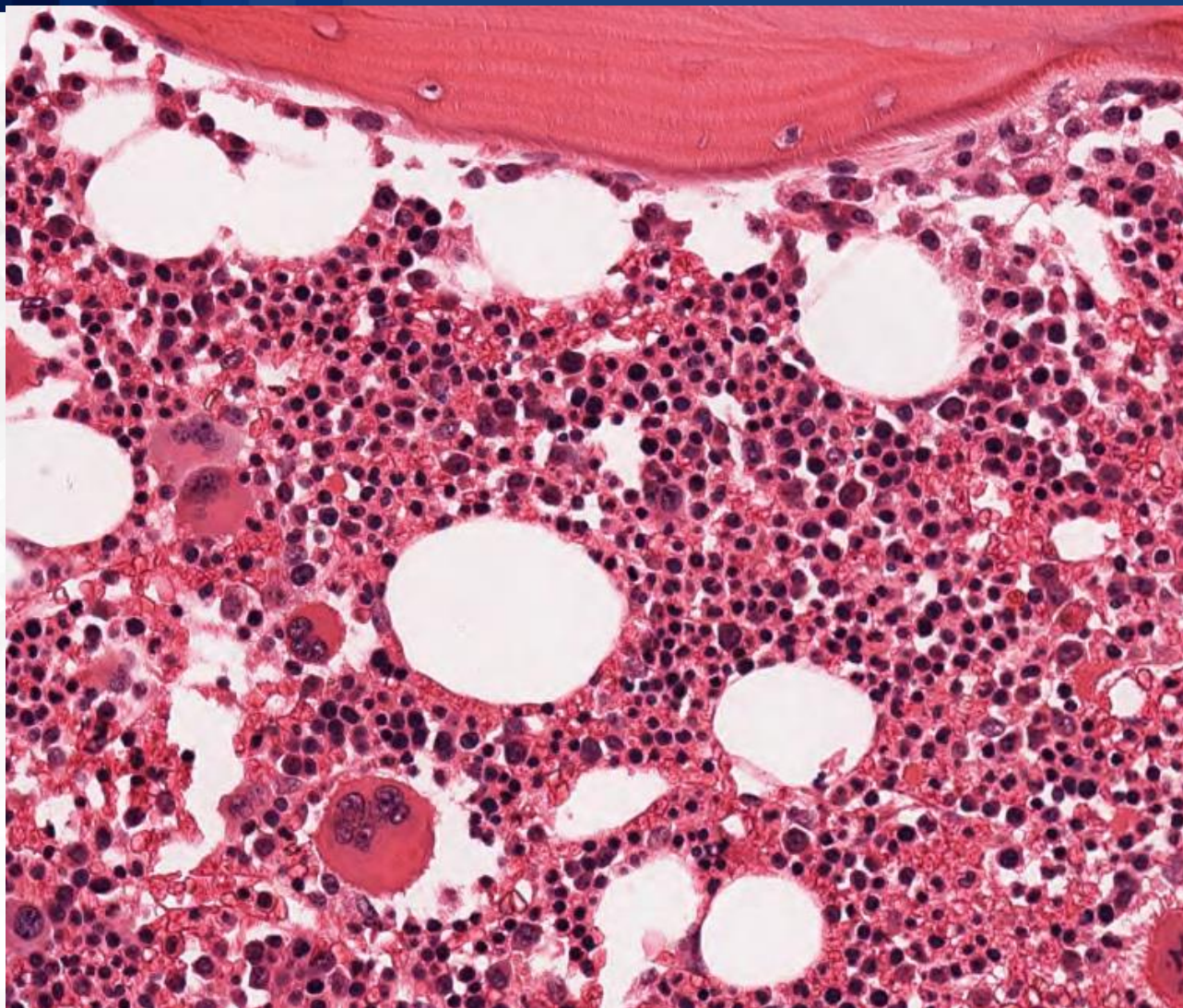
CASO 4 – MIELOGRAMA (DIAGNÓSTICO)



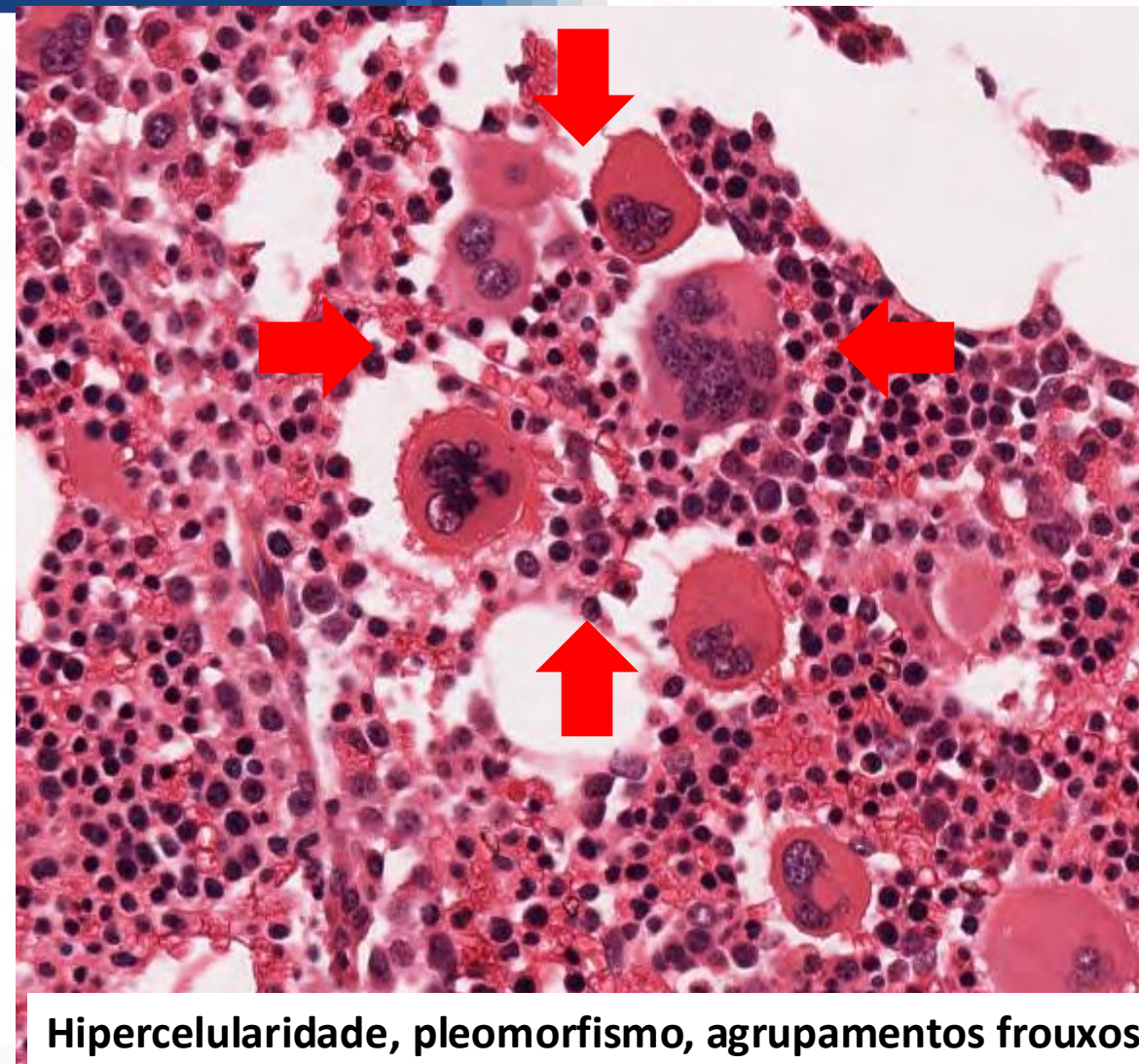
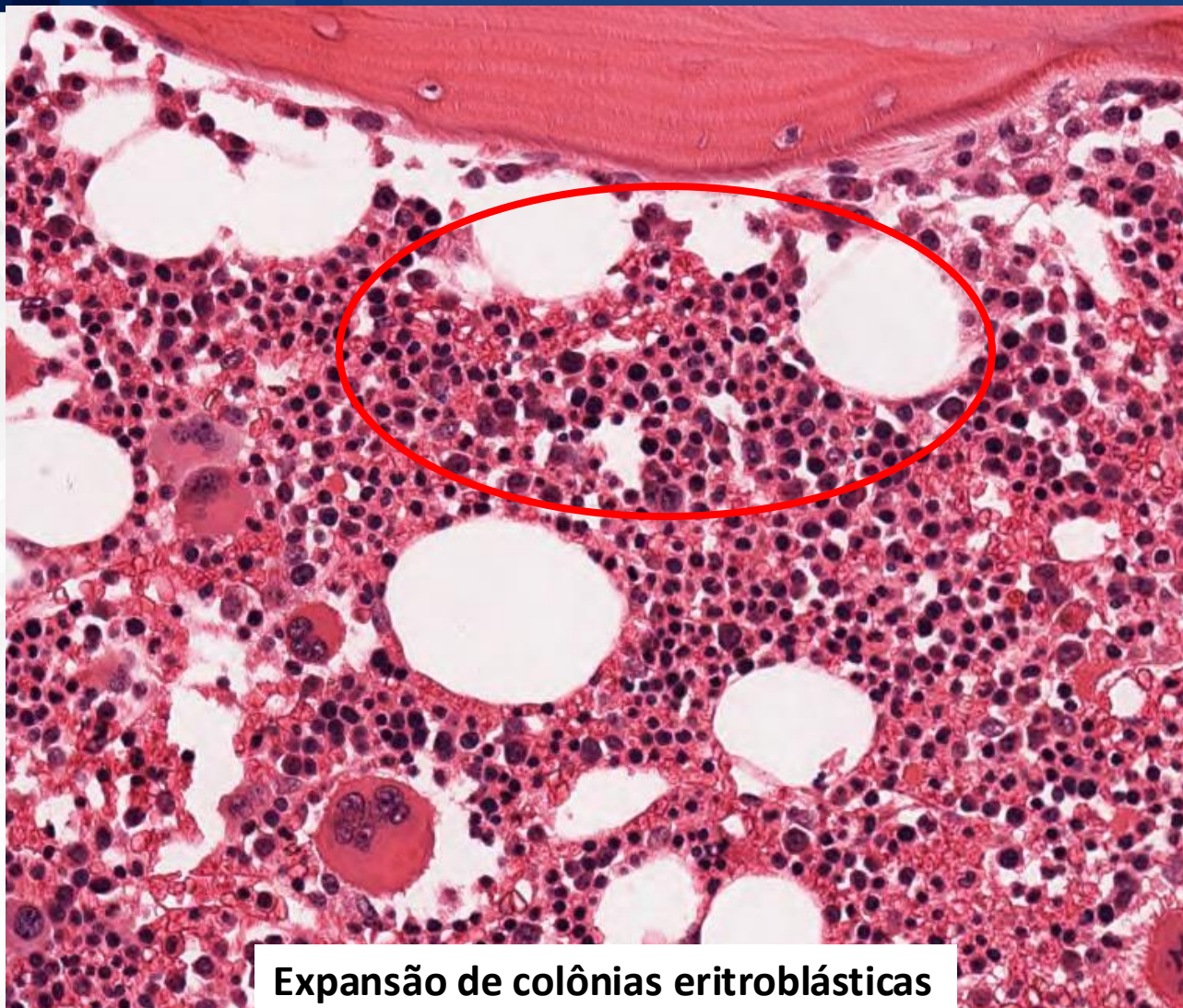
CASO 4 – BIÓPSIA (DIAGNÓSTICO)



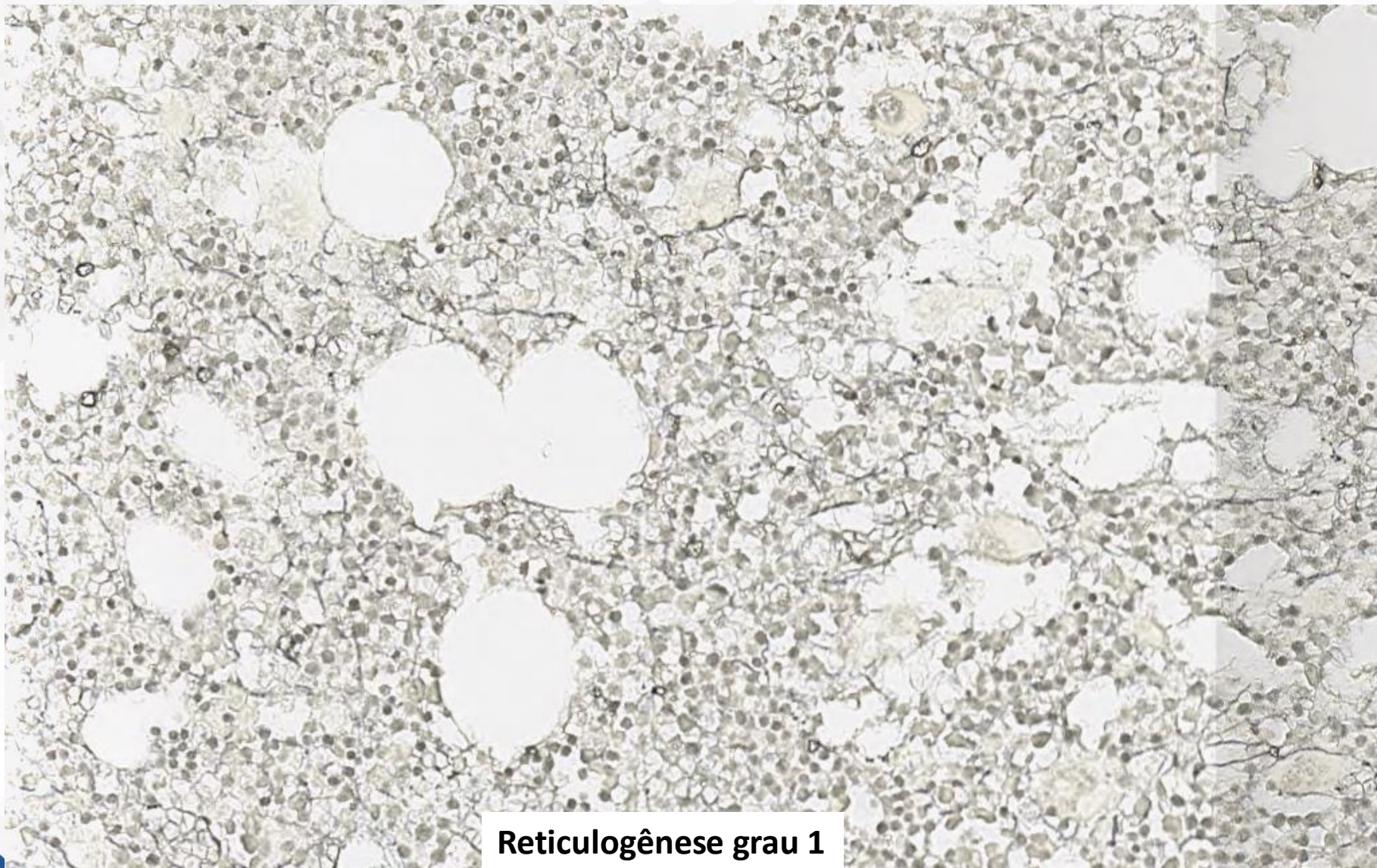
CASO 4 – BIÓPSIA (DIAGNÓSTICO) - ACHADOS



CASO 4 – BIÓPSIA (DIAGNÓSTICO) - ACHADOS



CASO 4 – BIÓPSIA (DIAGNÓSTICO) - ACHADOS



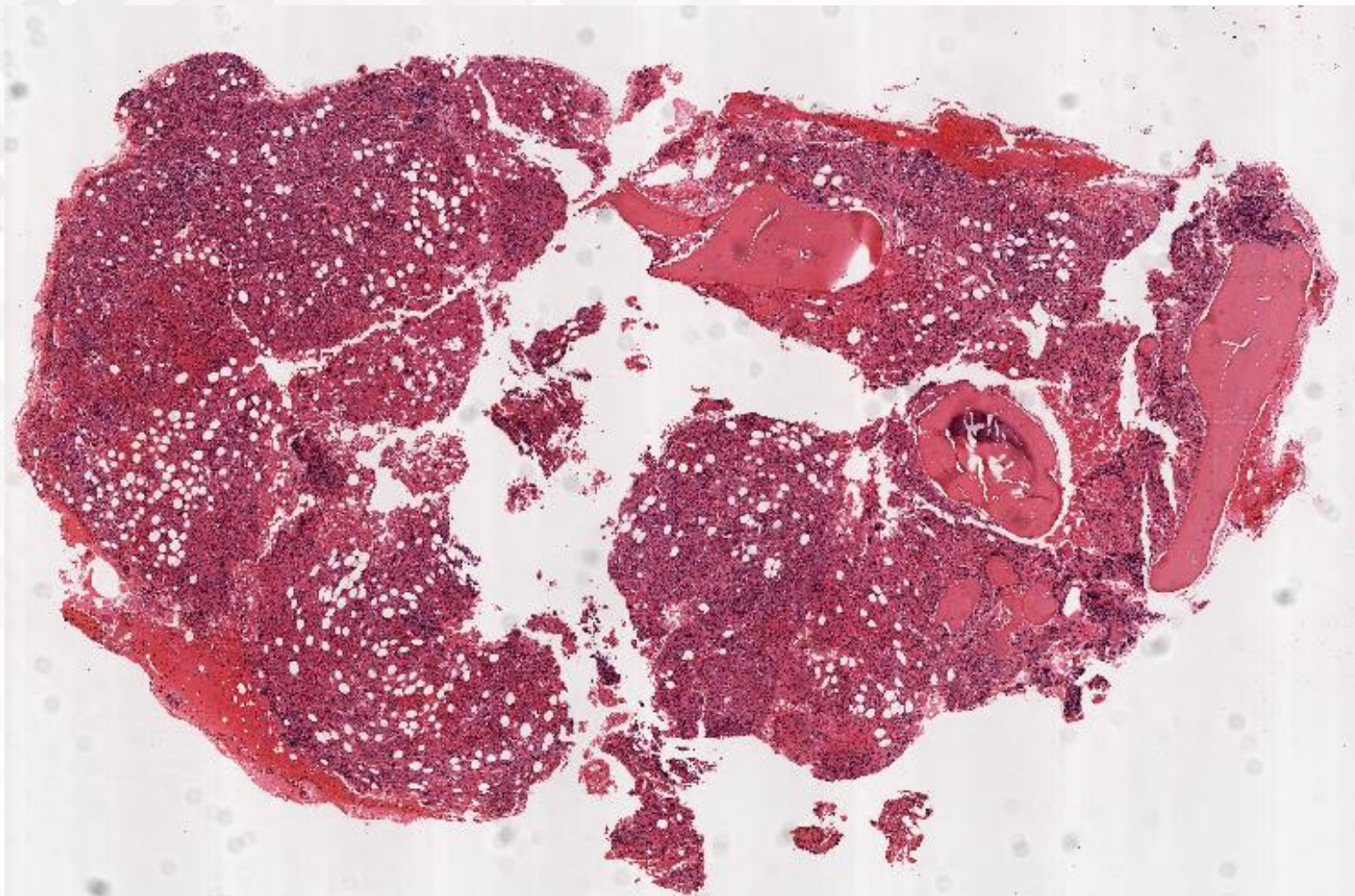
Reticulogênese grau 1

CASO 4 – BIÓPSIA (DIAGNÓSTICO)

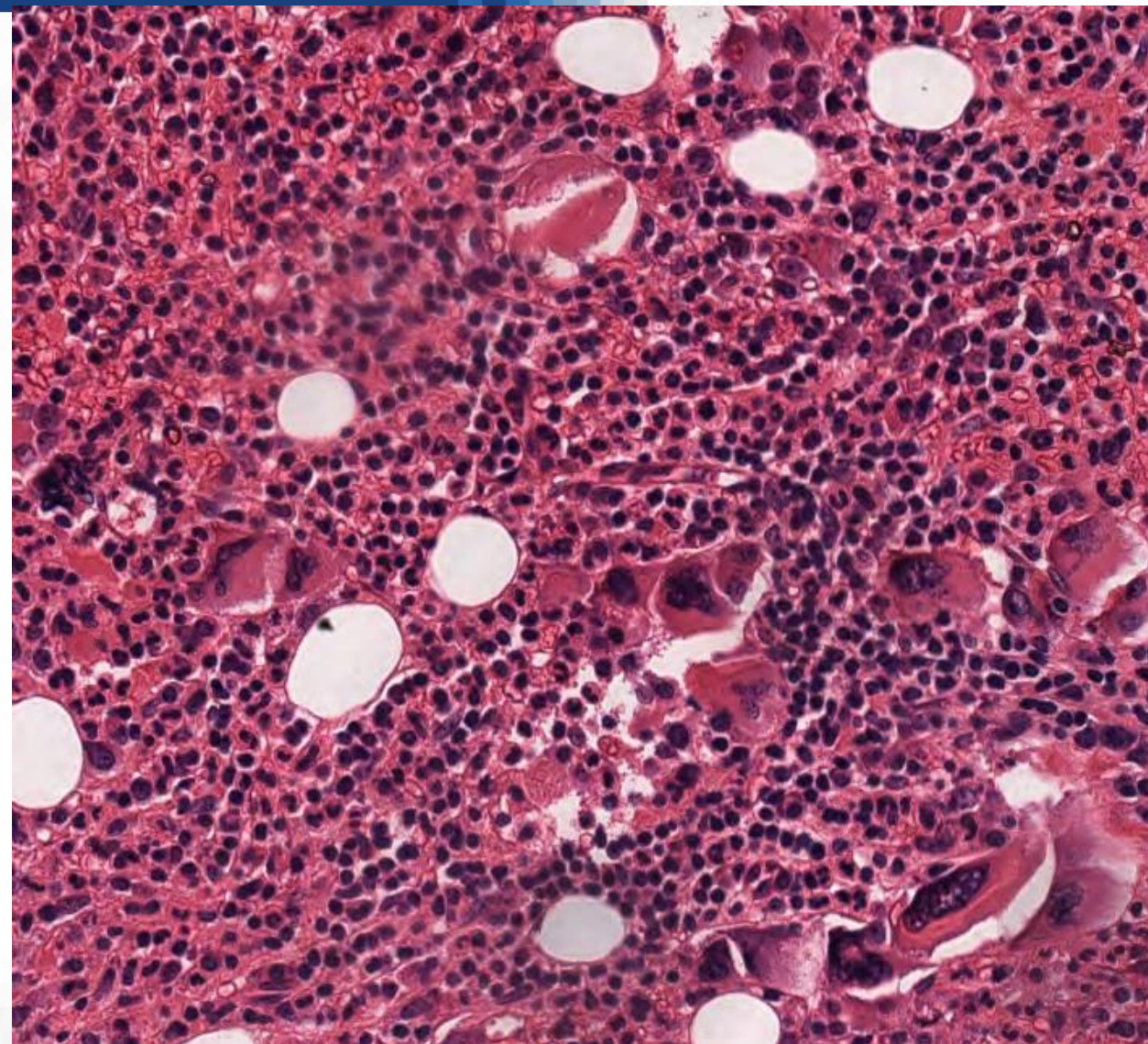
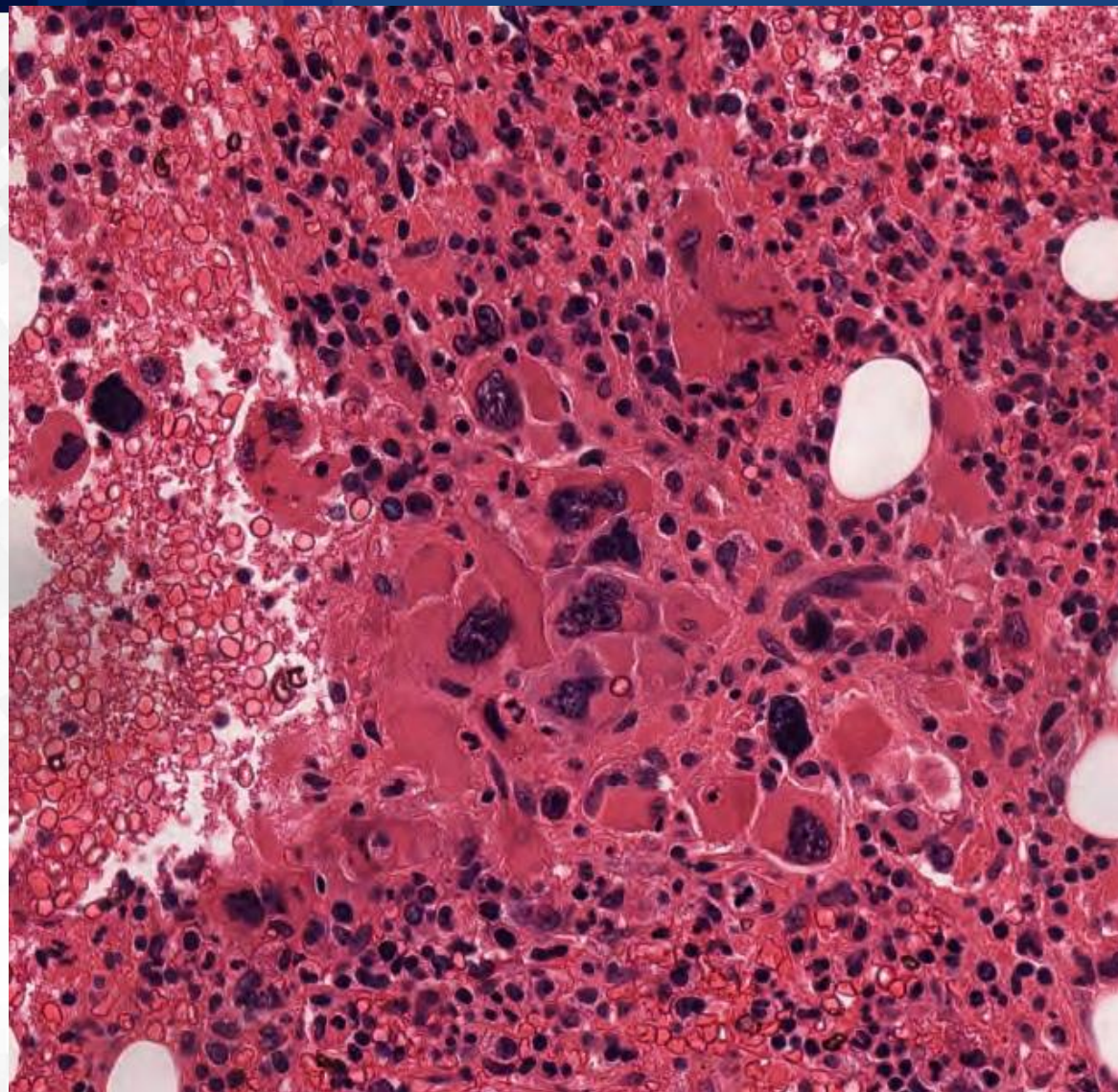
- Realizado estudo molecular de JAK2 p.V617F, que resultou **POSITIVO**.
 - BCR-ABL **NEGATIVO**.
 - **Diagnóstico: Neoplasia mieloproliferativa crônica do tipo Policitemia vera (OMS, 2022 e ICC, 2022).**
 - Condução: iniciado tratamento com hidroxiureia, AAS e sangrias periódicas. Após 15 anos, evolui com *anemia, leucocitose e esplenomegalia*.
- Hemograma:**

 - Hb = 10,3 (VCM = 85).
 - Leucócitos = 22.500 (14.070 segmentados, 6.240 linfócitos).
 - Plaquetas = 462.000.
- Realizada biópsia medular para elucidação – punção difícil.

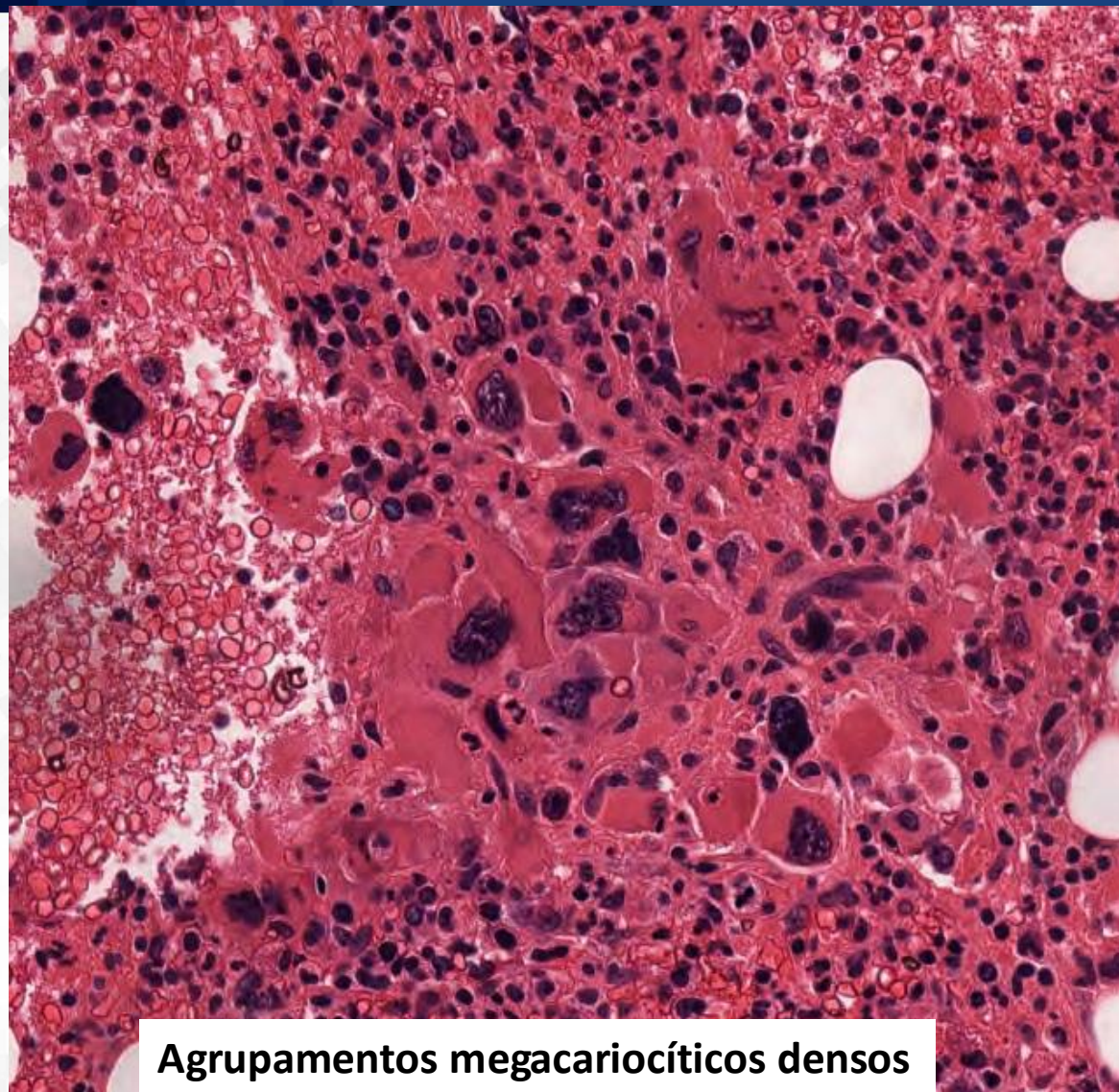
CASO 4 – BIÓPSIA (PROGRESSÃO)



CASO 4 – BIÓPSIA (PROGRESSÃO) - ACHADOS



CASO 4 – BIÓPSIA (PROGRESSÃO) - ACHADOS

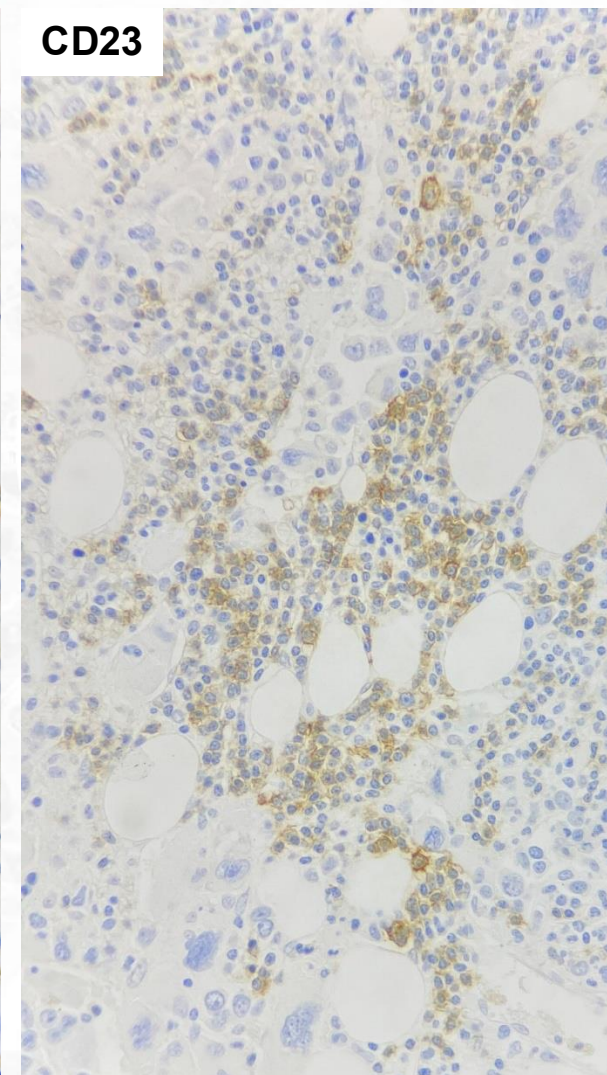
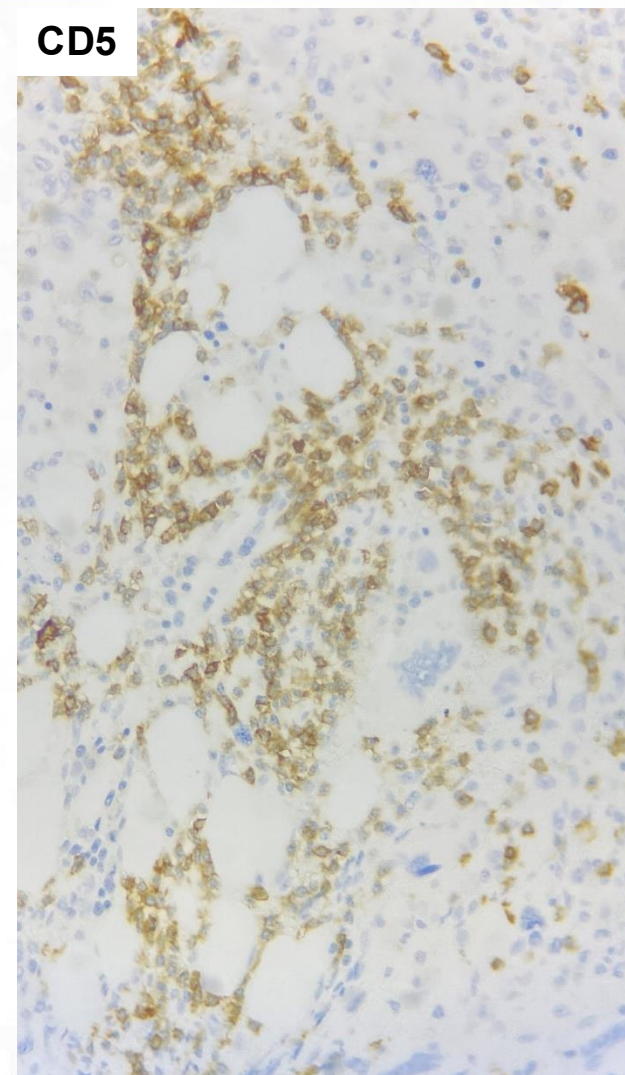
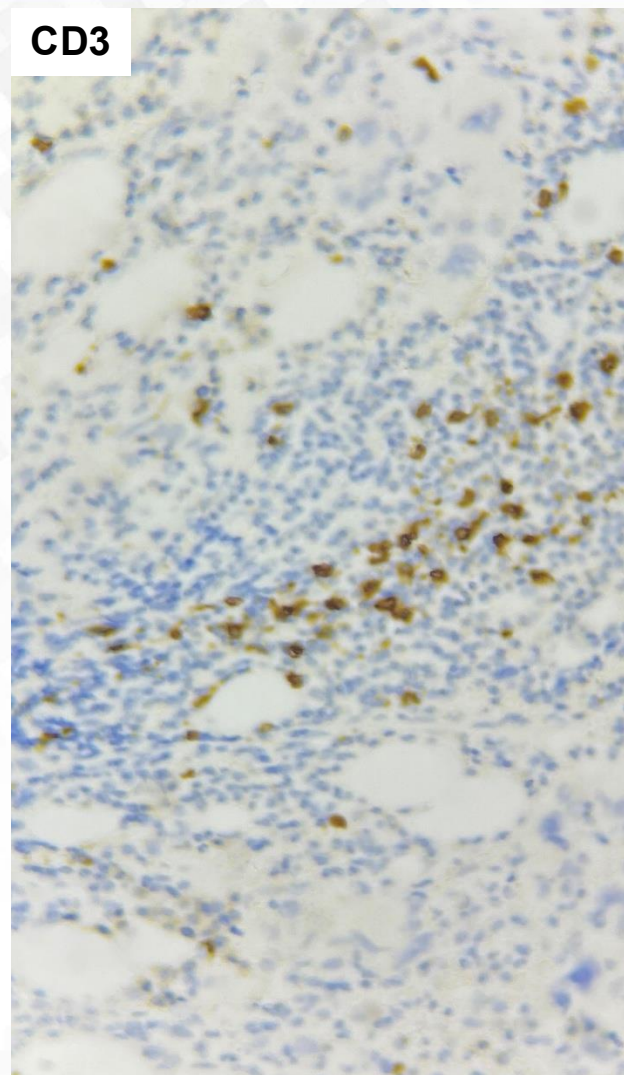
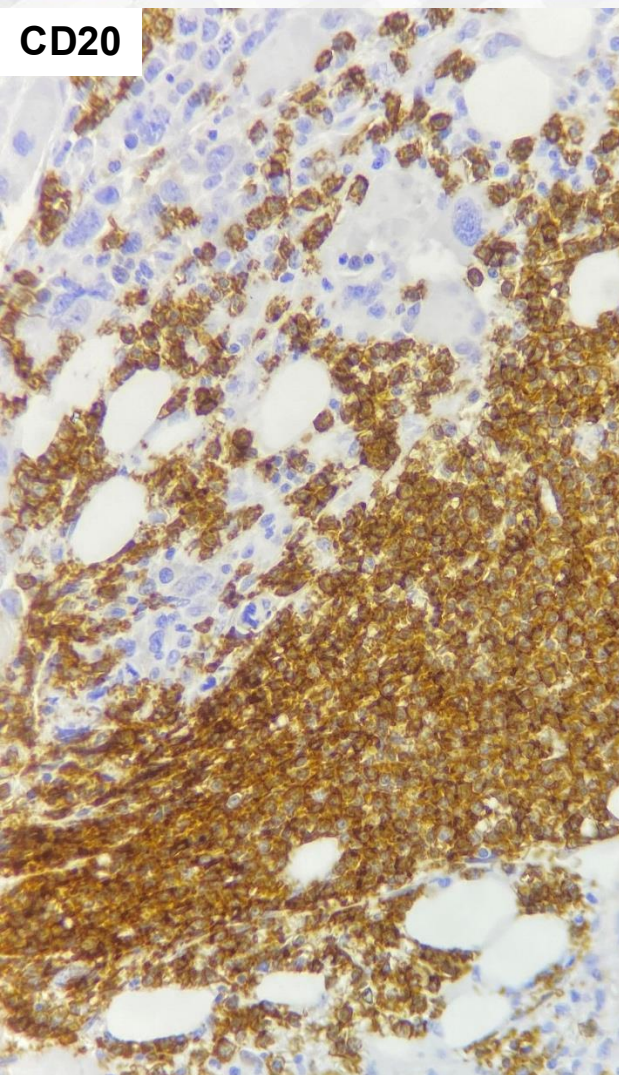


Agrupamentos megacariocíticos densos



Infiltrado de pequenos linfócitos

CASO 4 – BIÓPSIA (PROGRESSÃO) - IH

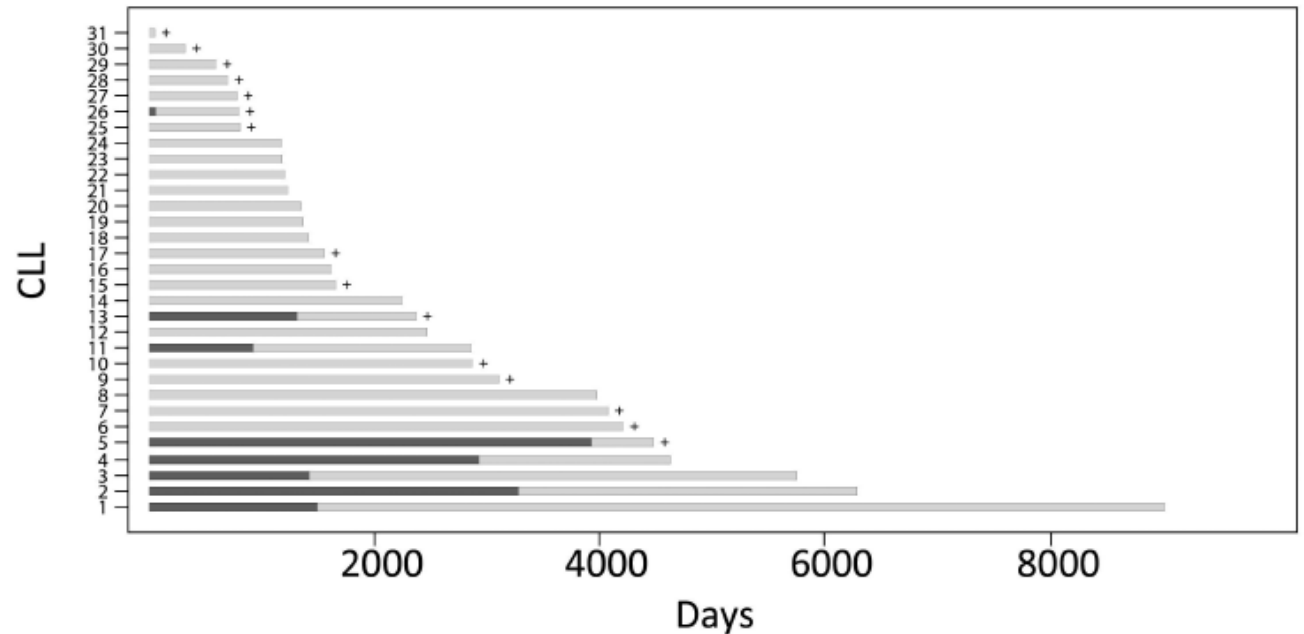


- Realizado estudo molecular de JAK2 p.V617F, que resultou **POSITIVO**.
BCR-ABL **NEGATIVO**.
- **Diagnósticos:**
 1. Neoplasia mieloproliferativa crônica em fase fibrótica (mielofibrose pós-Policitemia vera).
 2. Infiltração medular por linfoma não-Hodgkin linfocítico/leucemia linfocítica crônica.
- Condução do caso: Iniciado tratamento (FCR) para o linfoma, com monitoramento dos índices hematimétricos.

CASO 4 – PROGRESSÃO

Myeloproliferative and lymphoproliferative malignancies occurring in the same patient: a nationwide discovery cohort

Johanne M. Holst,^{1,2} Trine L. Plesner,³ Martin B. Pedersen,¹ Henrik Frederiksen,⁴ Michael B. Møller,⁵ Michael R. Clausen,^{1,2} Marcus C. Hansen,^{1,2} Stephen Jacques Hamilton-Dutoit,⁶ Peter Nørgaard,⁷ Preben Johansen,⁸ Tobias Ramm Eberlein,⁹ Bo K. Mortensen,¹⁰ Gustav Mathiasen,¹¹ Andreas Øvlisen,¹² Rui Wang,¹³ Chao Wang,¹⁴ Weiwei Zhang,¹⁵ Hans Beier Ommen,¹ Jesper Stentoft,¹ Maja Ludvigsen,^{1,2} Wayne Tam,¹³ Wing C. Chan,¹⁴ Giorgio Inghirami¹³ and Francesco d'Amore^{1,2}



- Pacientes com NPMCs têm **risco aumentado** para o desenvolvimento de linfoma;
- Subtipos mais frequentes: **LLC**, LDGCB, LNHT angioimunoblástico e outros LNH de baixo grau;
- A infiltração linfomatosa provavelmente possui um **papel na progressão fibrótica** da doença.
- Possível papel de **mutações fundadoras** (ex. JAK2) e mutações em **genes modificadores epigenéticos** (*DNMT3A*, *TET2*, *IDH2*).

Holst JM et al, 2020.

Quadro clínico

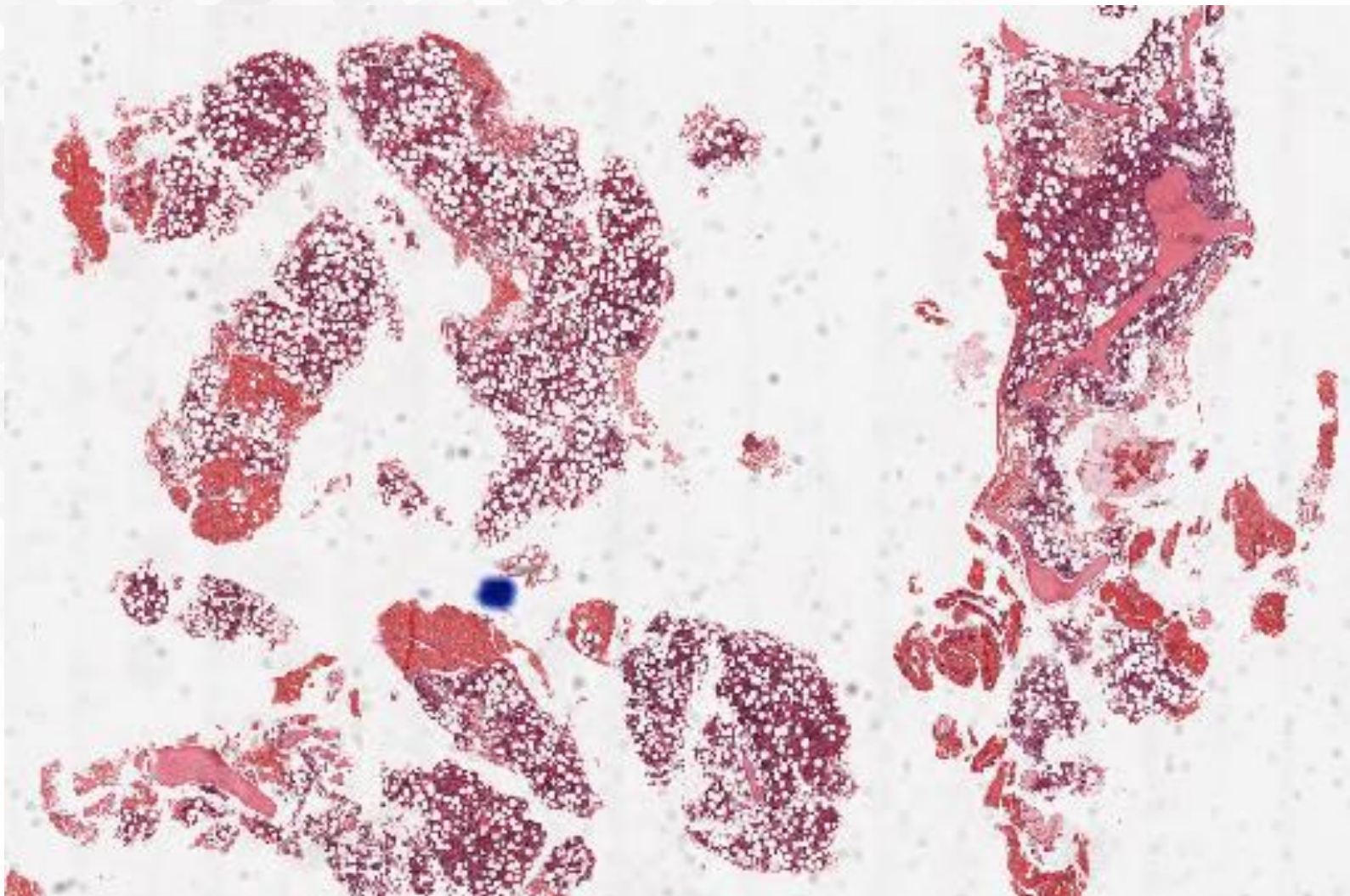
Homem, 80 anos, com anemia a esclarecer.

Laboratório

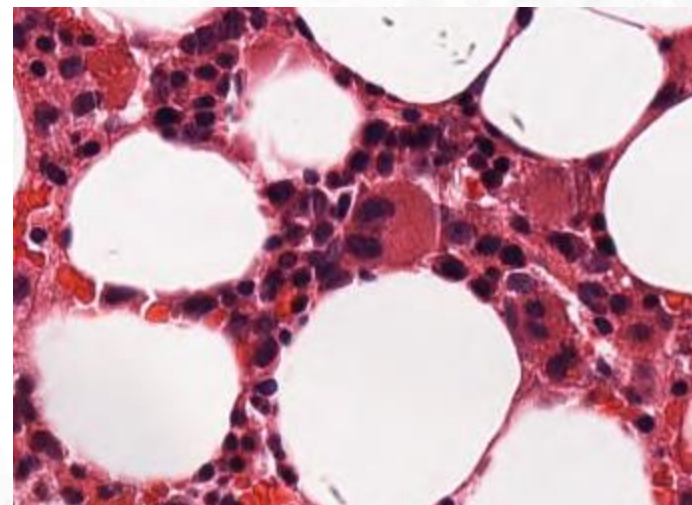
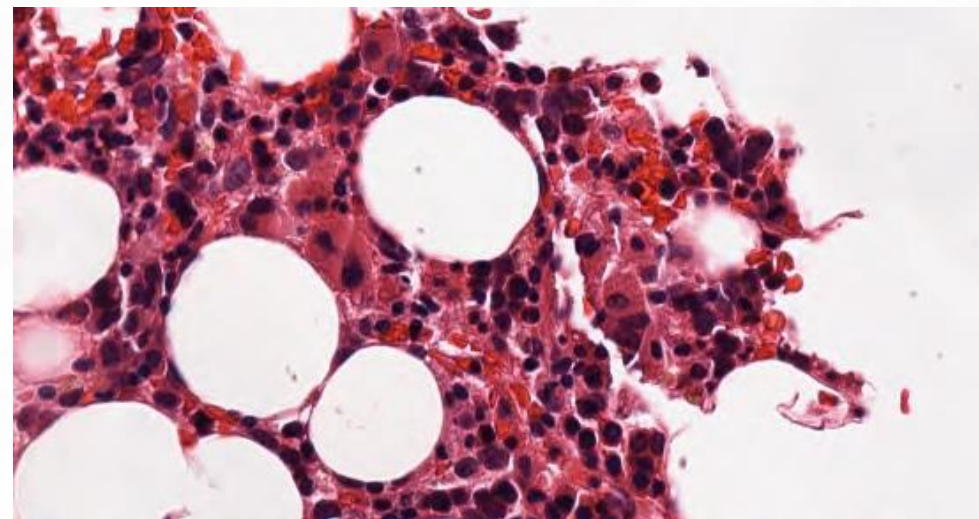
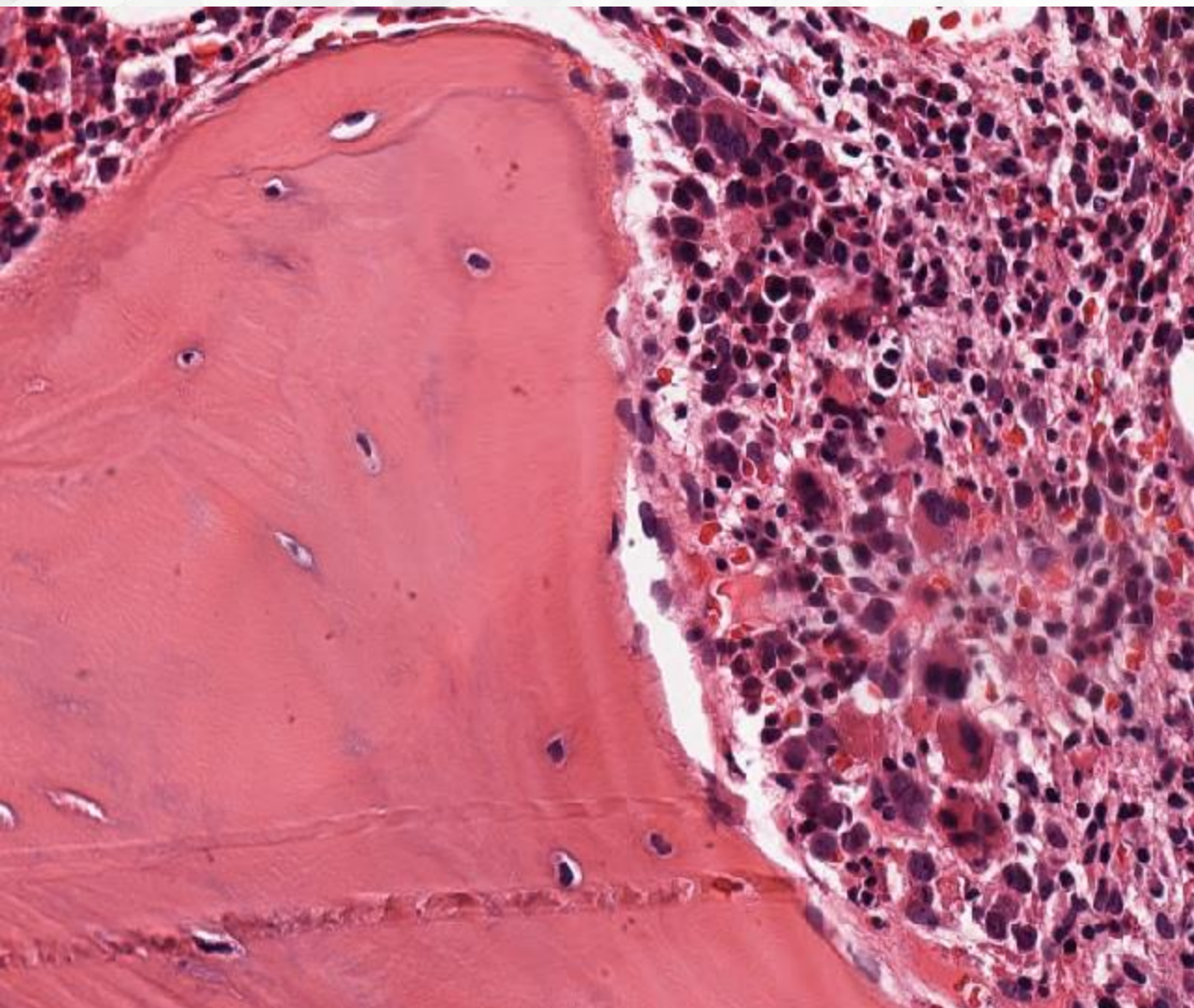
Hemograma:

- Hb = 8,1 (VCM = 104).
- Leucócitos = 5.400 (2.100 segmentados, 1.900 linfócitos)
- Plaquetas = 205.000.

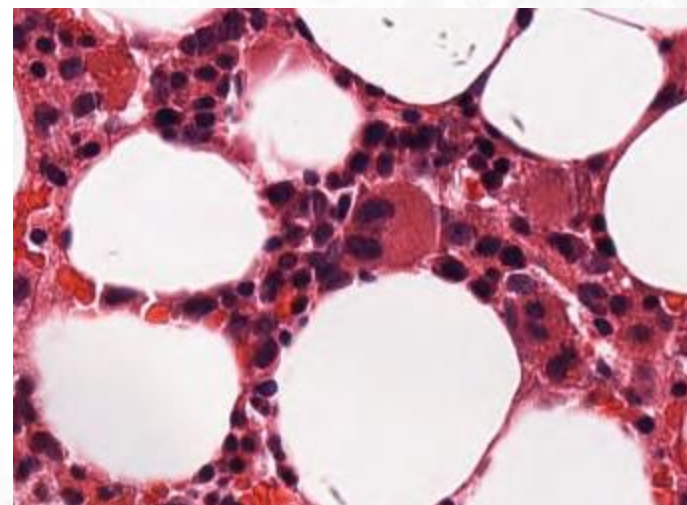
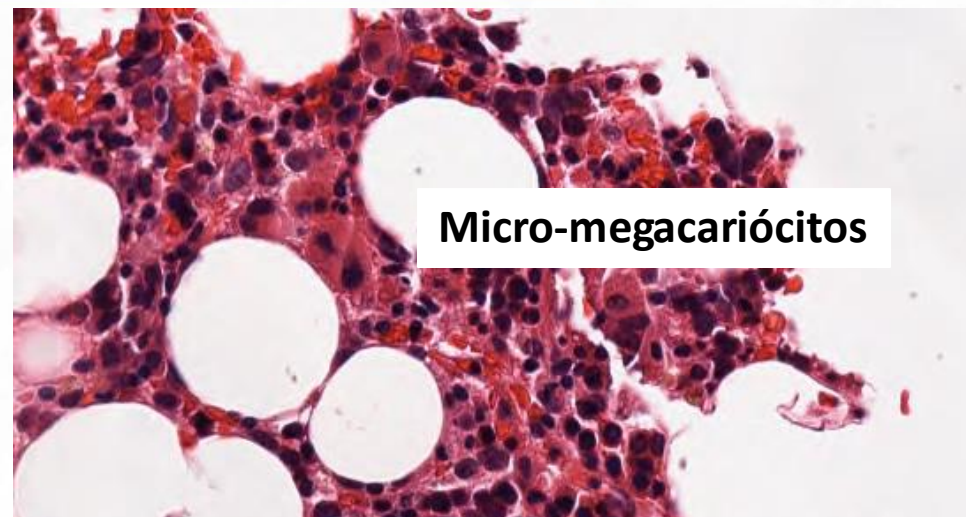
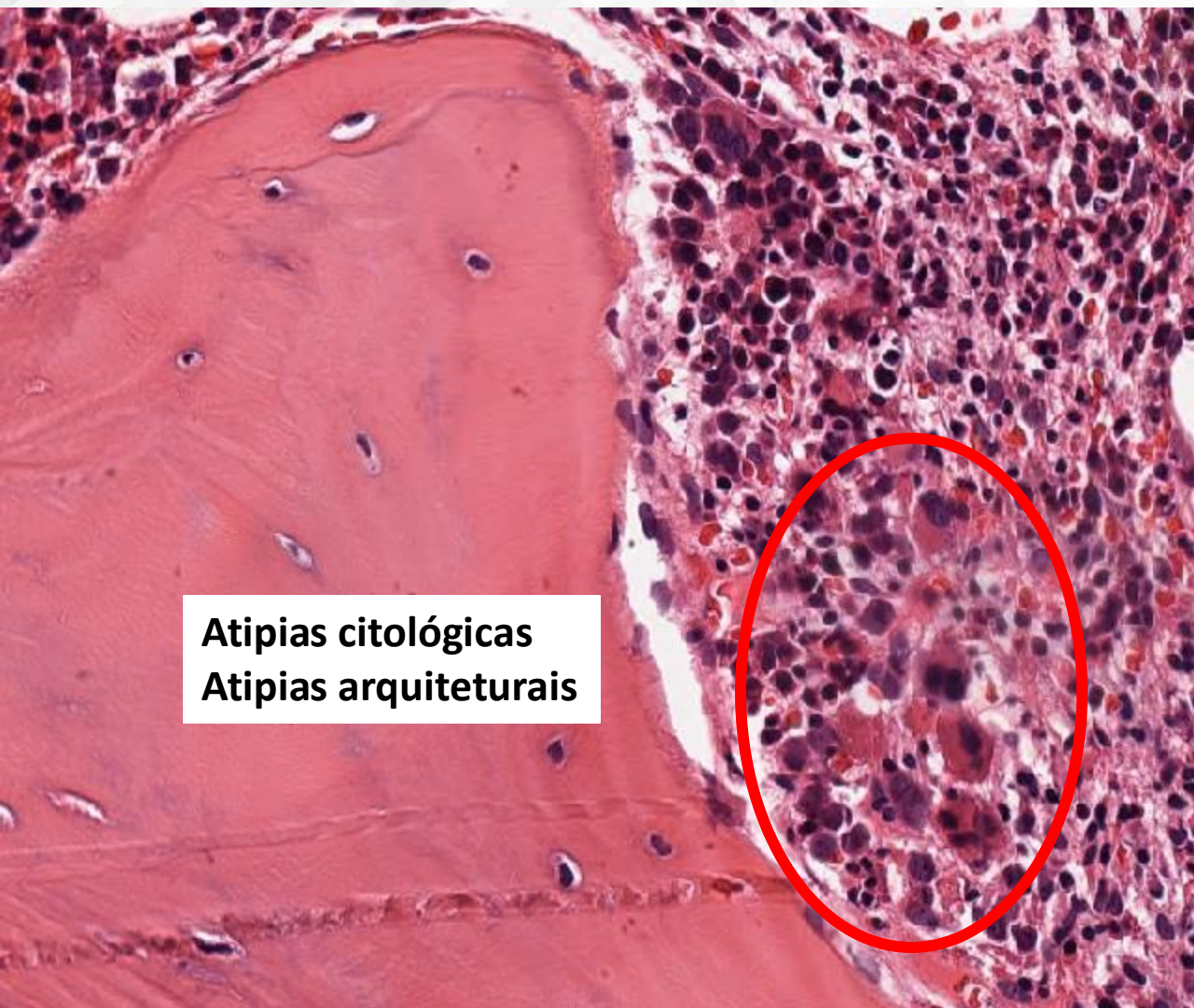
CASO 5 - BIÓPSIA



CASO 5 – BIÓPSIA - ACHADOS

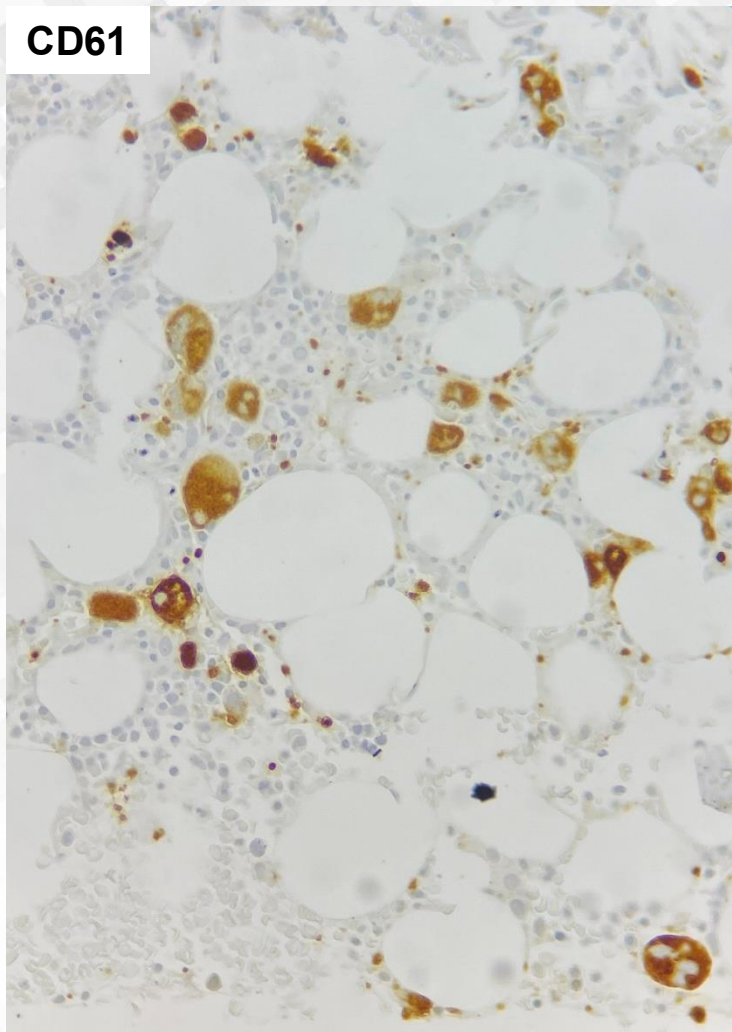


CASO 5 – BIÓPSIA - ACHADOS

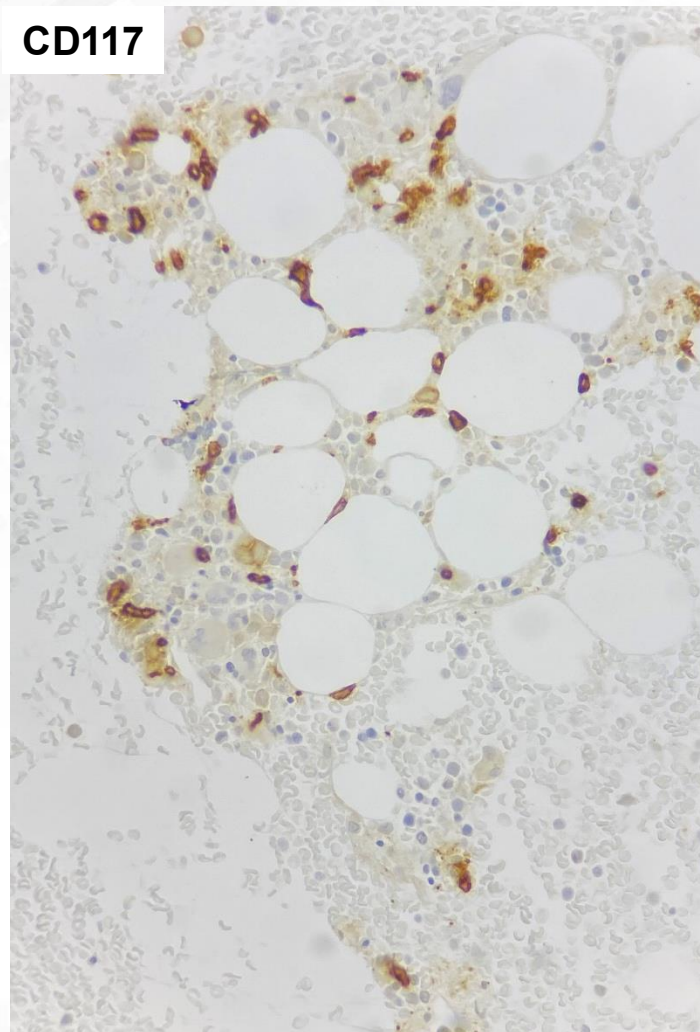


CASO 5 – BIÓPSIA - IH

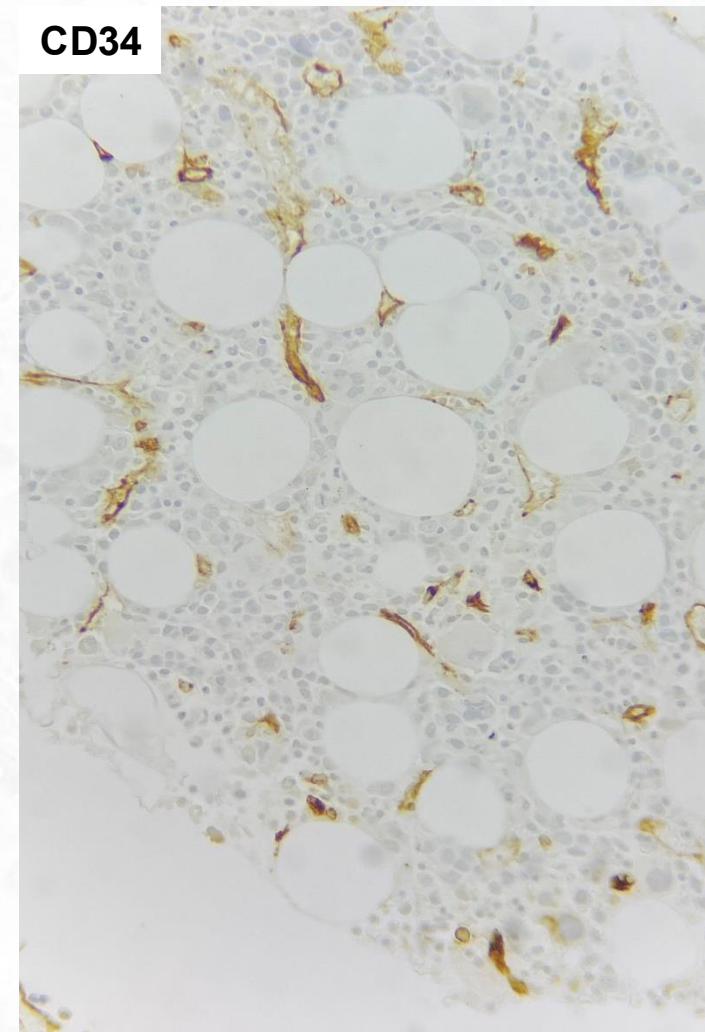
CD61



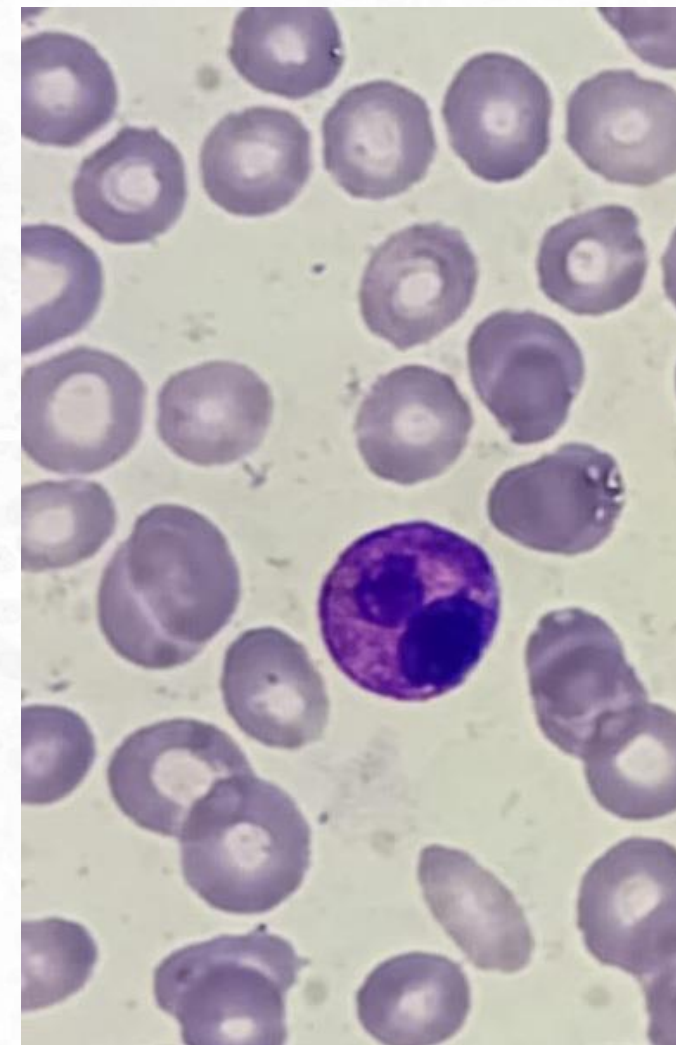
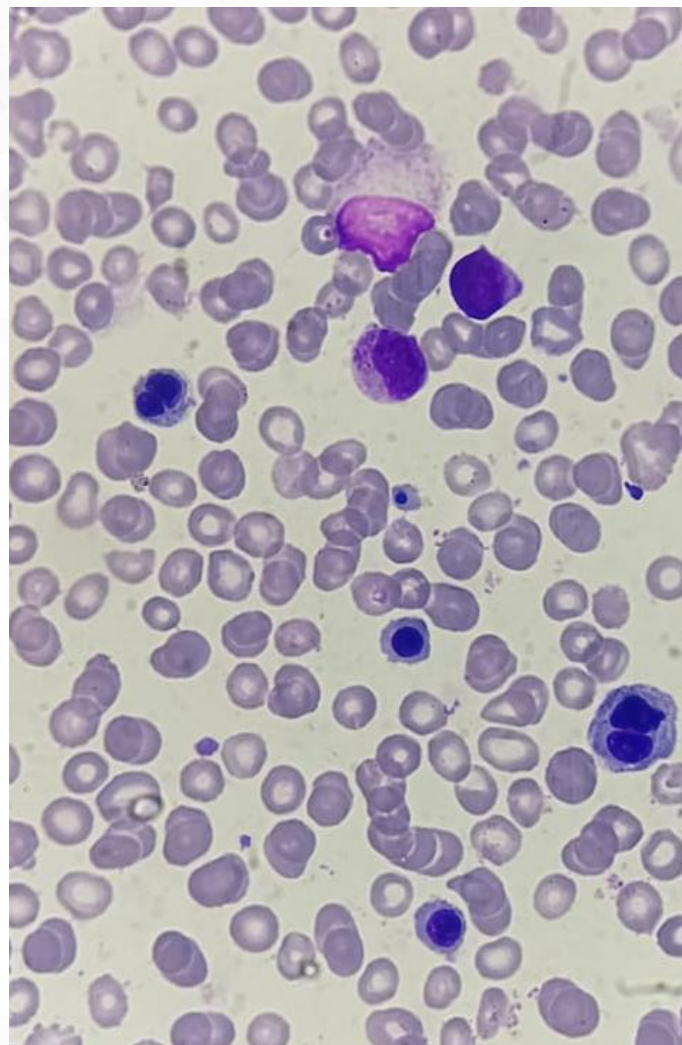
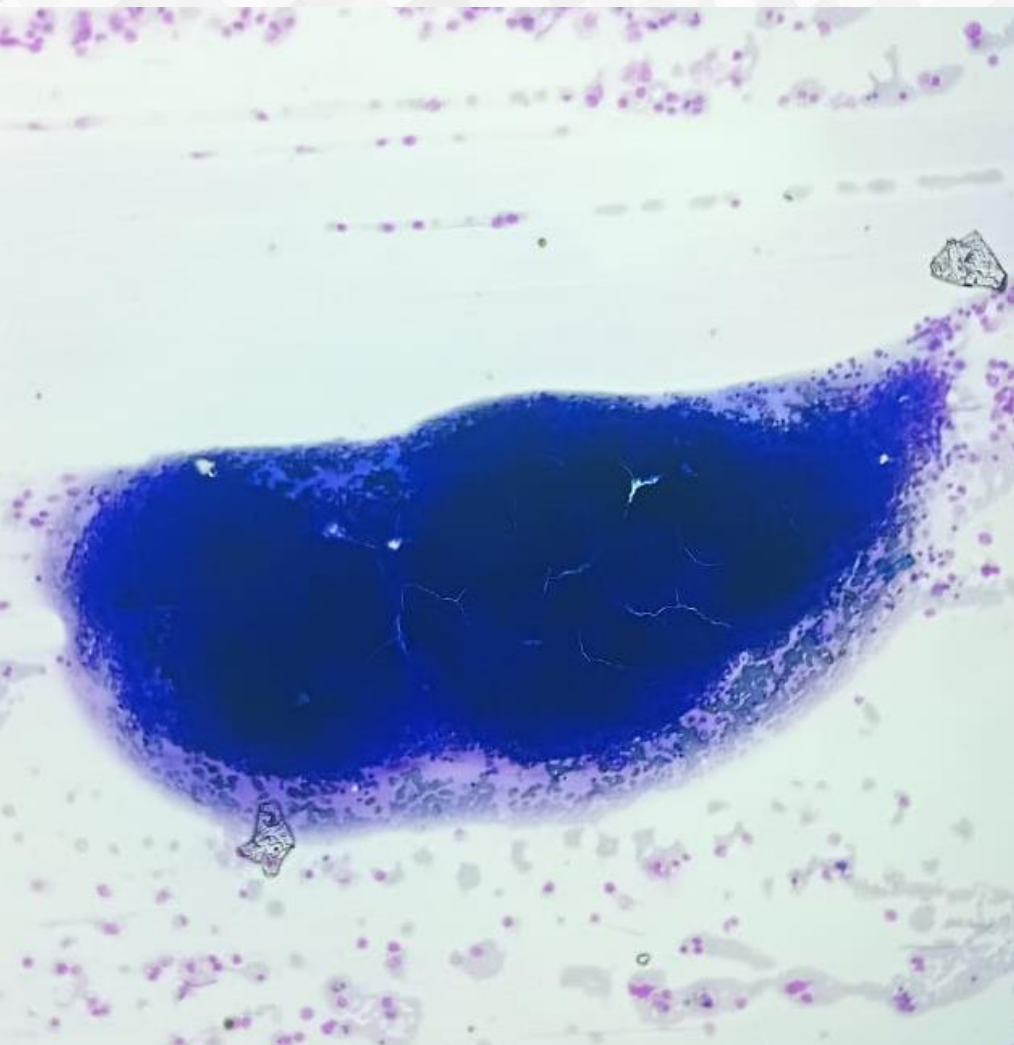
CD117



CD34



CASO 5 - MIELOGRAMA



- Realizado estudo molecular de JAK2 p.V617F e BCR-ABL, que resultaram **NEGATIVOS**.
- Realizado cariótipo, que evidenciou **trissomia do cromossomo 8** em 15/20 metáfases.

- **Diagnóstico:**

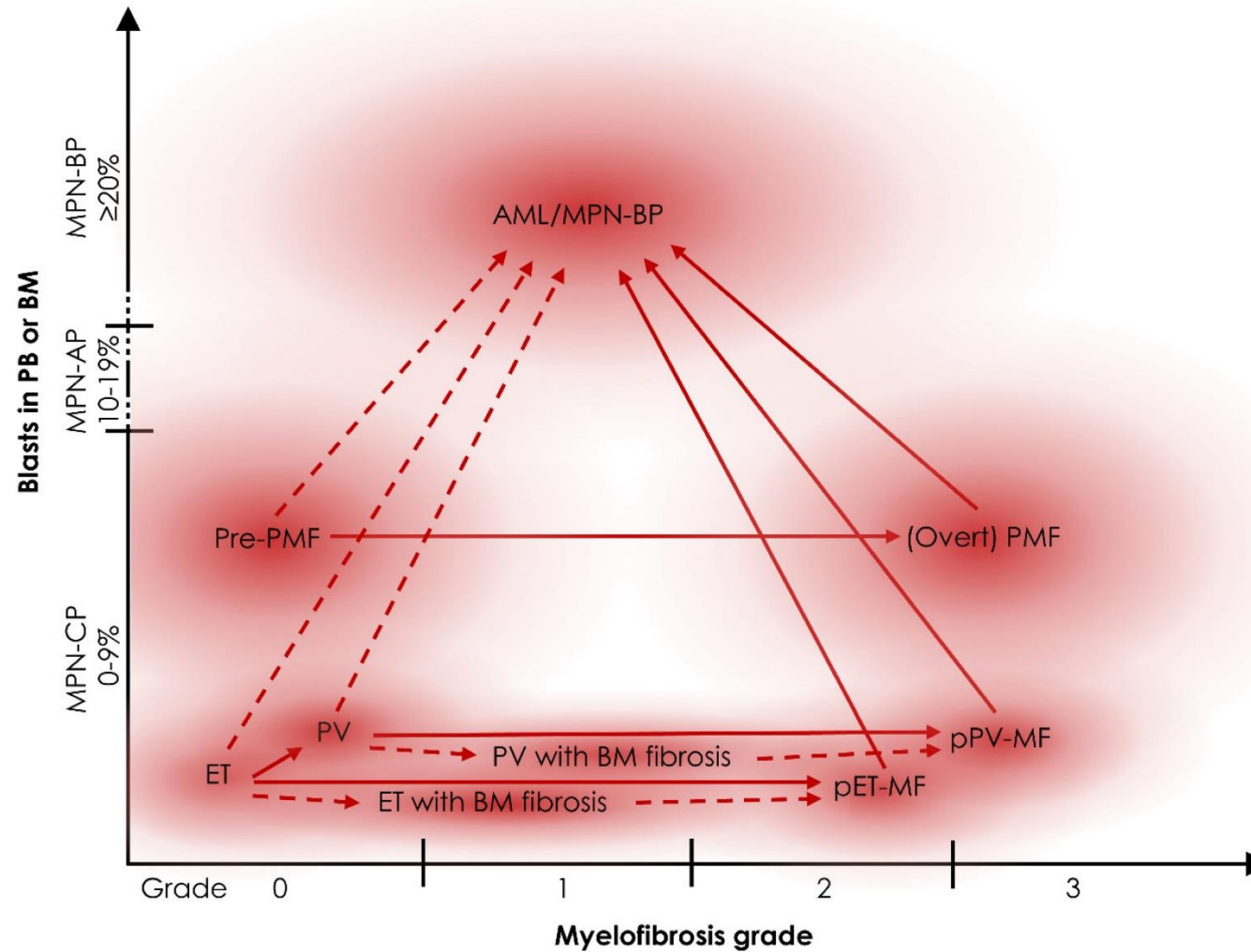
Síndrome/neoplasia mielodisplásica com fibrose (OMS, 2022) ou síndrome/neoplasia mielodisplásica não especificada (ICC, 2022).

Critérios diagnósticos – OMS, 2022 e ICC, 2022

- Citopenia em ≥ 1 linhagem hemopoética;
- Displasia em ≥ 1 linhagem hemopoética;
- $< 20\%$ de blastos na medula óssea
- (OMS) Presença de evento morfológico definidor (fibrose).

Arber et al, 2022; Khoury et al., 2022.

RESUMO GRÁFICO – PROGRESSÃO NAS NMPCs



Baumeister J, et al, 2021

- **Somente a biópsia** pode evidenciar padrões arquiteturais anômalos – importante em casos de fibrose e suspeita de crise blástica.
- O diagnóstico de crise blástica depende da documentação de **>20% de blastos** na medula óssea (salvo exceções à regra).
- A presença de **fibrose medular** é um indicativo de progressão das NMPCs, mas é necessário cuidado para exclusão de outras causas associadas (linfoma, carcinoma).
- Correlação com dados de mielograma é muito importante, principalmente para visualizar alterações **disgranulopoéticas e diseritropoéticas**.
- Imunoistoquímica pode auxiliar na caracterização da imuno-arquitetura (caso a caso):
CD20, CD3, CD138 – Estudo exploratório da série linfoplasmocitária.
CD34, CKIT/CD117 – Detecção de blastos.
CD61/fator VIII – realce das alterações megacariocíticas.
MPX/CD71 – realce das séries granulocítica e eritroblástica.

Arber DA, et al. International Consensus Classification of Myeloid Neoplasms and Acute Leukemias: integrating morphologic, clinical, and genomic data. *Blood*. 2022;140(11):1200-1228.

Baumeister J, et al. Progression of Myeloproliferative Neoplasms (MPN): Diagnostic and Therapeutic Perspectives. *Cells*. 2021;10(12):3551. doi: 10.3390/cells10123551.

Hidalgo-López JE, et al. Bone marrow core biopsy in 508 consecutive patients with chronic myeloid leukemia: Assessment of potential value. *Cancer*. 2018;124(19):3849-3855.

Holst JM, et al. Myeloproliferative and lymphoproliferative malignancies occurring in the same patient: a nationwide discovery cohort. *Haematologica*. 2020;105(10):2432-2439.

Khoury JD, et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Myeloid and Histiocytic/Dendritic Neoplasms. *Leukemia*. 2022;36(7):1703-1719. doi: 10.1038/s41375-022-01613-1.

Ling VY, Heidel FH, Bywater MJ. Pathogenesis and management of high molecular risk myeloproliferative neoplasms. *Haematologica*. 2025;110(4):863-876.



UNICAMP



HEMOCENTRO
UNICAMP

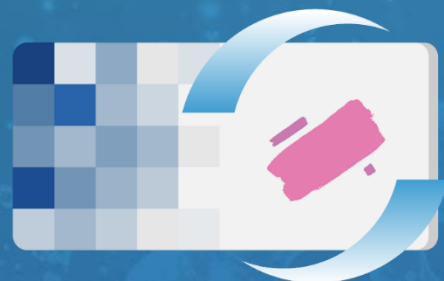


MultiPat

Obrigado pela atenção!



SBP DIGITAL



REALIZAÇÃO



Sociedade
Brasileira de
PATOLOGIA

PATROCÍNIO

 **NOVARTIS**