



SINTOMA²⁶

14 A 16 DE MAIO | HOTEL INTERCONTINENTAL | SÃO PAULO

PARCERIA **soho**
society of hematologic oncology

APOIO INSTITUCIONAL Faculdade **bp**

GERENCIAMENTO
E PRODUÇÃO

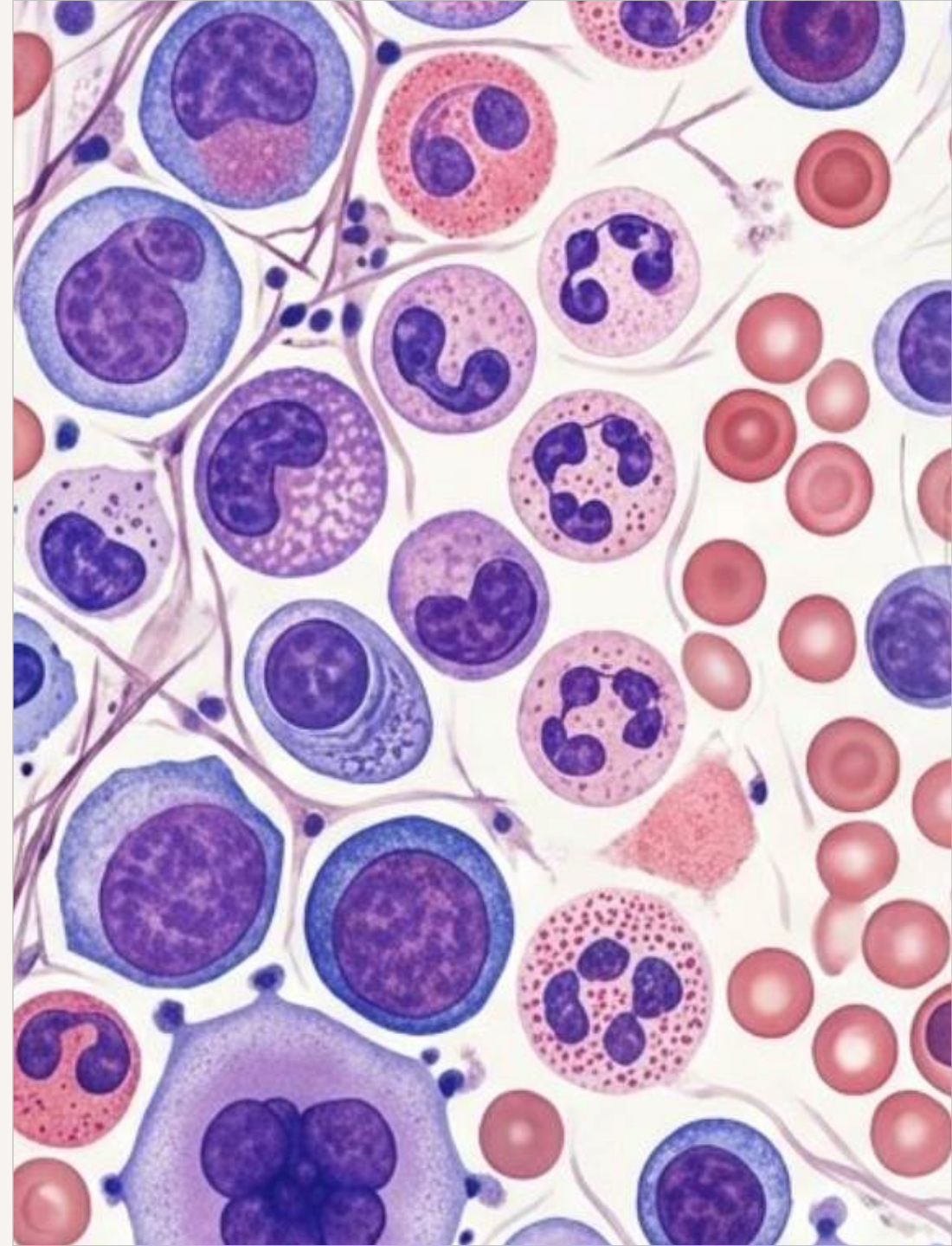
RV+
EVENTOS

O que a medula revela: o papel da patologia no diagnóstico das anemias clonais

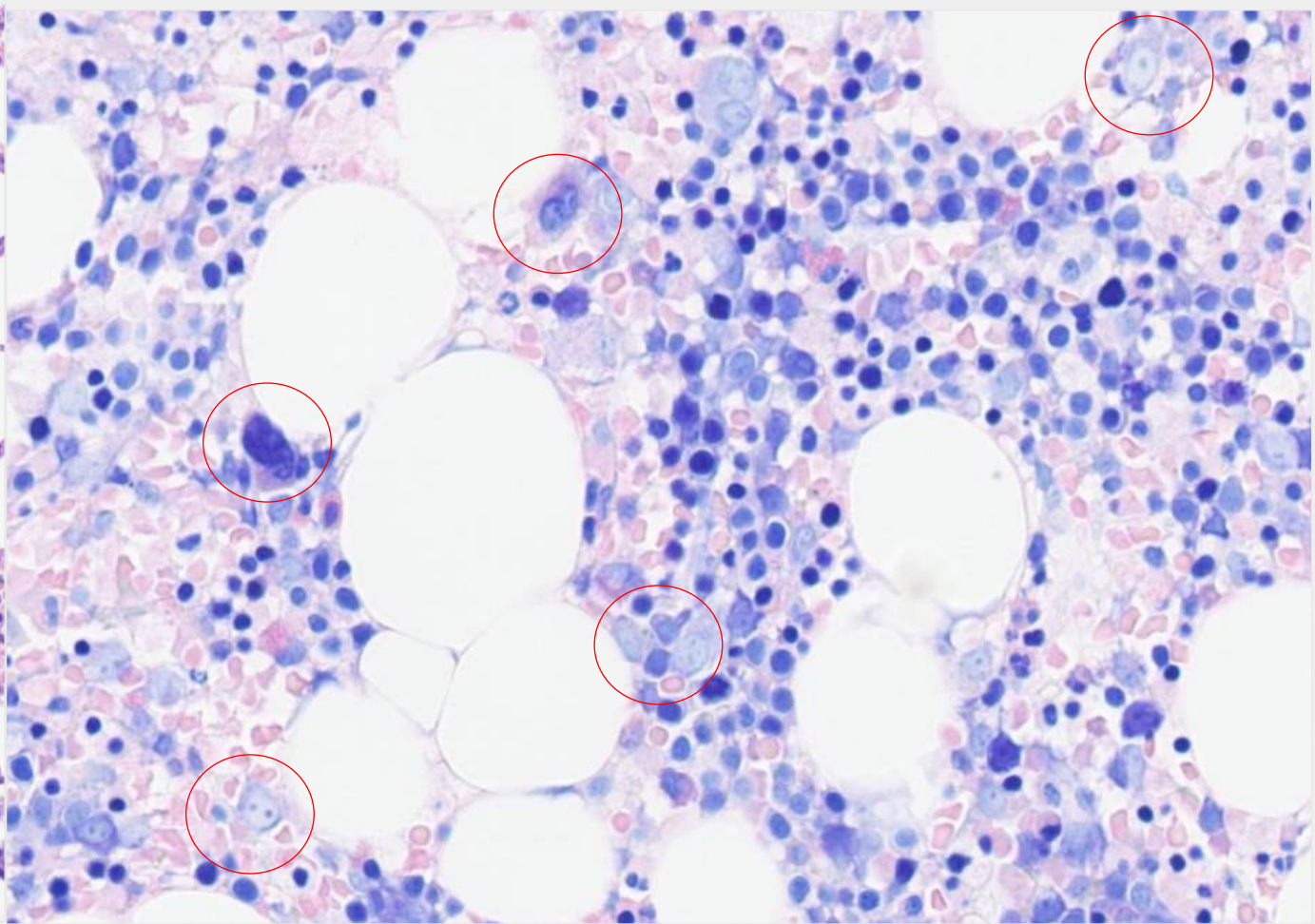
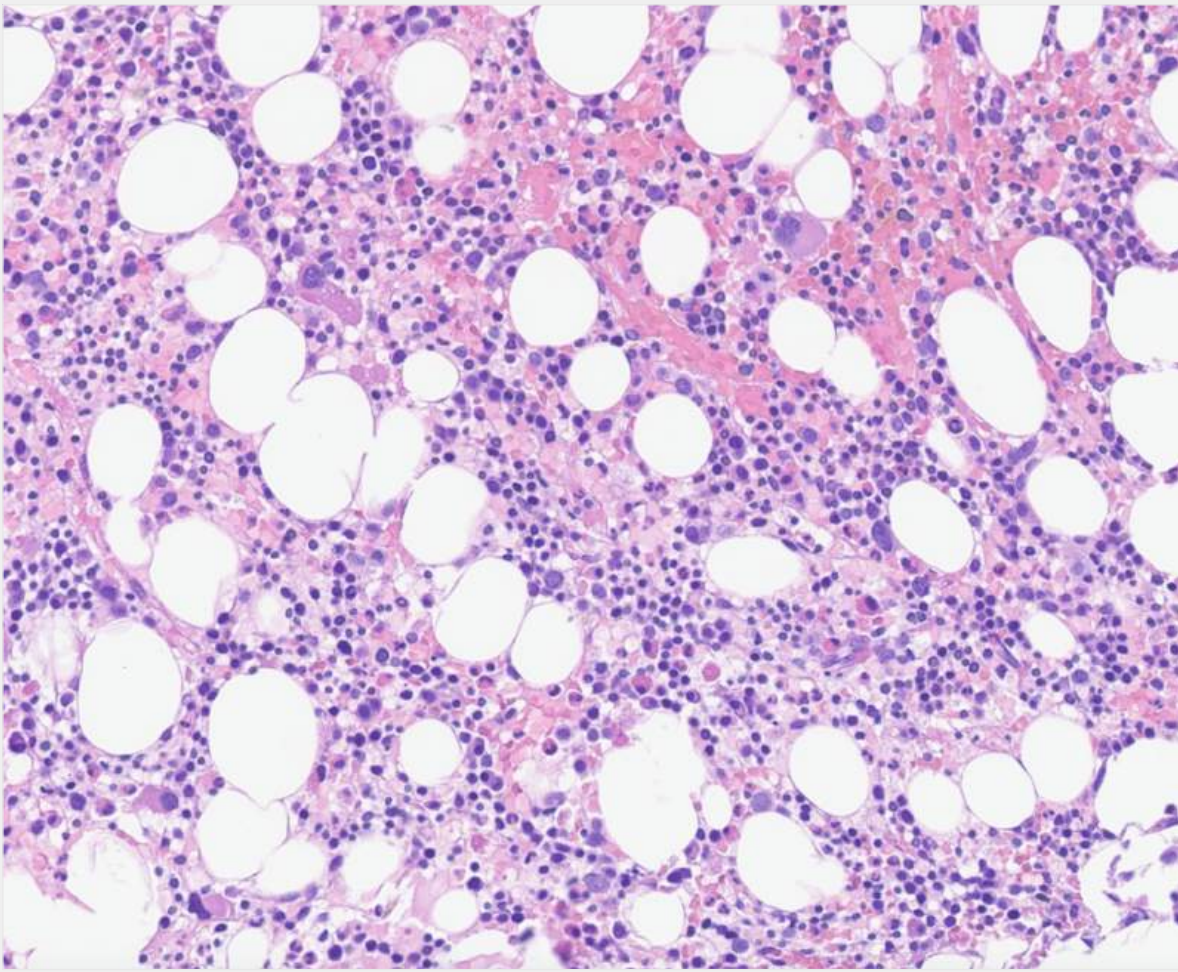
Flávia F. S. Zacchi

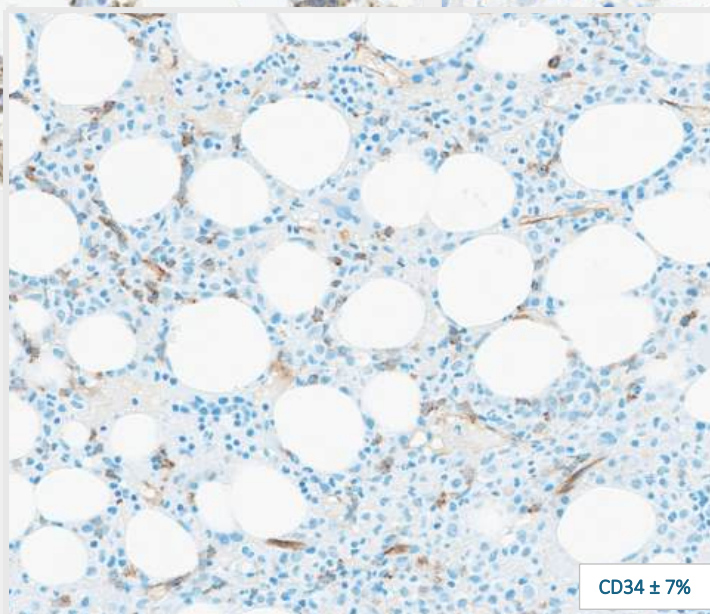
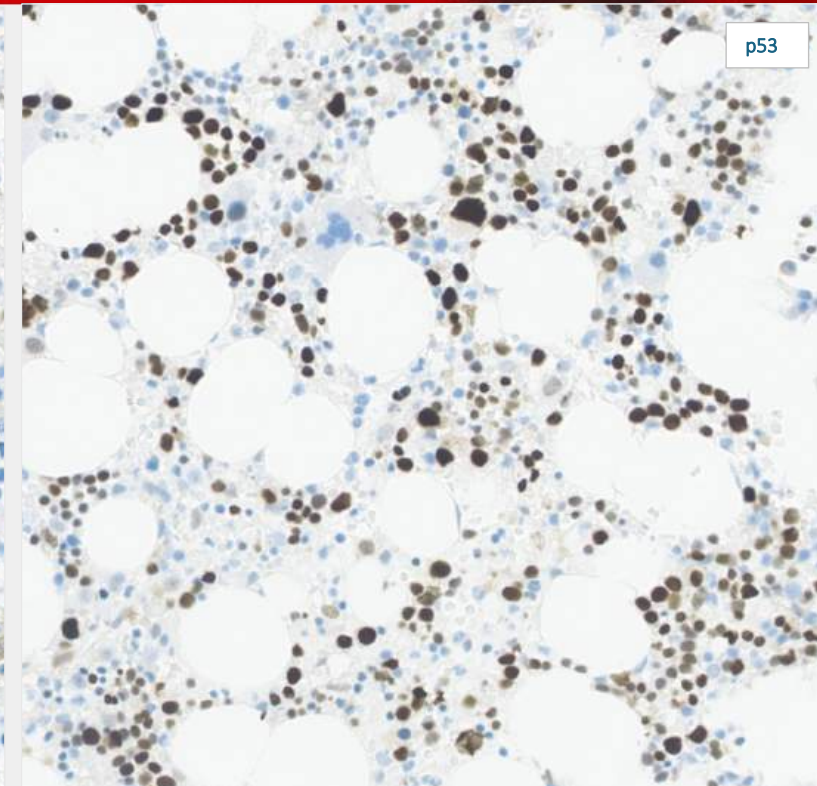
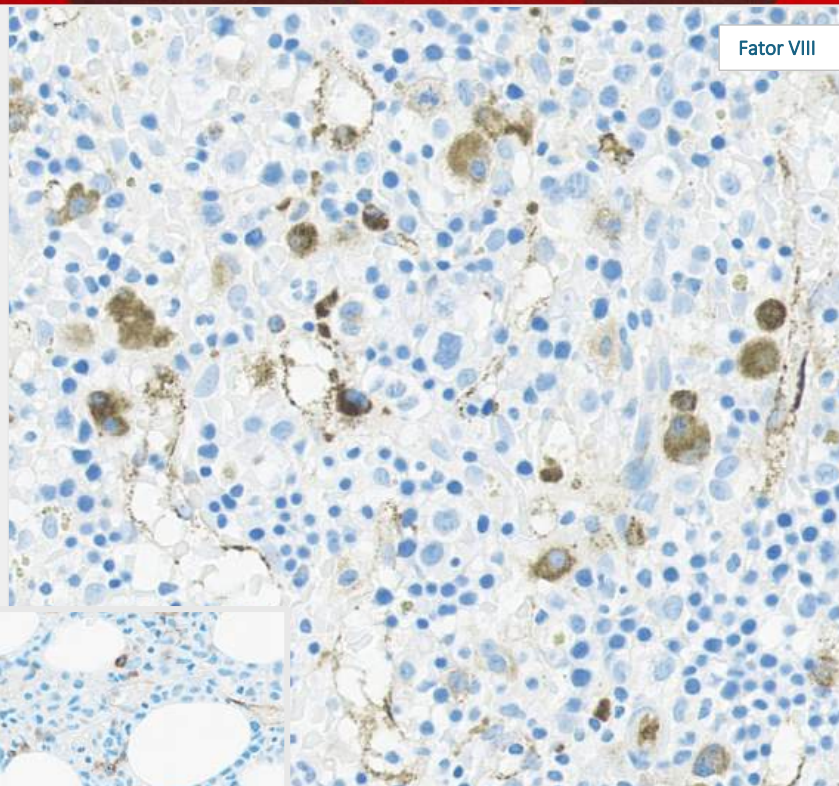
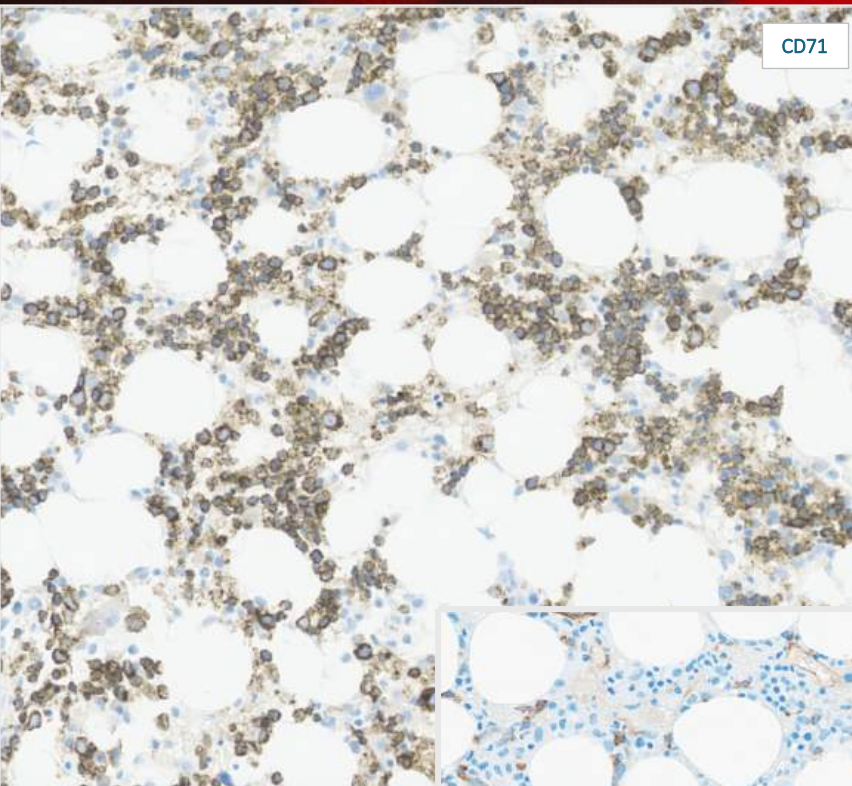
Assessora Anatomia Patológica e Hematopatologia - Grupo Fleury

flavia.zacchi@grupofleury.com.br



F, 76a, Hb 7,4 g/dL, Plaq 16 mil, 5% blastos no SP

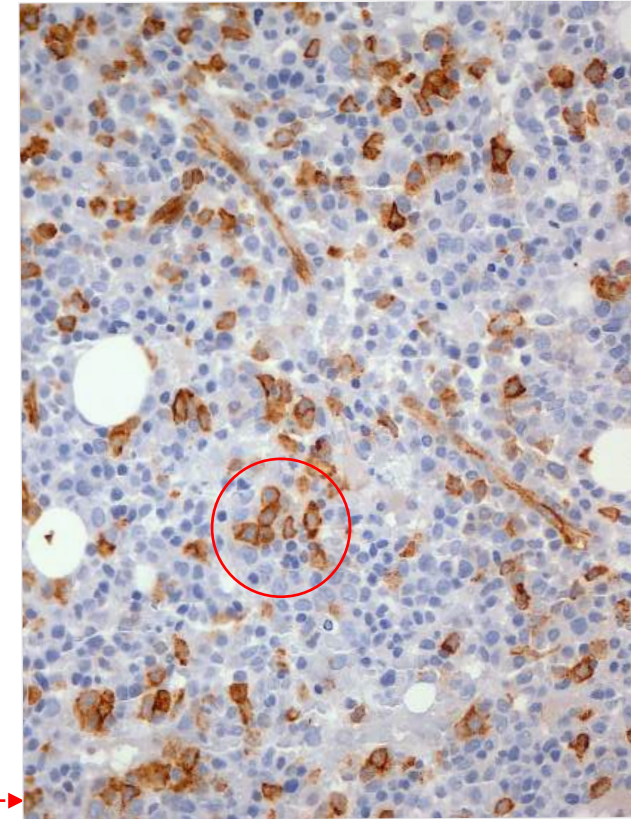




Biópsia de MO: 7% de blastos CD34 positivos e expressão da proteína p53 em 40% dos elementos nucleados. Neoplasia mielodisplásica (SMD) com aumento de blastos 1?

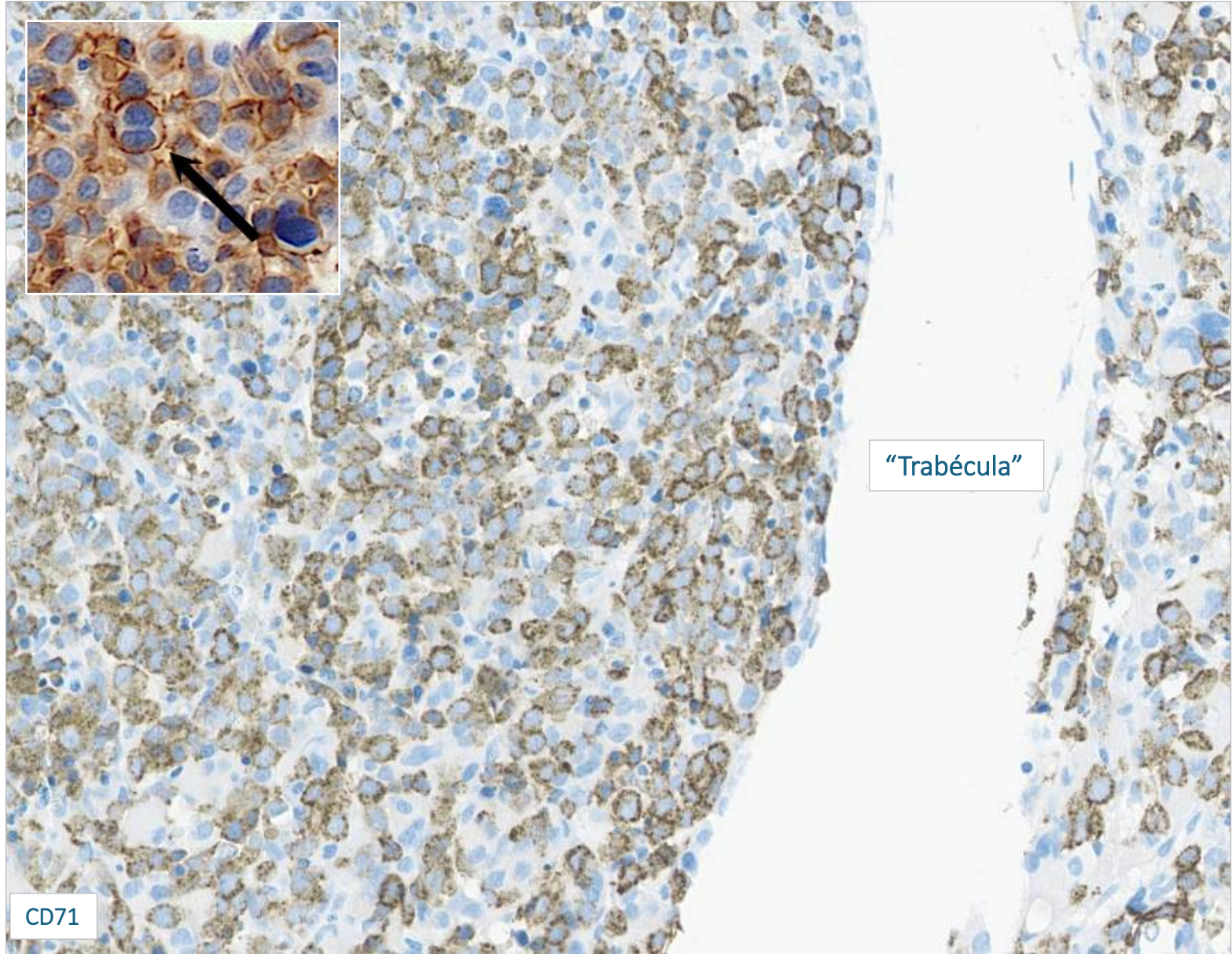
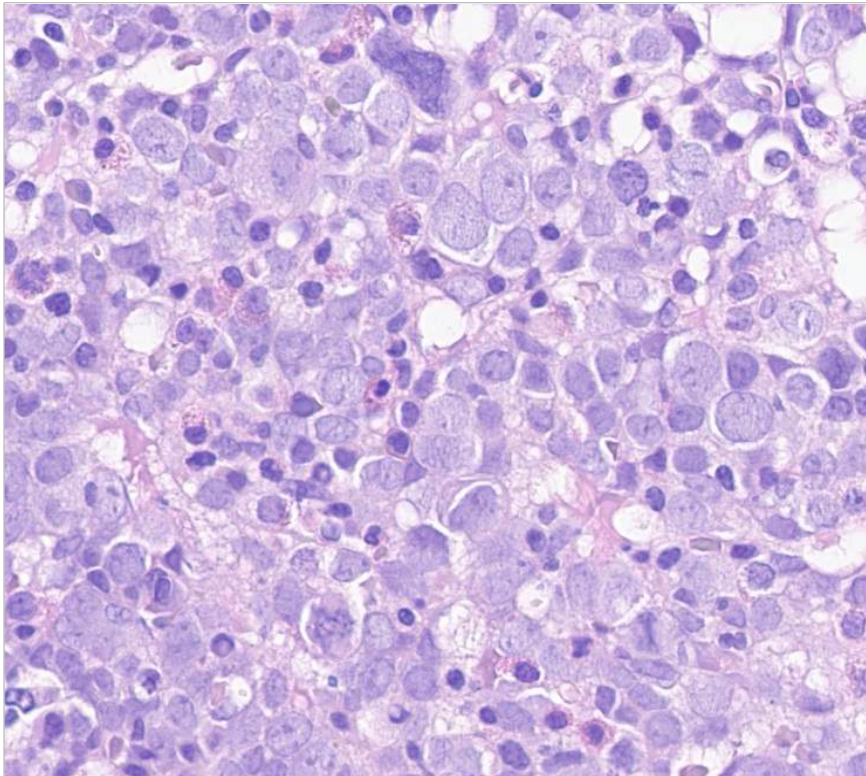
A biópsia de medula óssea nas neoplasias mielodisplásicas

- Celularidade
- Topografia e morfologia das linhagens celulares
 - Displasias
 - § 1 ou + linhagens
 - § $\geq 10\%$ para cada linhagem
- Alterações estromais (fibrose)
- SMD hipoplásica ou com fibrose
- Estudo imunoistoquímico: SEMPRE, na suspeita de SMD
 - Contagem de blastos (CD34 e CD117)
 - Imunoarquitetura de cada linhagem displásica (CD71, glicoforina A, mieloperoxidase, lisozima, Fator VIII e CD61)
 - Expressão da proteína p53: biomarcador de detecção precoce (95,5% SMD -TP53) - Patel SA, *et al.*, 2025, Cancer



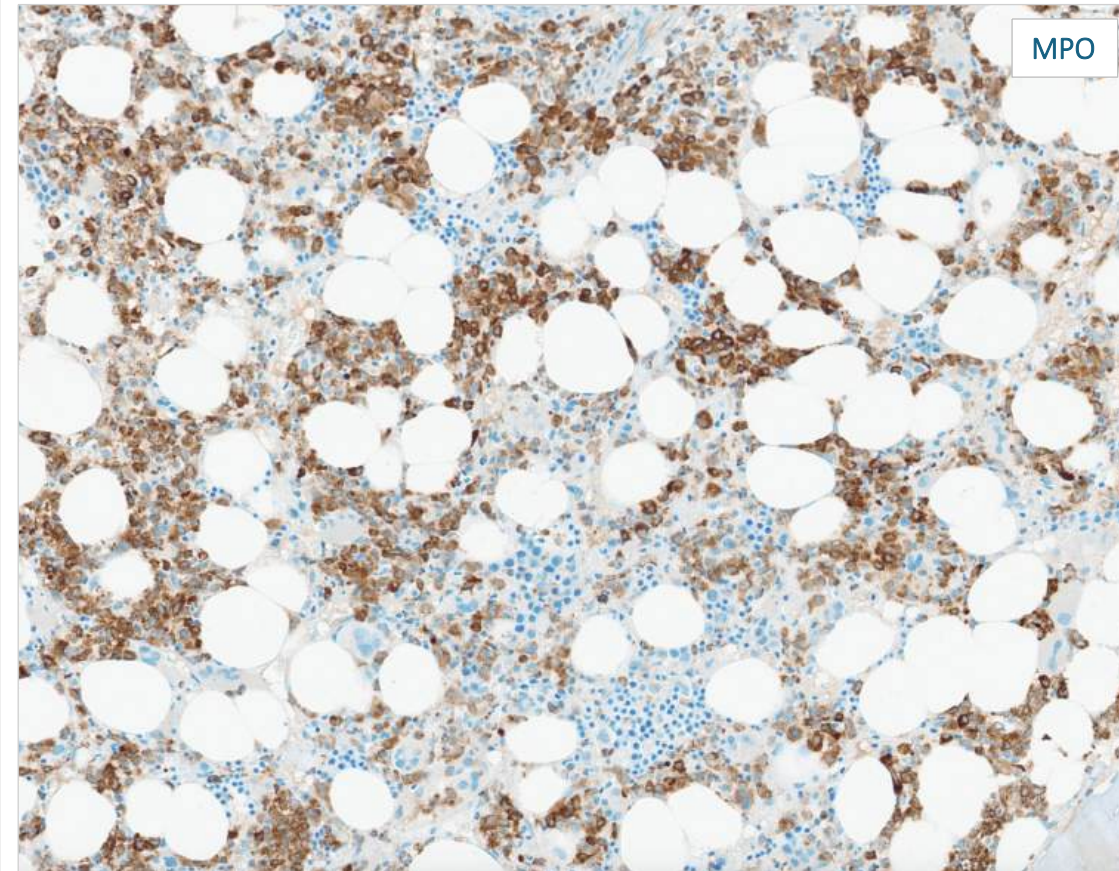
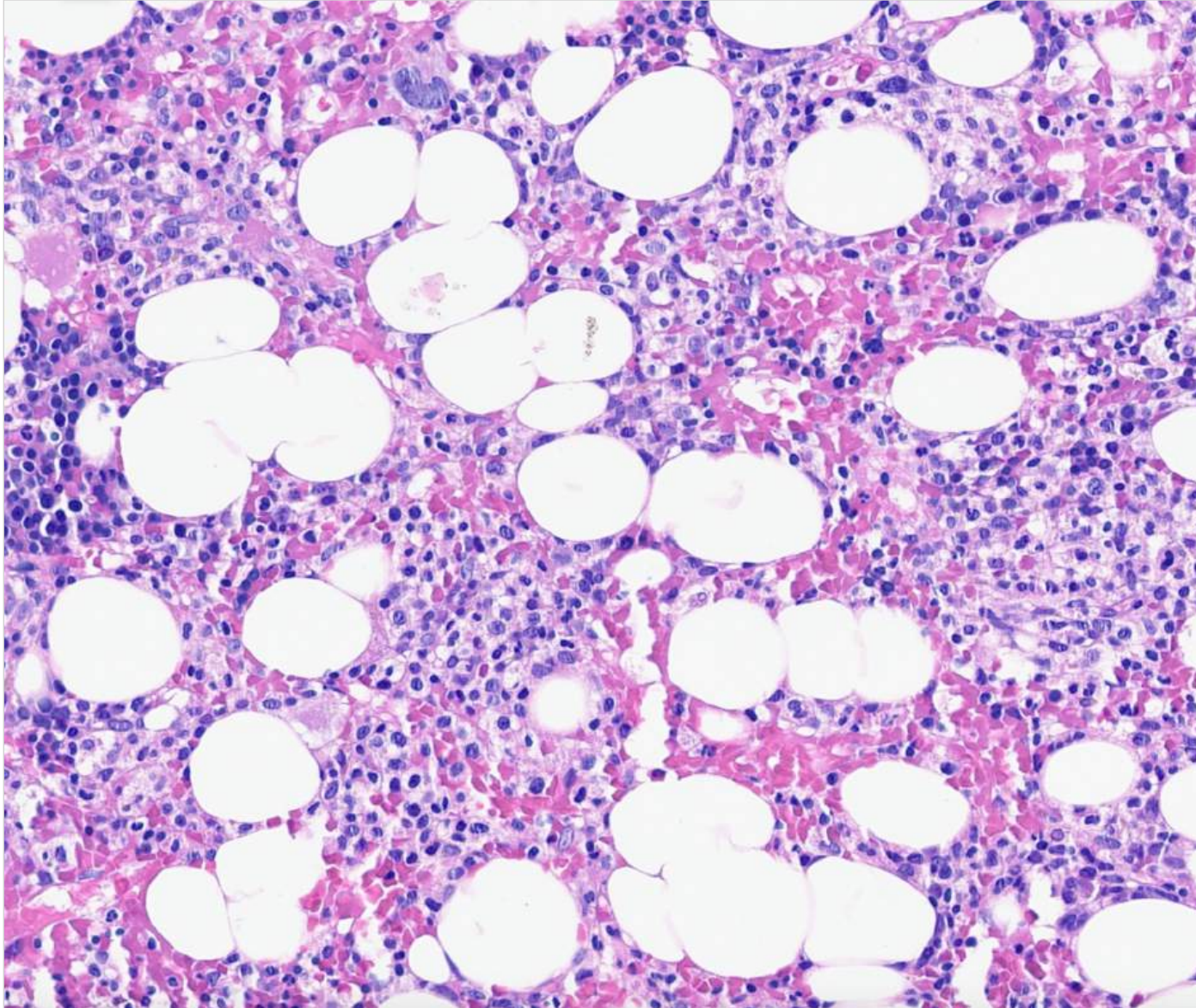
Série eritroide na SMD: distorção da topografia e alterações megaloblastoides

Diseritropose	
Nuclear	Brotamentos nucleares
	Pontes internucleares
	Multinuclearidade
	Alterações megaloblastóides
Citoplasmática	Cariorrexe
	Sideroblastos em anel
	Vacuolização
	Positividade pelo PAS



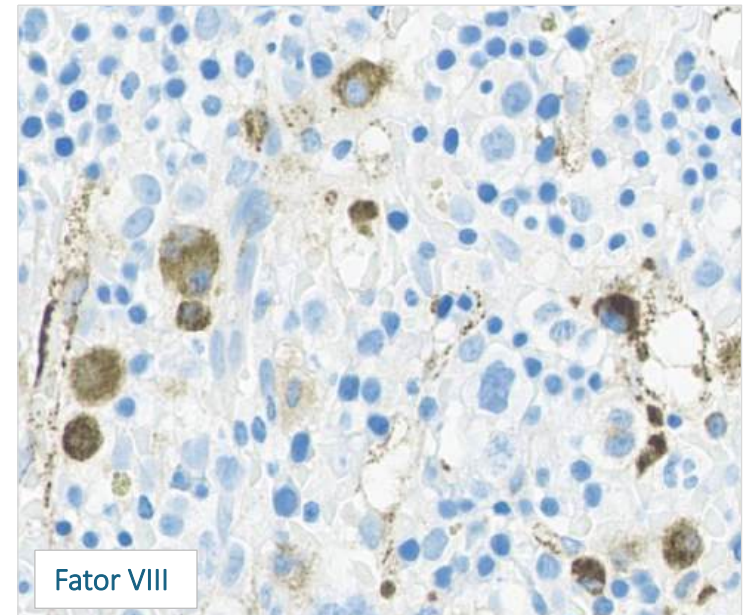
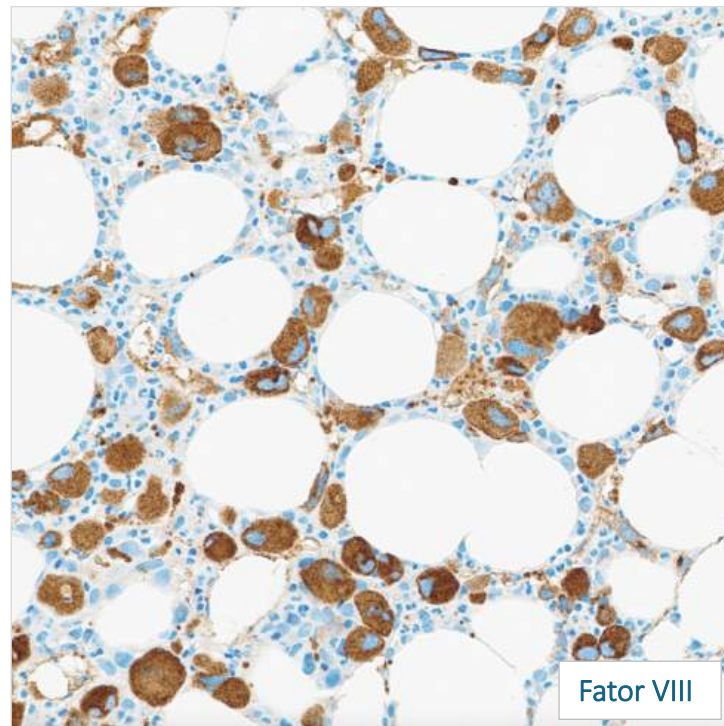
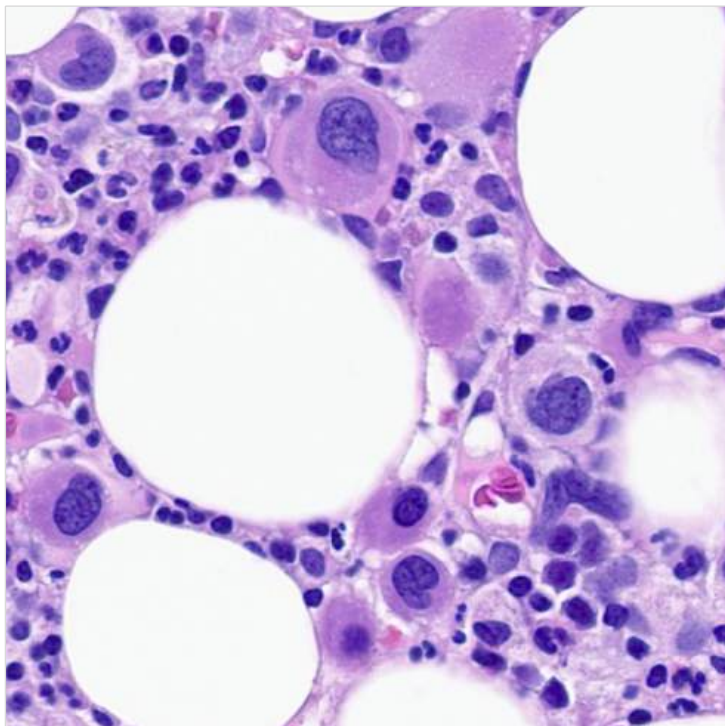
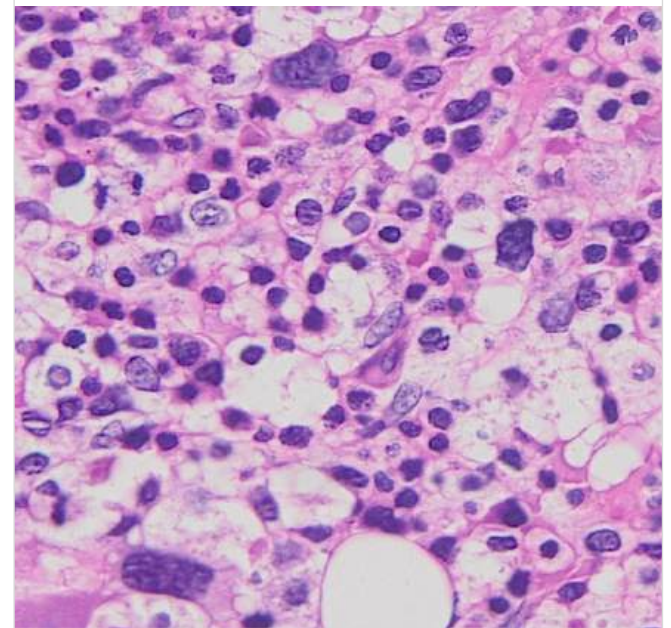
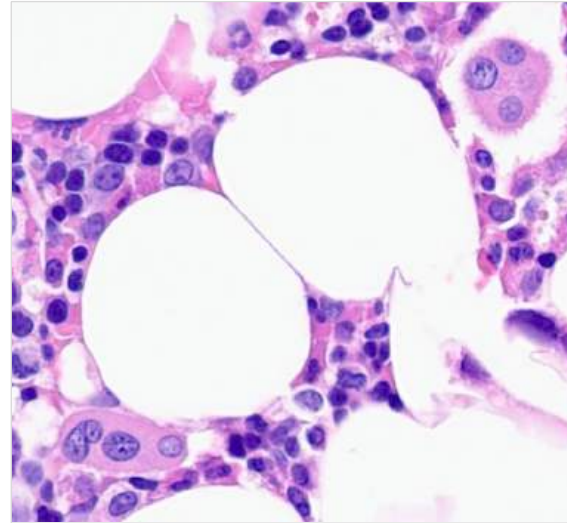
Série granulocítica na SMD: redução de formas maduras e incremento de elementos jovens centrais

Disgranulopoese		
Nuclear		Hipossegmentação (pseudo-Pelger-Huët)
		Hipersegmentação
Citoplasmática		Hipergranularidade
		Grânulos pseudo-Chédiak-Higashi
		Formas pequenas
		Bastonetes de Auer



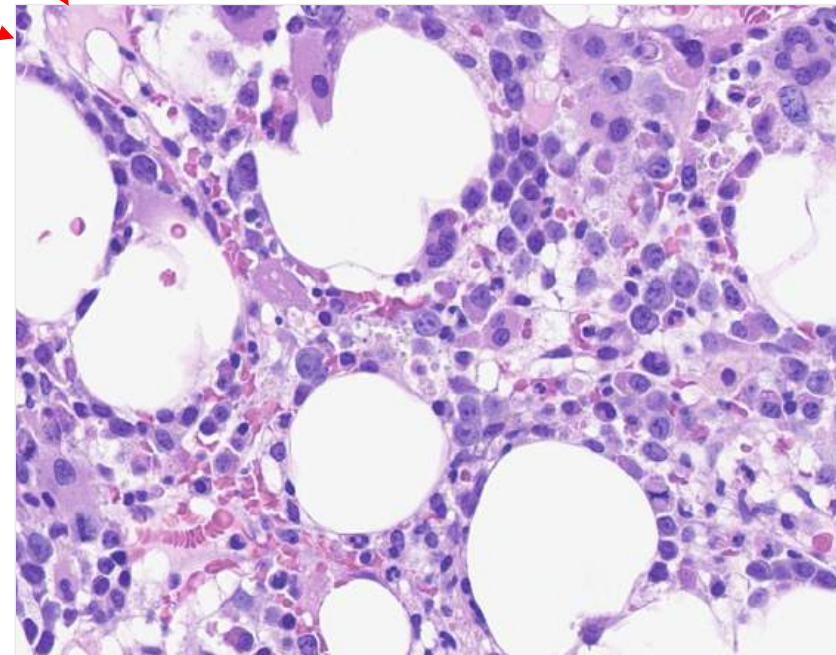
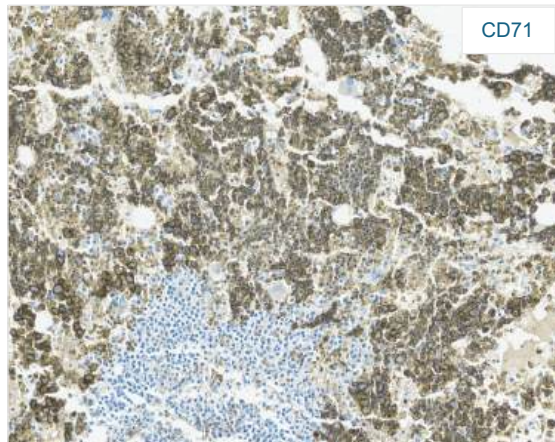
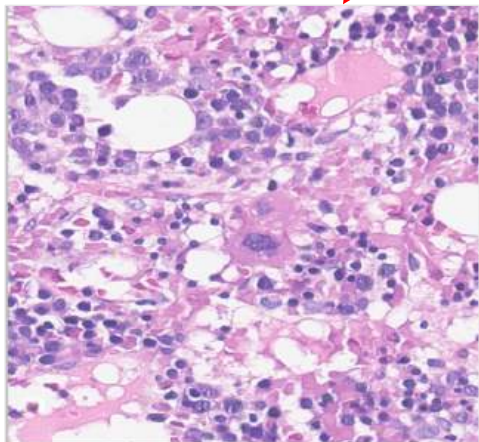
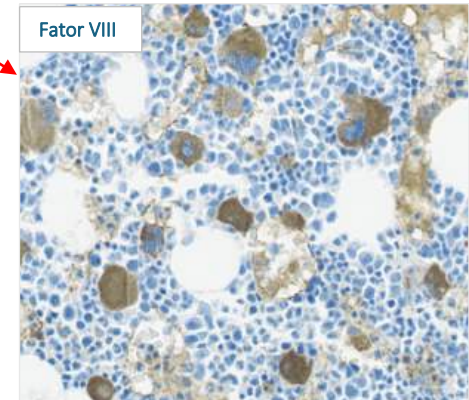
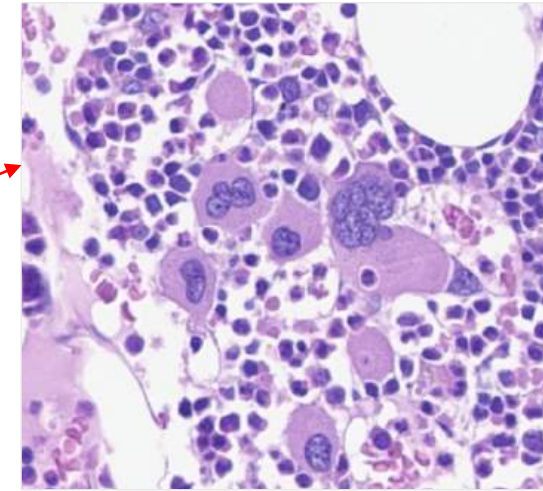
Série megacariocítica na SMD: topografia anômala e grupamentos

Dismegacariocitopese	
Nuclear	Hipolobulação Multinucleação
Citoplasmática	Micromegacariócitos



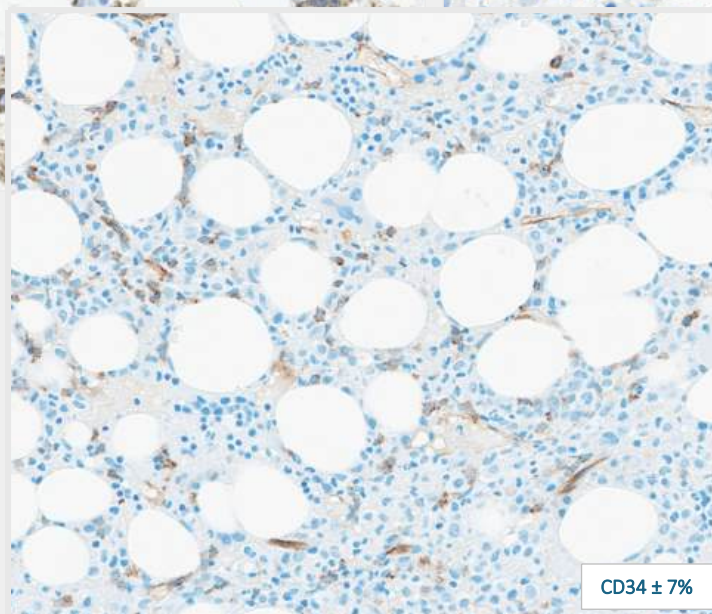
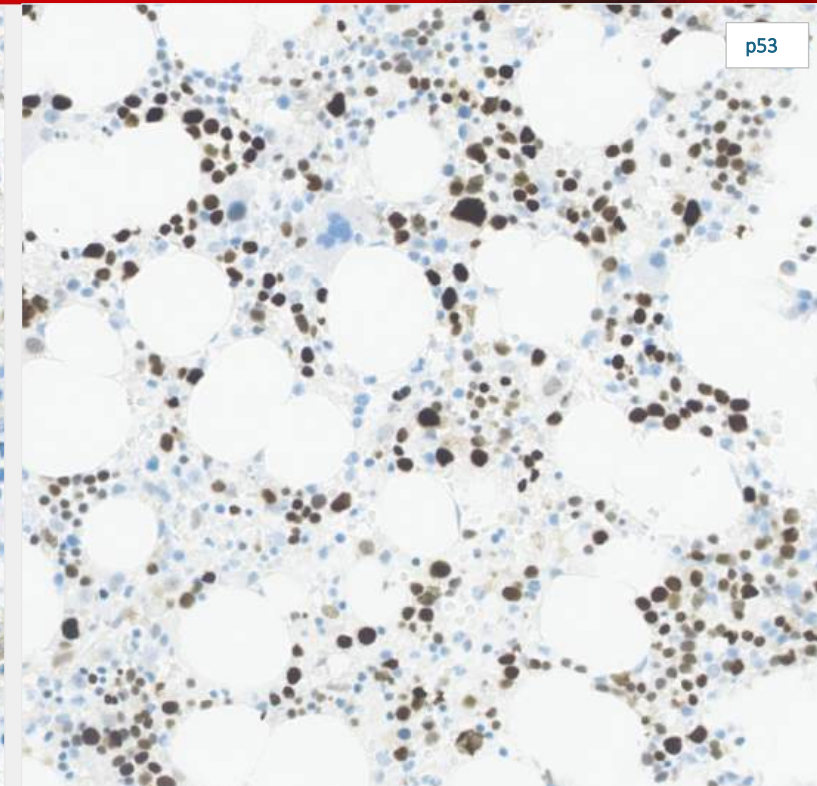
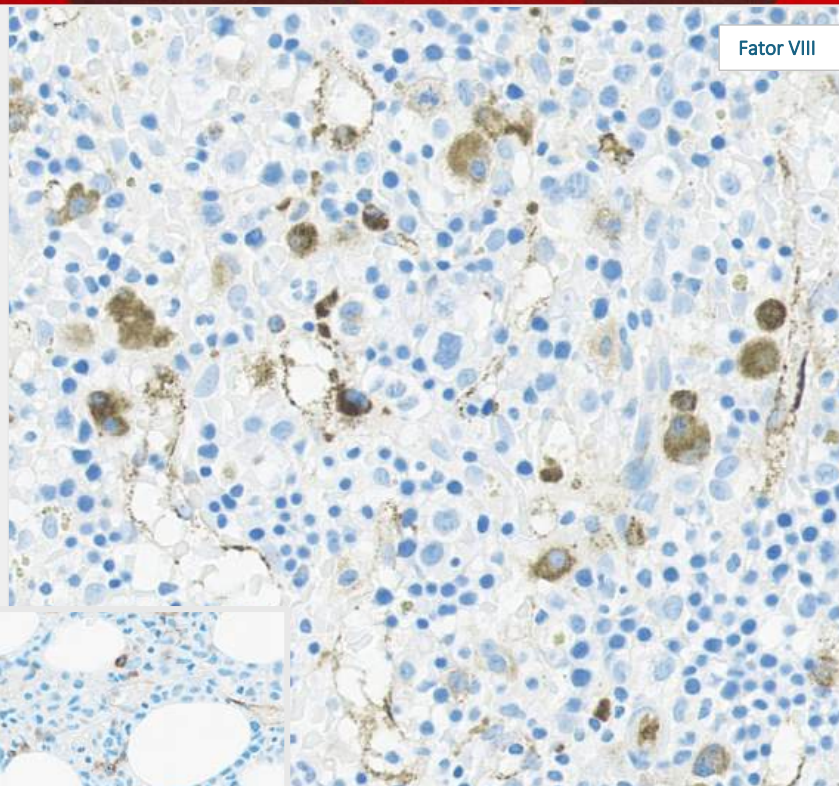
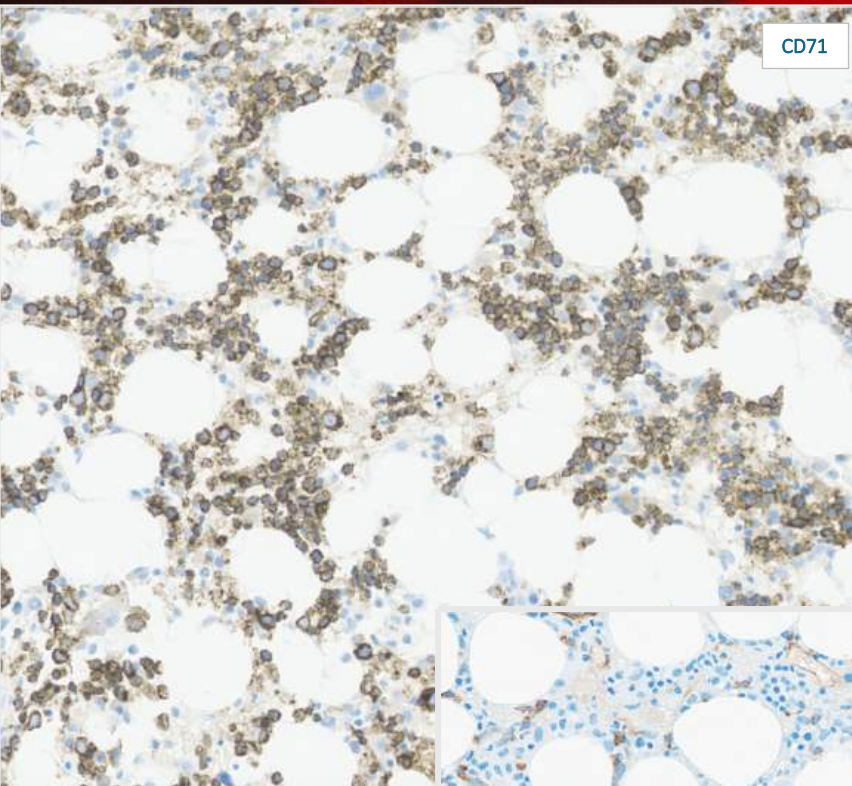
Diagnósticos diferenciais sob o ponto de vista anatomopatológico - morfologia não é patognomônica

Diseritropose	Disgranulopose	Dismegacariocitopose
Deficiências B12 e ác. fólico	Deficiências B12 e ác. fólico	
Uso de medicamentos (MTX)	Uso de medicamentos (G-CSF)	
Tratamento com EPO		Tratamento com TPO
Doenças autoimunes (AHAI)		Doenças autoimunes (PTI)
Infecções virais (parvo, HIV)	Infecções virais (parvo, HIV)	Infecções virais (HIV)
		Pós TMO
Anemia aplástica/HPN		



M, 25a, pancitopenia (HD: LMA?)

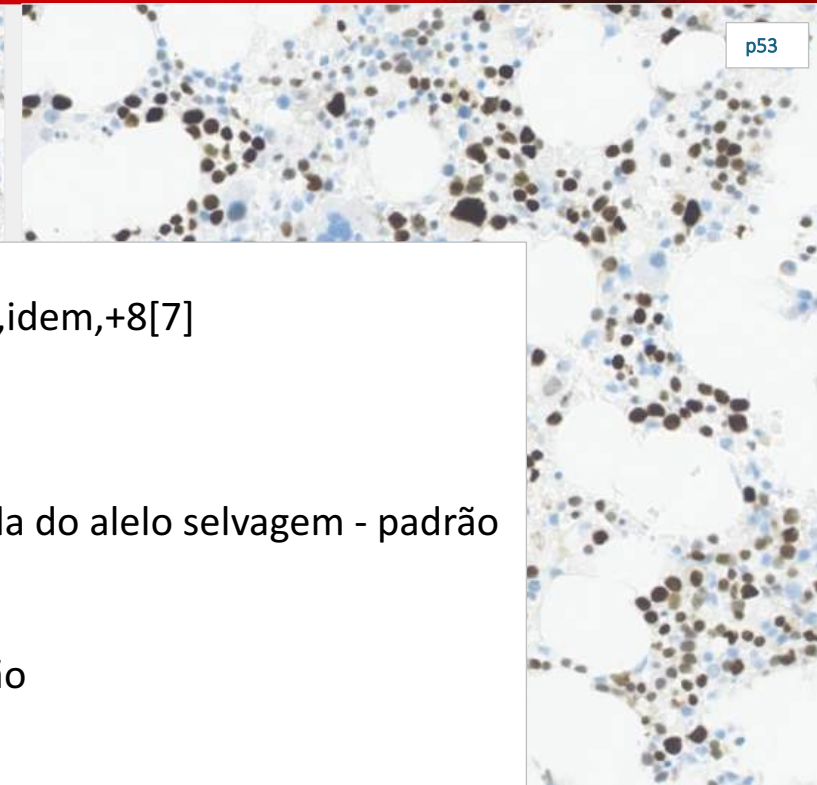
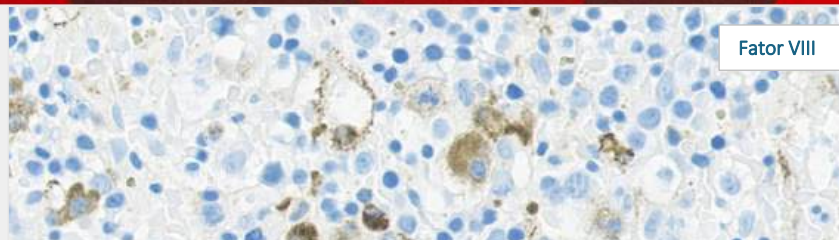
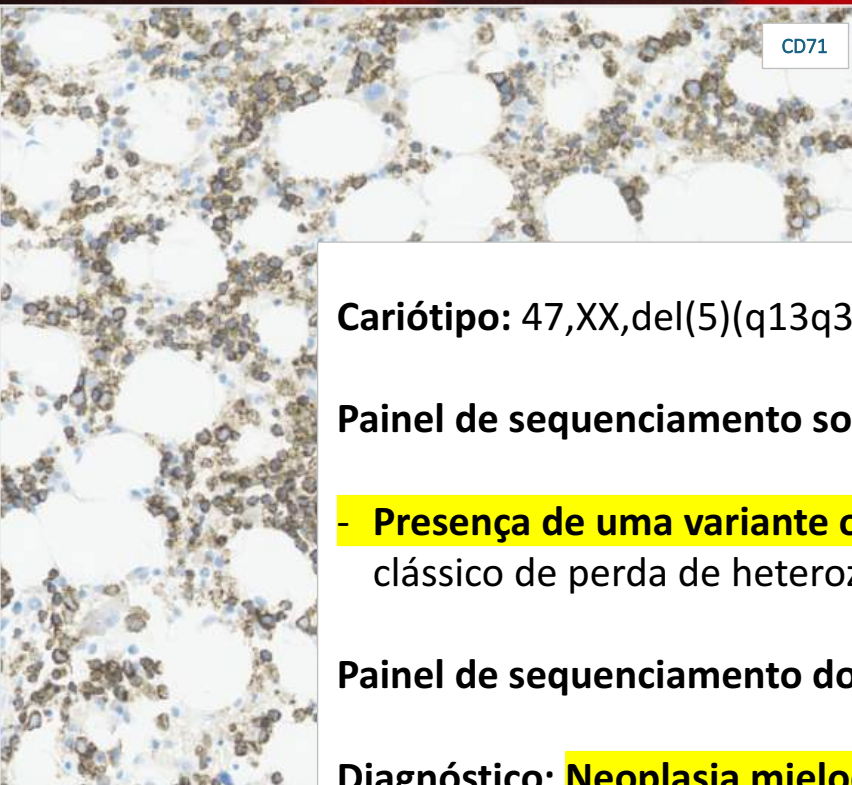
- MO hipercelular (95%), cariótipo normal
- **Presença de clone HPN** em hemácias (29,3%), neutrófilos (99%) e monócitos (98%)



Biópsia de MO: 7% de blastos CD34 positivos e expressão da proteína p53 em 40% dos elementos nucleados.

Mielograma: diseritropoese e dismegacariocitopoese moderadas com 39% de sideroblastos em anel, disgranulopoese discreta e 4,8% de blastos

Citometria de fluxo: 4,5% de blastos e dispoese granulocítica e eritrocítica



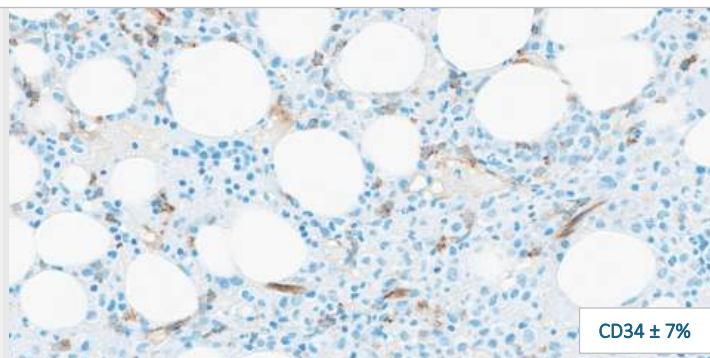
Cariótipo: 47,XX,del(5)(q13q33),r(7),del(11)(q13q23),-12,+mar1,+mar2[13] / 48,idem,+8[7]

Painel de sequenciamento somático:

- **Presença de uma variante oncogênica no gene *TP53*** (VAF 83% = indica a perda do alelo selvagem - padrão clássico de perda de heterozigiosidade (LOH) = inativação bialélica do *TP53*)

Painel de sequenciamento do *TP53* em linhagem germinativa: afastada mutação

Diagnóstico: **Neoplasia mielodisplásica com a inativação bialélica do *TP53***



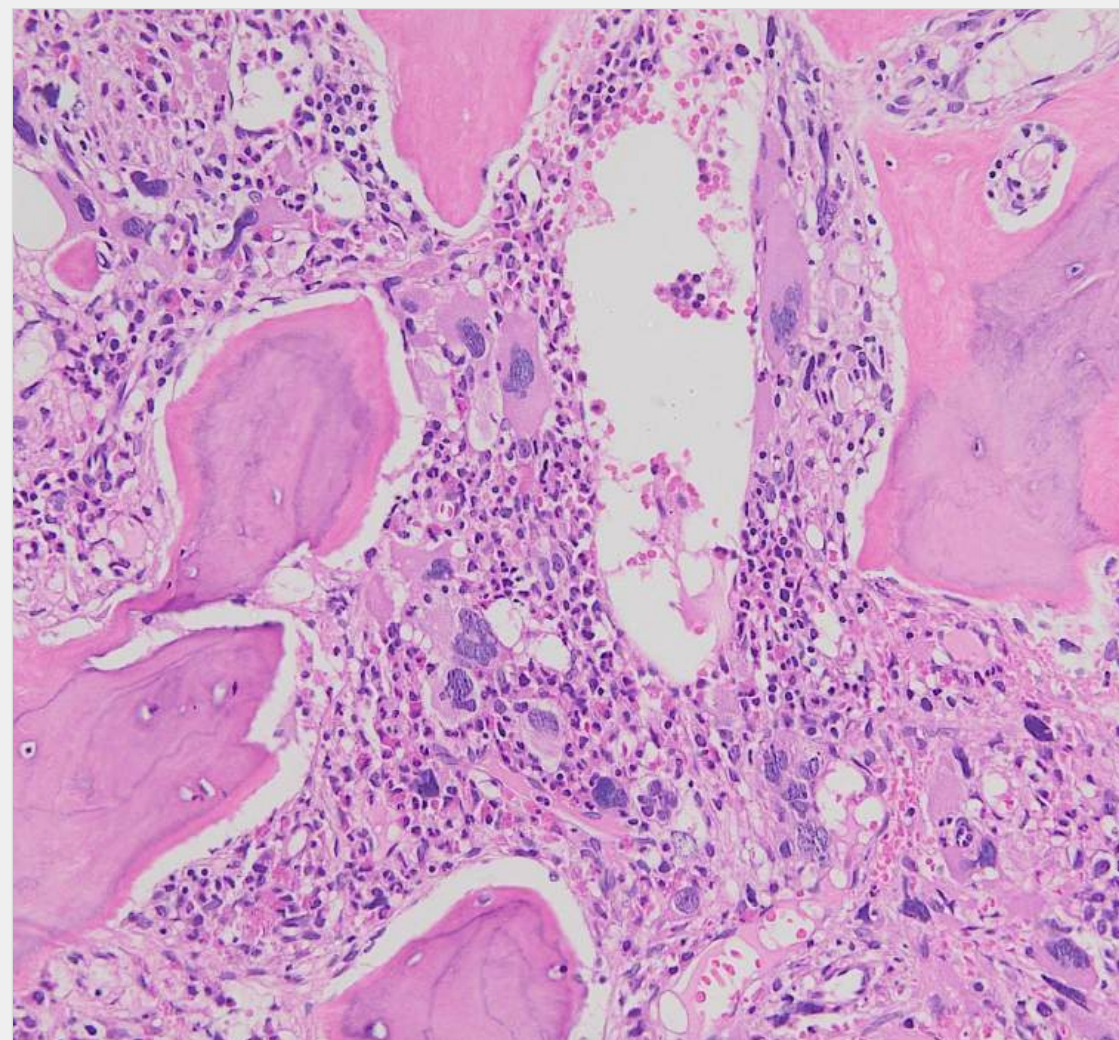
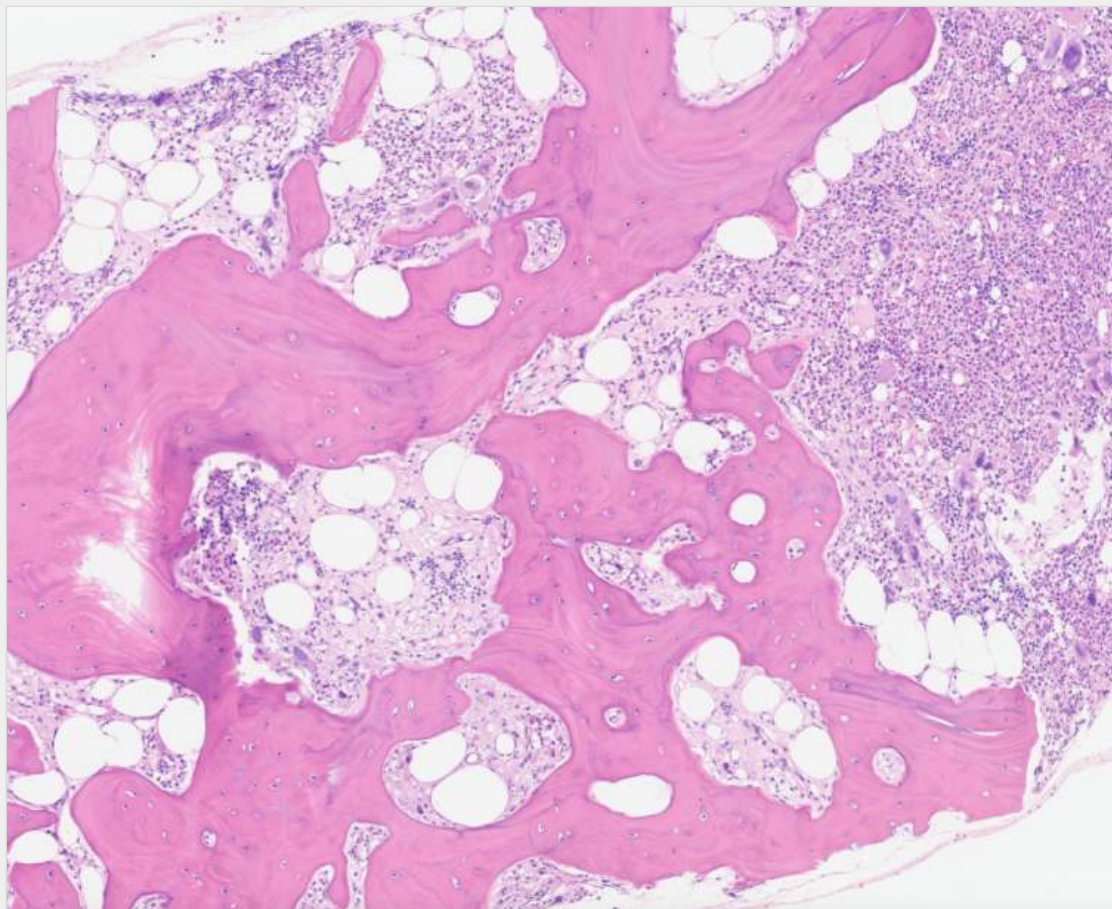
Biópsia de MO: 7% de blastos CD34 positivos e expressão da proteína p53 em 40% dos elementos nucleados

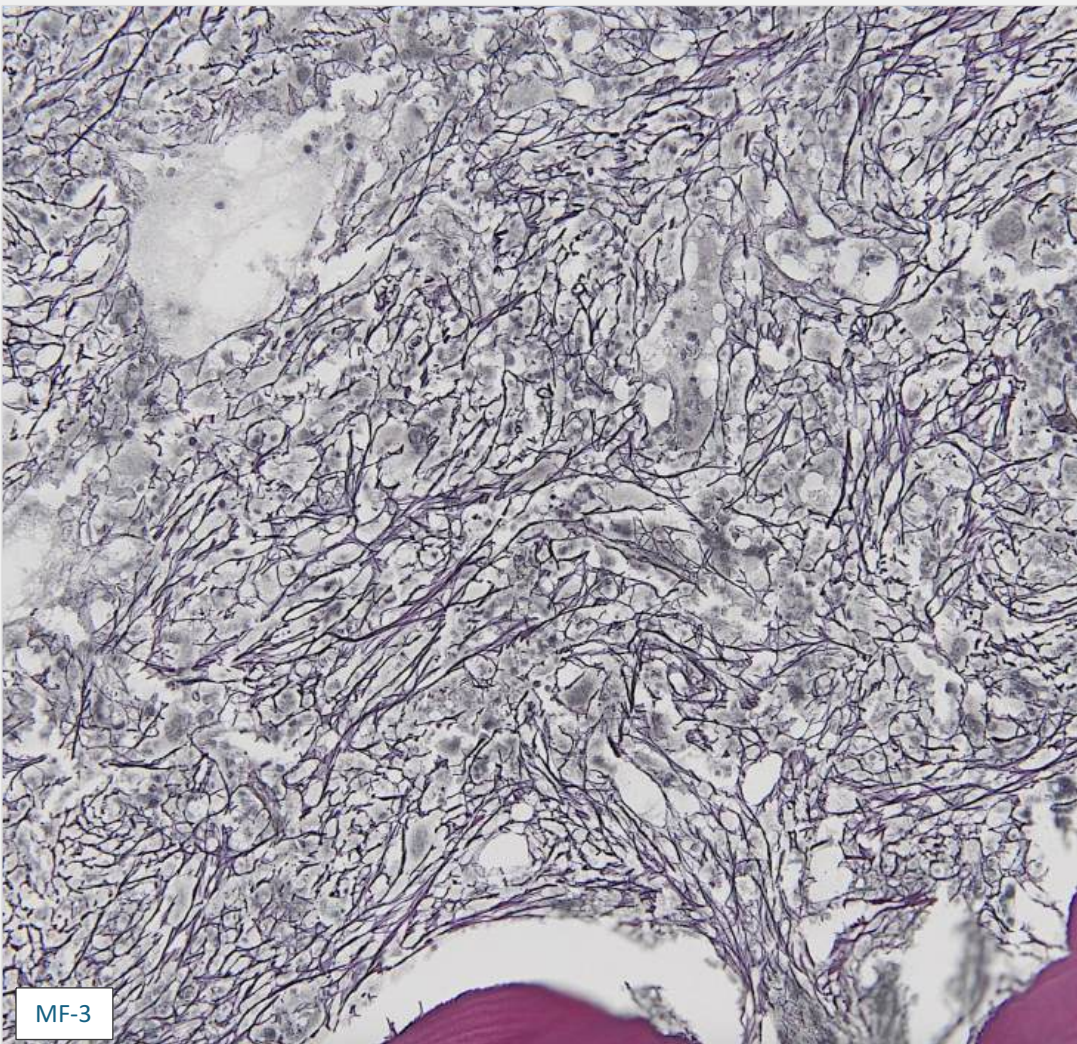
Mielograma: diseritropoese e dismegacariocitopoese moderadas com 39% de sideroblastos em anel, disgranulopoese discreta e 4,8% de blastos

Citometria de fluxo: 4,5% de blastos e dispoese granulocítica e eritrocítica

F, 62 anos, em acompanhamento por "MF" há 1 ano em uso de eritropoetina, Hb 9,5g/dL, com poiquilocitose, numerosos dacriócitos e 3% de eritroblastos, leucócitos 7.930 mil e plaquetas de 155 mil

Mielograma hemodiluído





Biópsia de medula óssea: Compatível com neoplasia mieloproliferativa com caracteres de mielofibrose primária em fase fibrótica (MF-3)

Mielofibrose primária

Fase pré-fibrótica

Critérios principais (obrigatórios)

- Proliferação e atipia megacariocítica, sem fibrose reticulínica grau > 1, acompanhada de aumento da celularidade da medula óssea ajustada à idade, proliferação granulocítica e (frequentemente) diminuição da eritropoiese
- Exclusão de outras neoplasias (LMC, TE, PV, SMD ou outras neoplasias mieloides)
- Presença de mutação *JAK2*, *CALR* ou *MPL* ou presença de outro marcador clonal (ex: *ASXL1*, *EZH2*, *TET2*, *IDH1/IDH2*, *SRSF2*, *SF3B1*) ou ausência de fibrose reacional (infecção, doença autoimune, etc)

Critérios secundários (pelo menos 1)

- **Anemia** não atribuída a comorbidade concomitante
- Leucocitose $\geq 11 \times 10^9/L$
- Esplenomegalia (cl clinicamente e/ou por exames de imagem)
- Nível de LDH acima do limite superior

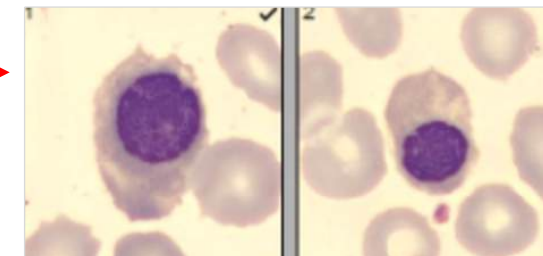
Fase fibrótica

Critérios principais (obrigatórios)

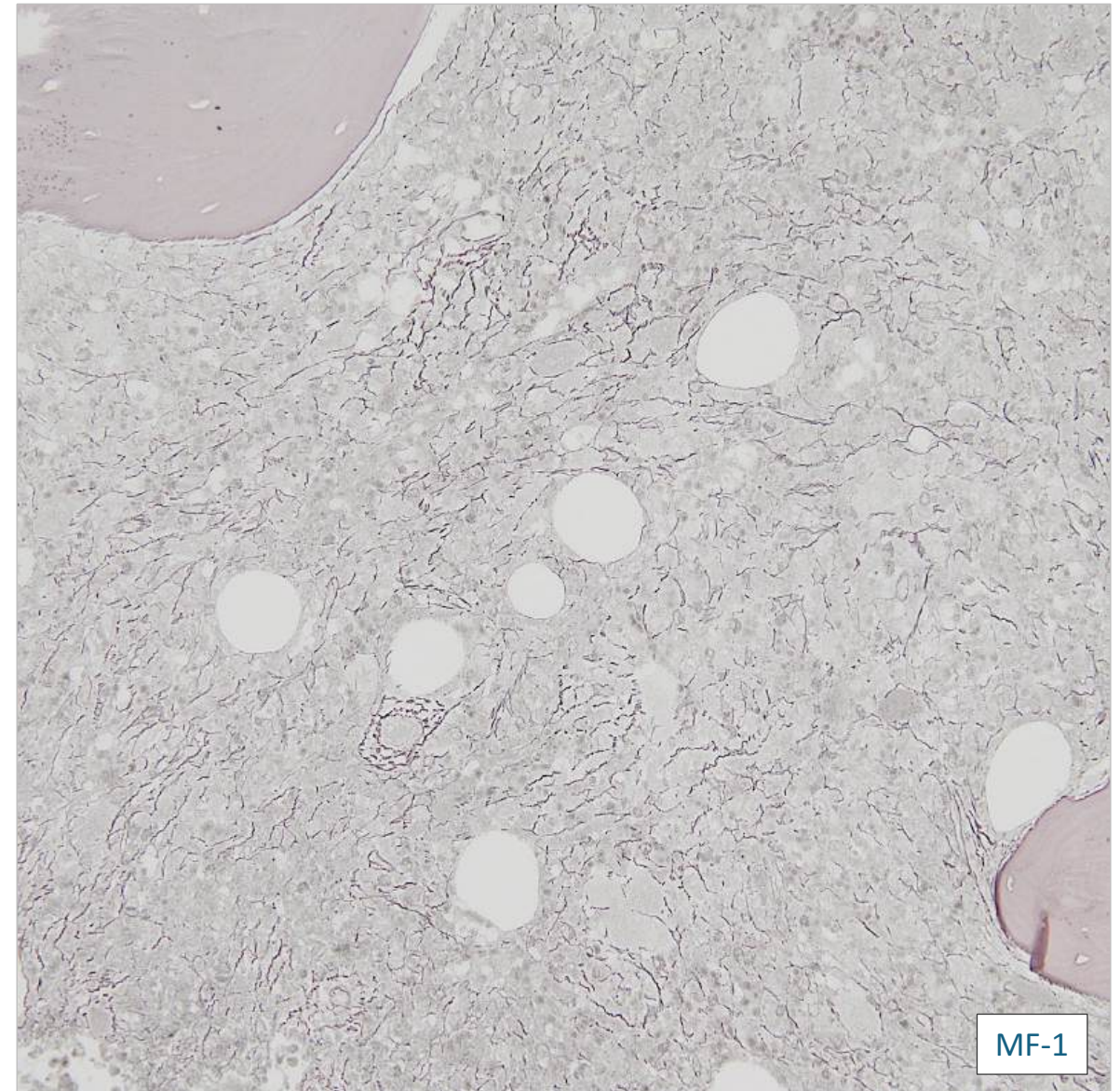
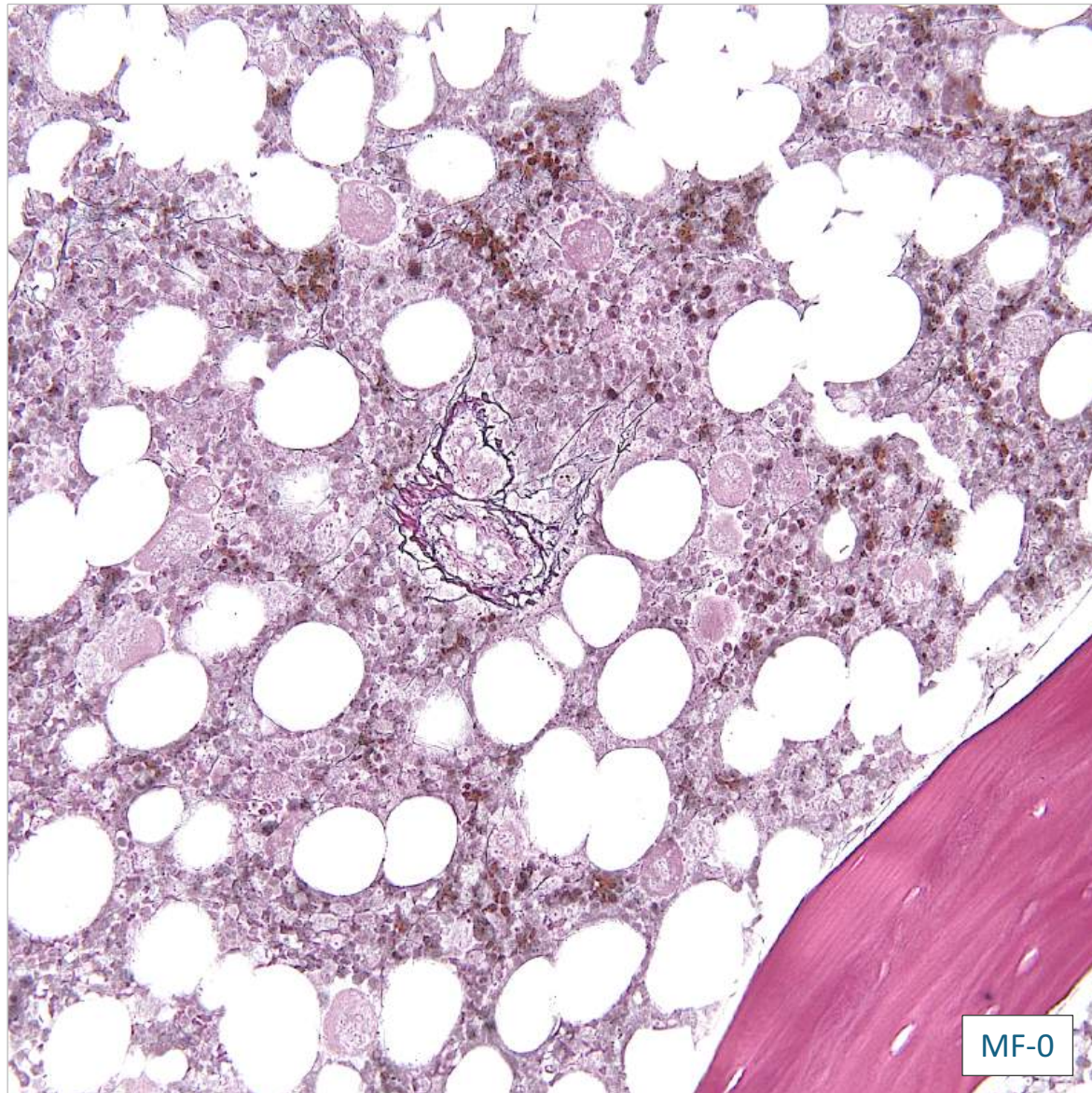
- Proliferação e atipia megacariocítica, acompanhada de fibrose reticulínica e/ou colagênica grau 2 ou 3
- Exclusão de outras neoplasias (LMC, TE, PV, SMD ou outras neoplasias mieloides)
- Presença de mutação *JAK2*, *CALR* ou *MPL* ou presença de outro marcador clonal (ex: *ASXL1*, *EZH2*, *TET2*, *IDH1/IDH2*, *SRSF2*, *SF3B1*) ou ausência de fibrose reacional (infecção, doença autoimune, etc)

Critérios secundários (pelo menos 1)

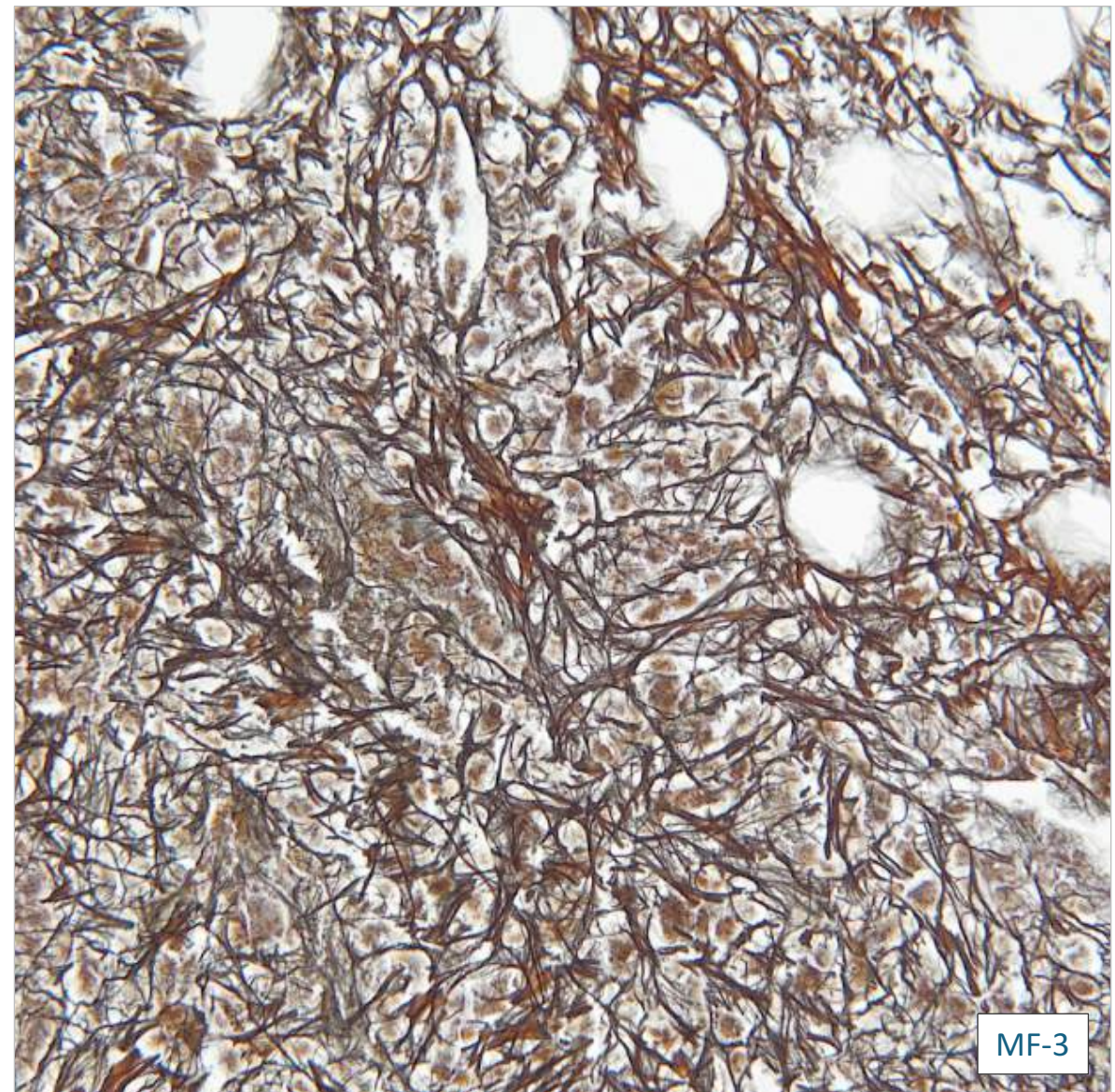
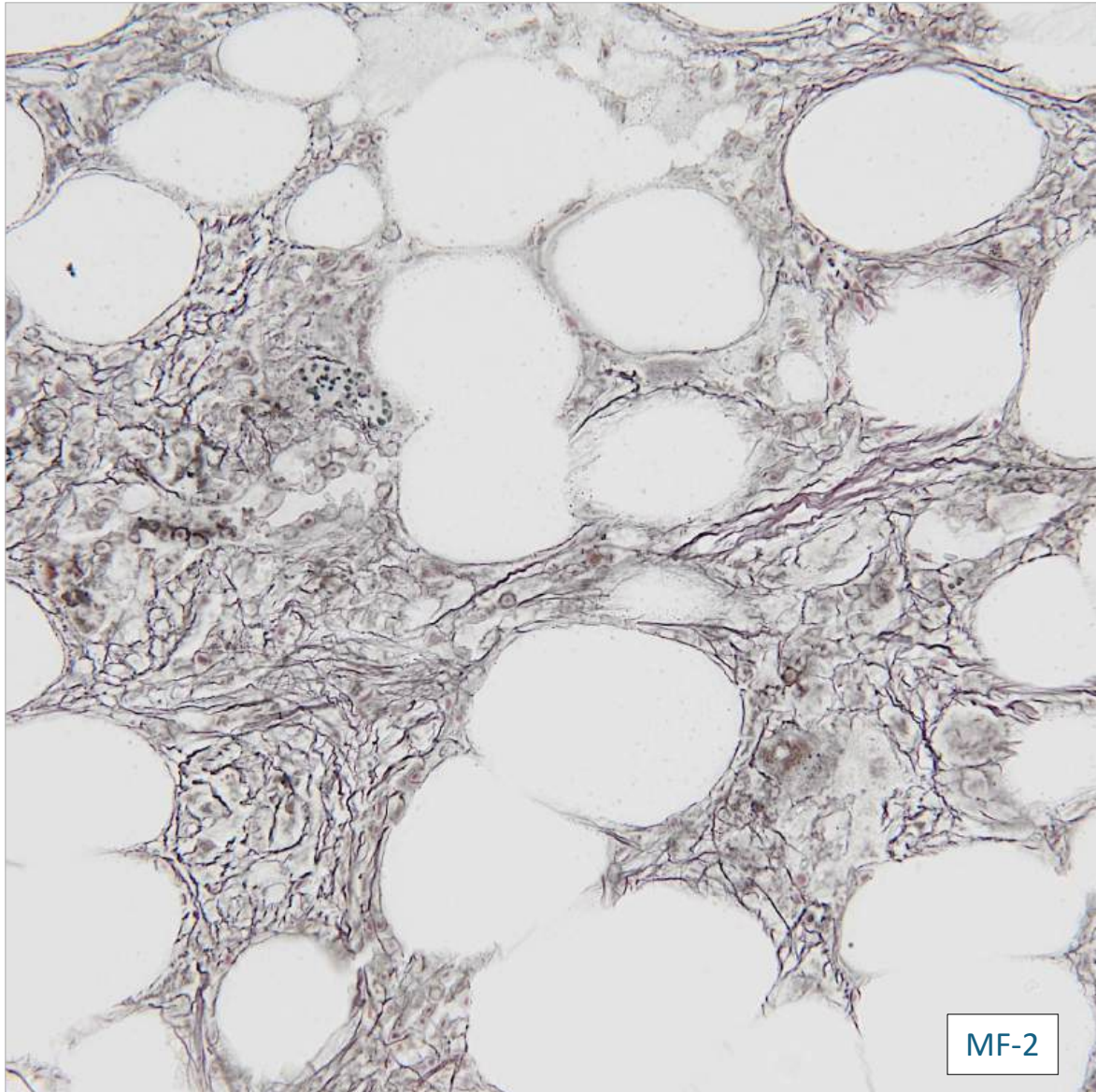
- **Anemia** não atribuída a comorbidade concomitante
- Leucocitose $\geq 11 \times 10^9/L$.
- Esplenomegalia (cl clinicamente e/ou por exames de imagem)
- Nível de LDH acima do limite superior
- **Leucoeritroblastose** →



Mielofibrose primária - graduação da fibrose pela técnica de impregnação pela Prata (manual)



Mielofibrose primária - graduação da fibrose pela técnica de impregnação pela Prata (manual)



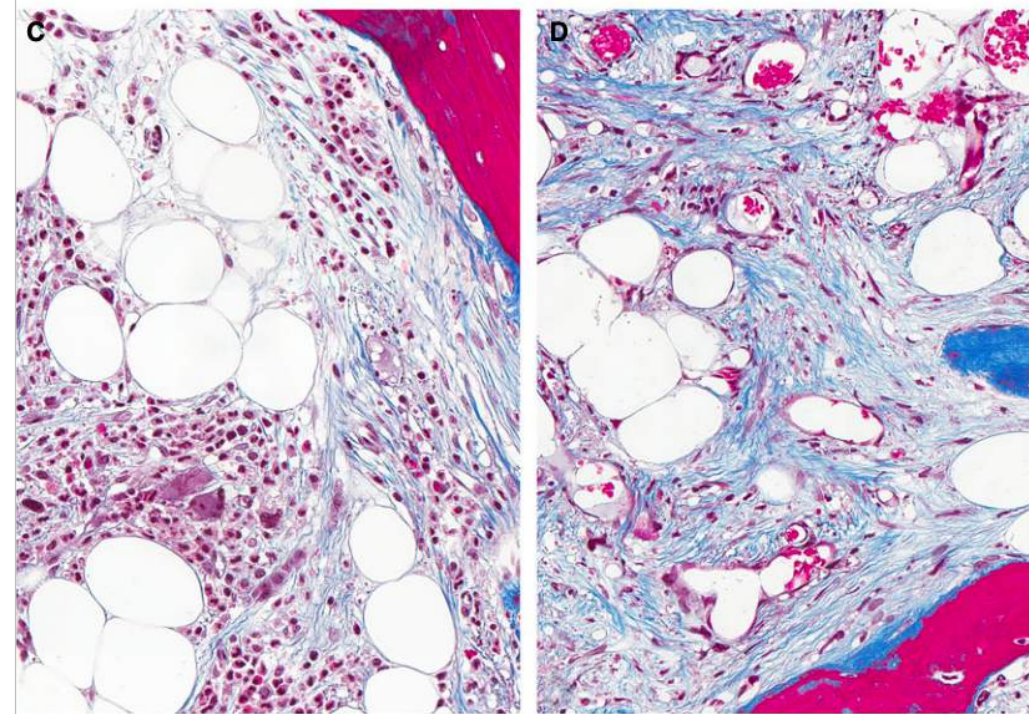
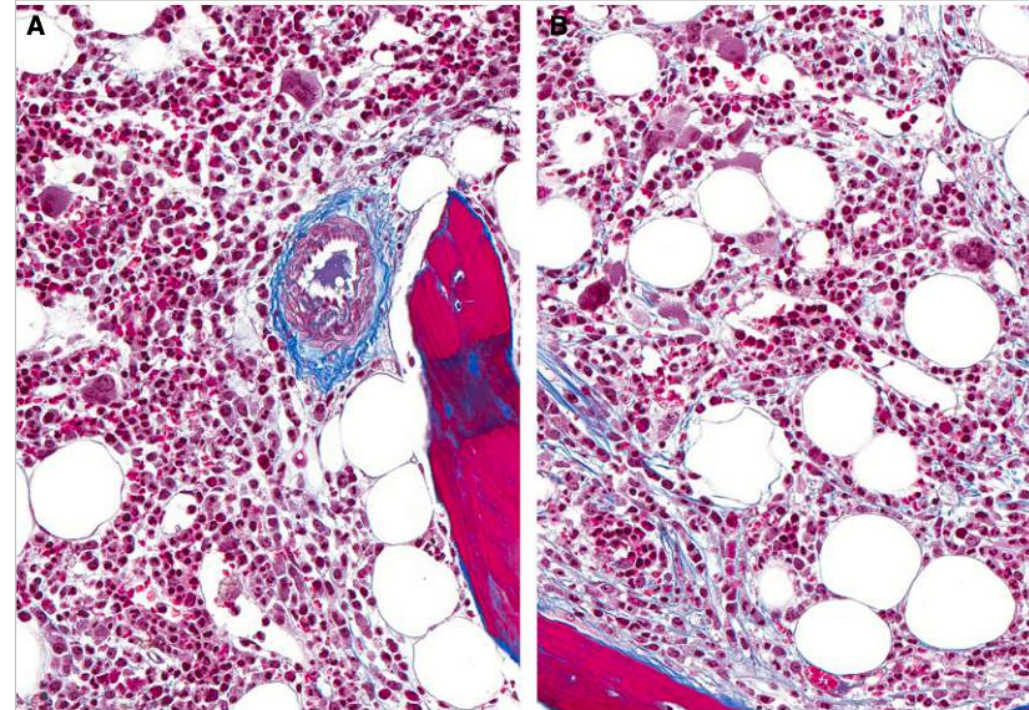
Mielofibrose primária - graduação da fibrose pela técnica de Tricrômico de Masson

Table 3. Grading of collagen deposition (proposal for a consensus grading)

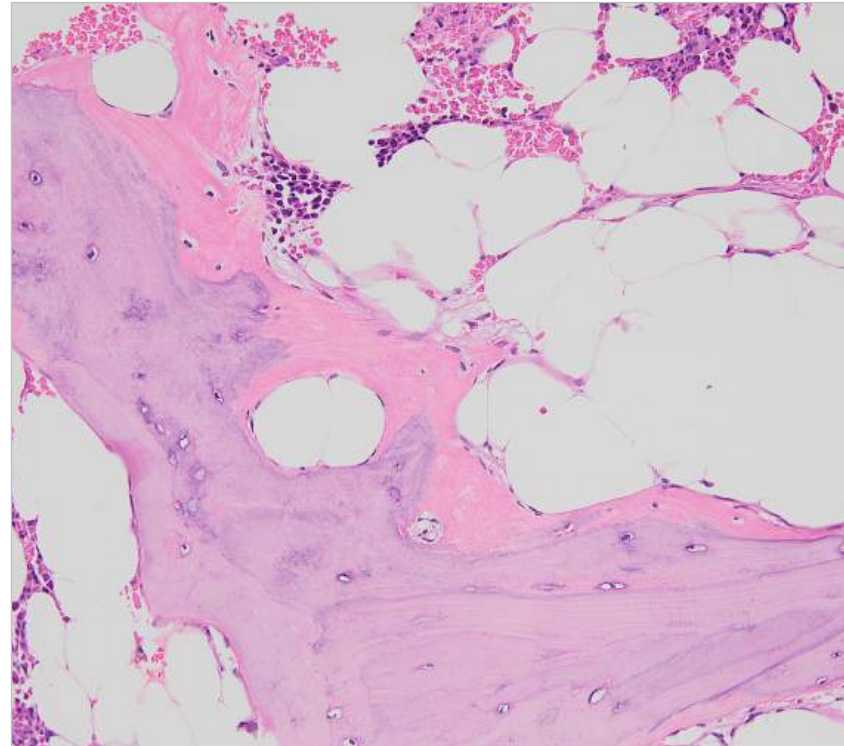
Grade 0:	Perivascular collagen only (normal)
Grade 1:	Focal paratrabecular or/and central collagen deposition without connecting meshwork
Grade 2:	Paratrabecular or/and central deposition of collagen with focally connecting meshwork or generalized paratrabecular apposition of collagen
Grade 3:	Diffuse (complete) connecting meshwork of collagen

Comment on staining and grading

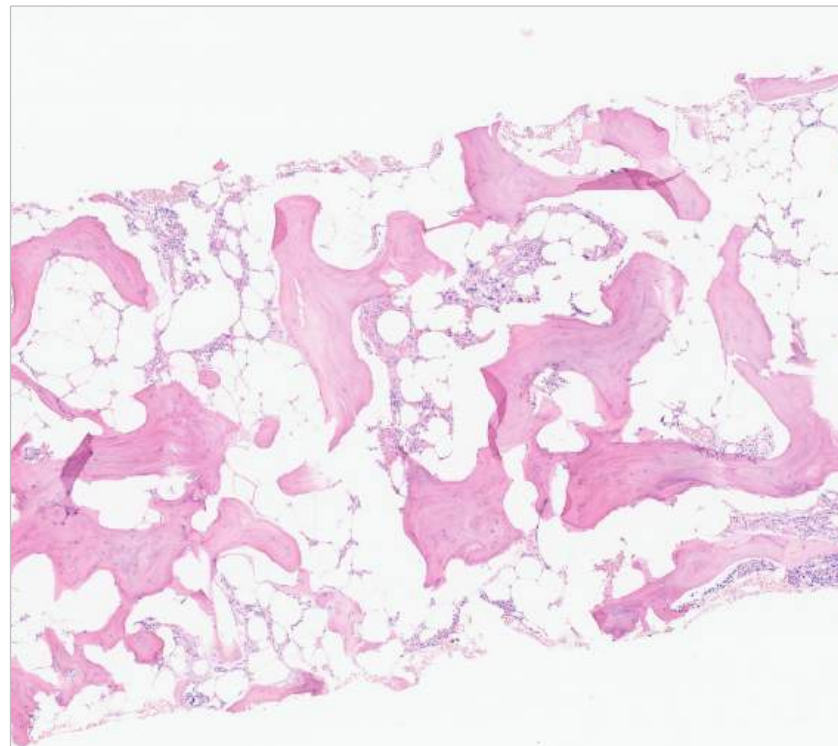
- If the pattern is heterogeneous, the final score is determined by the highest grade present in at least 30% of the marrow area
- Trichrome staining [Masson's trichrome or Martius scarlet blue (MSB)] with positive internal control by perivascular staining of collagen



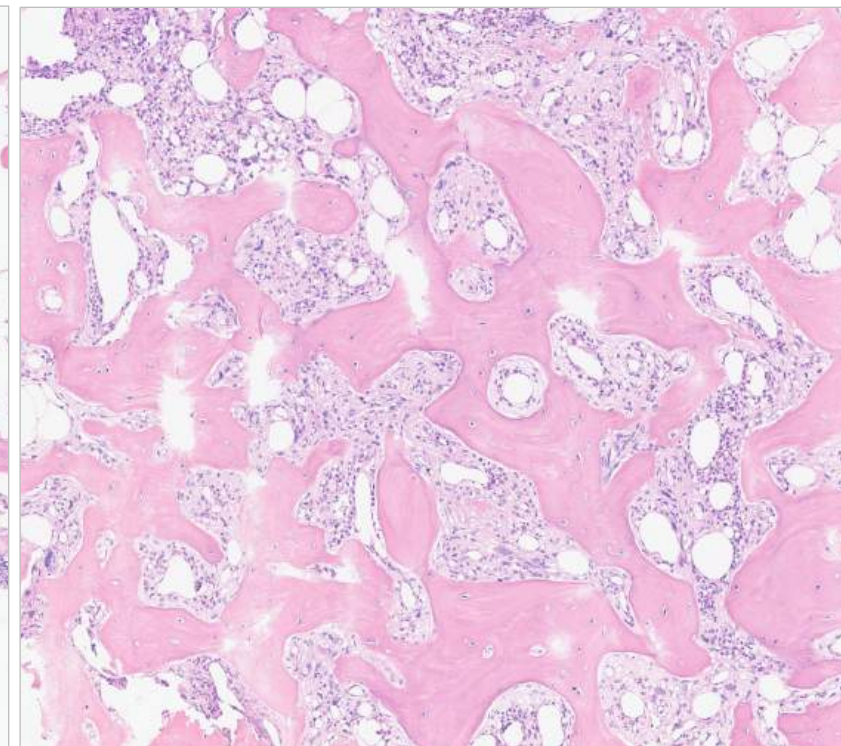
Mielofibrose primária - graduação da osteoesclerose



Grau 1 – aposição de matriz osteoide não mineralizada

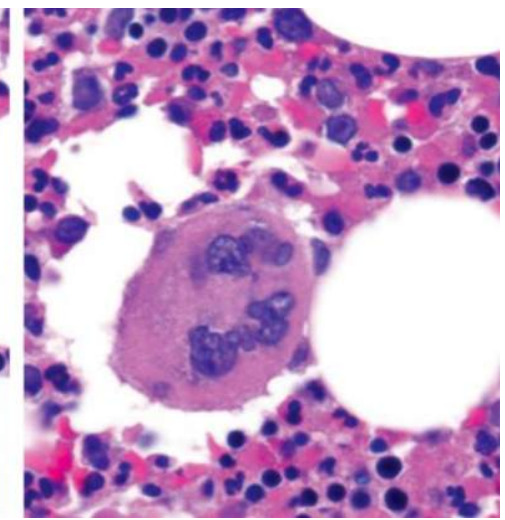
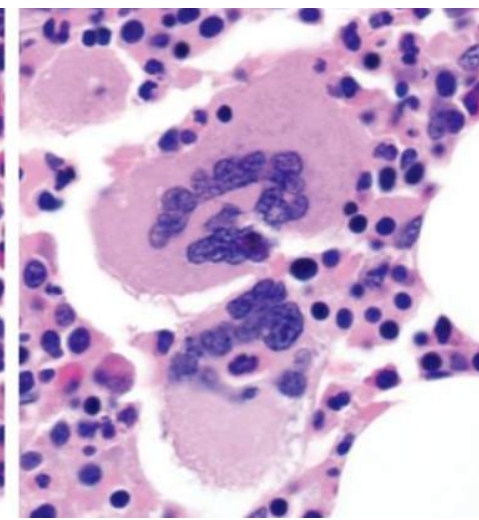
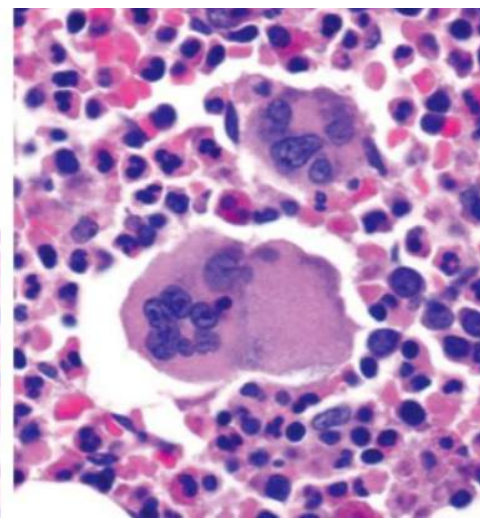
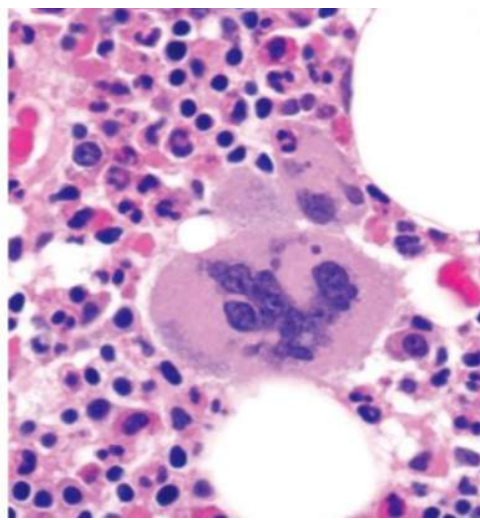
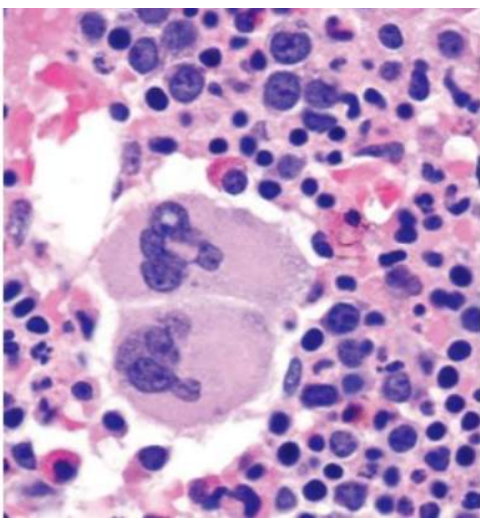
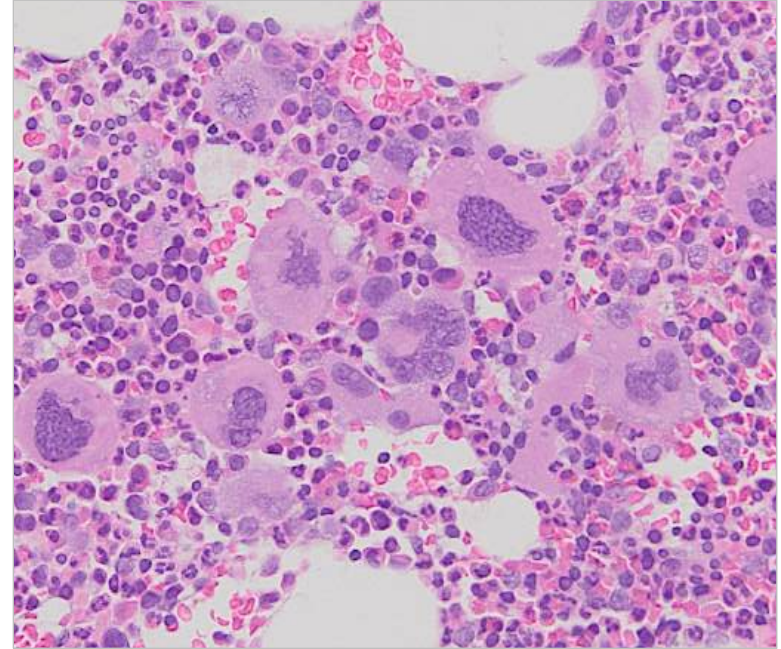
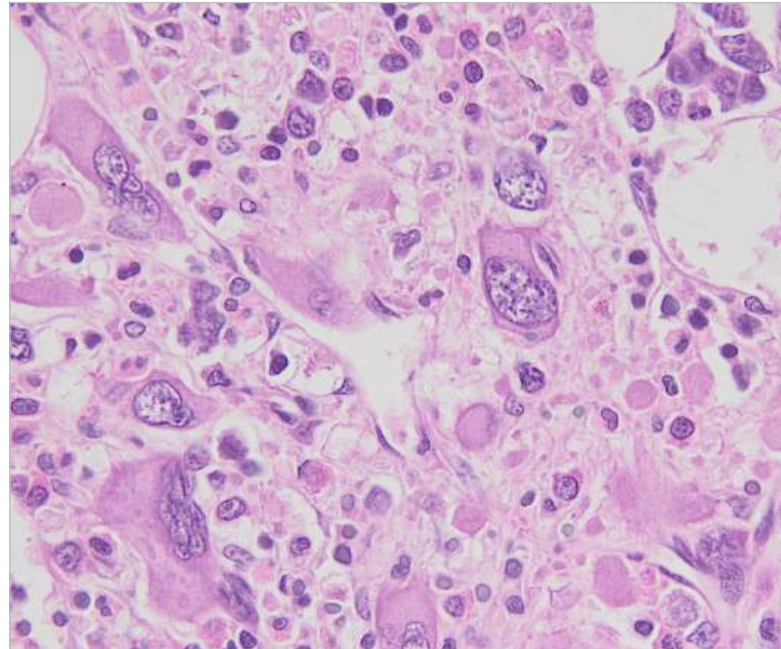
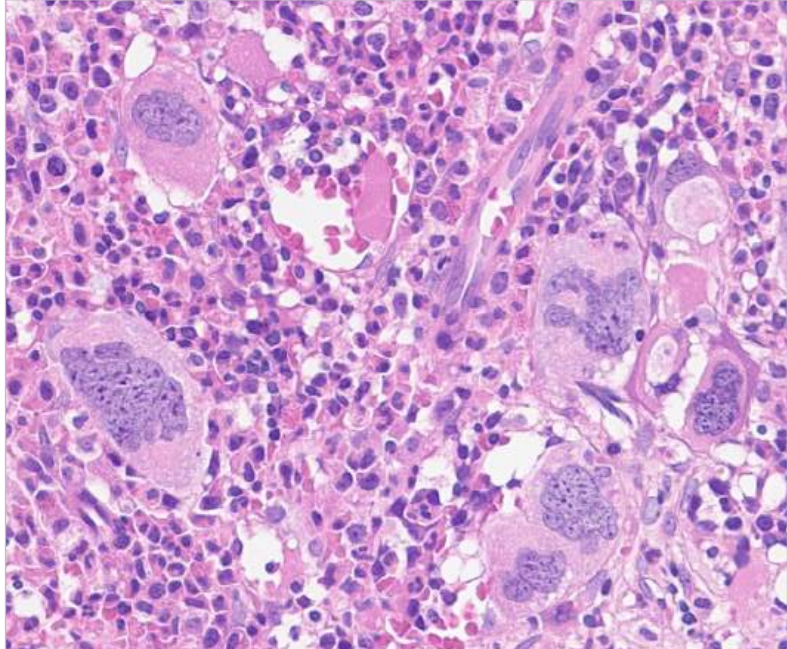


Grau 2 – espessamento trabecular com interconexão focal

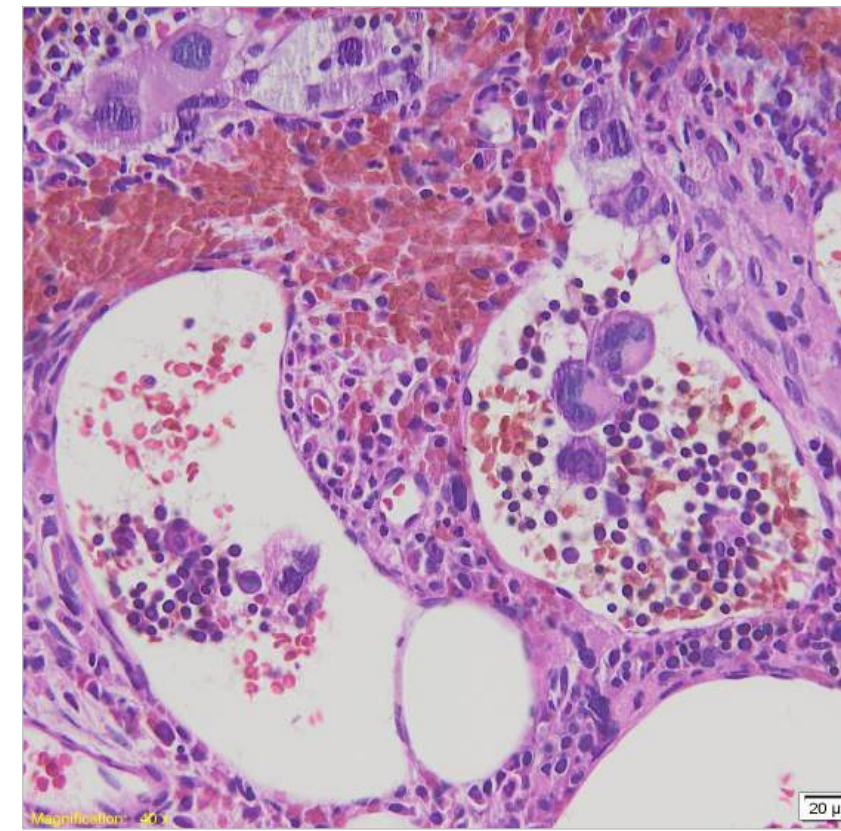
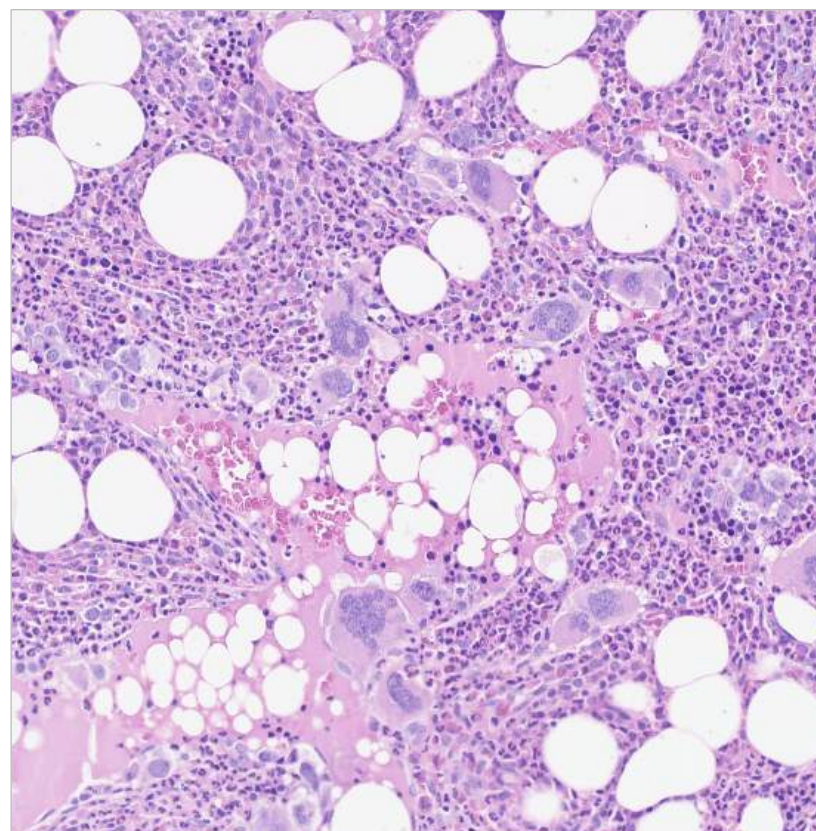
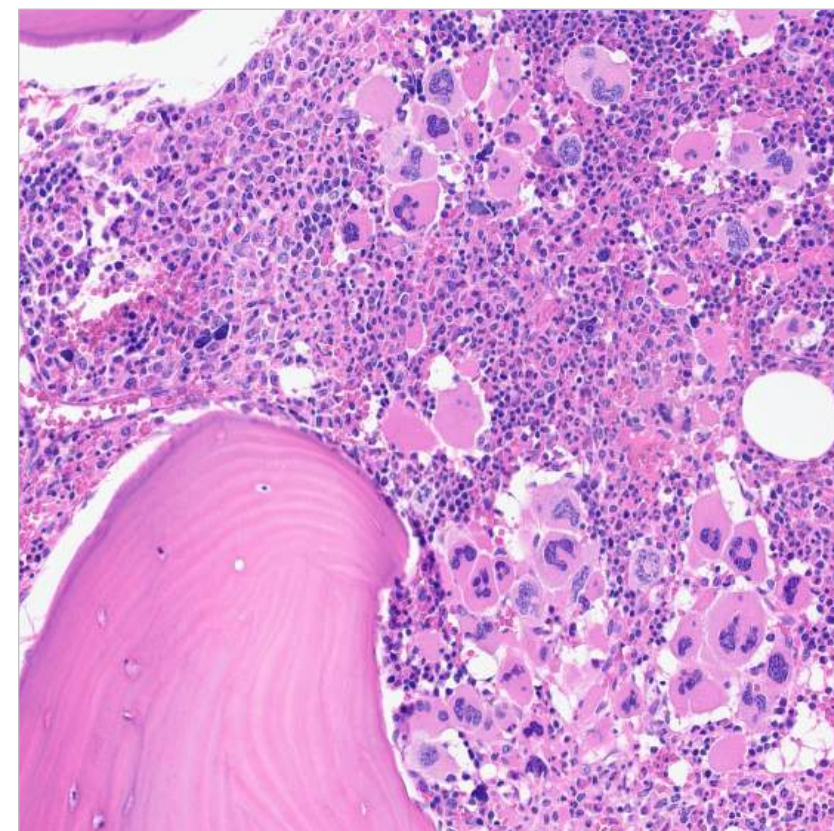


Grau 3 – espessamento e interconexão difusos com redução dos espaços intertrabeculares

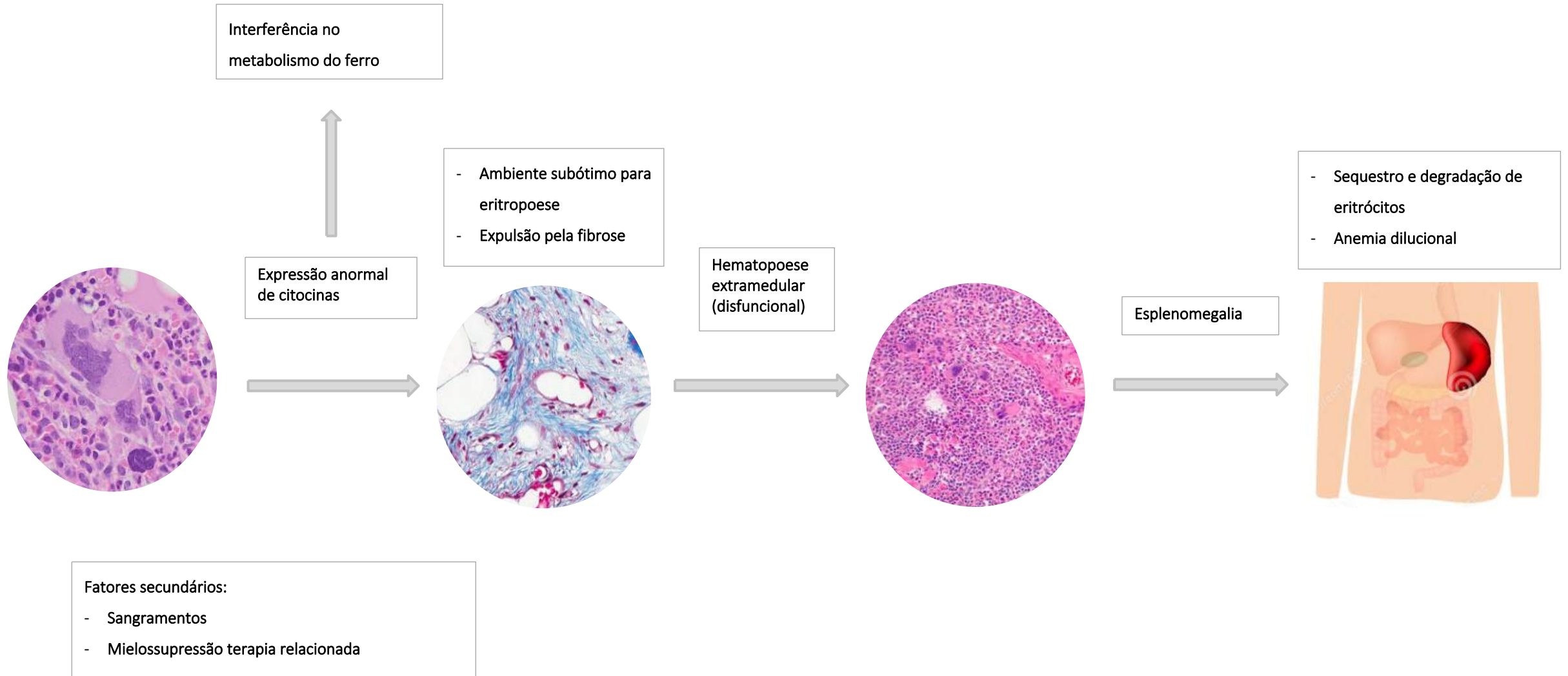
Displasia megacariocítica na mielofibrose primária x trombocitemia essencial



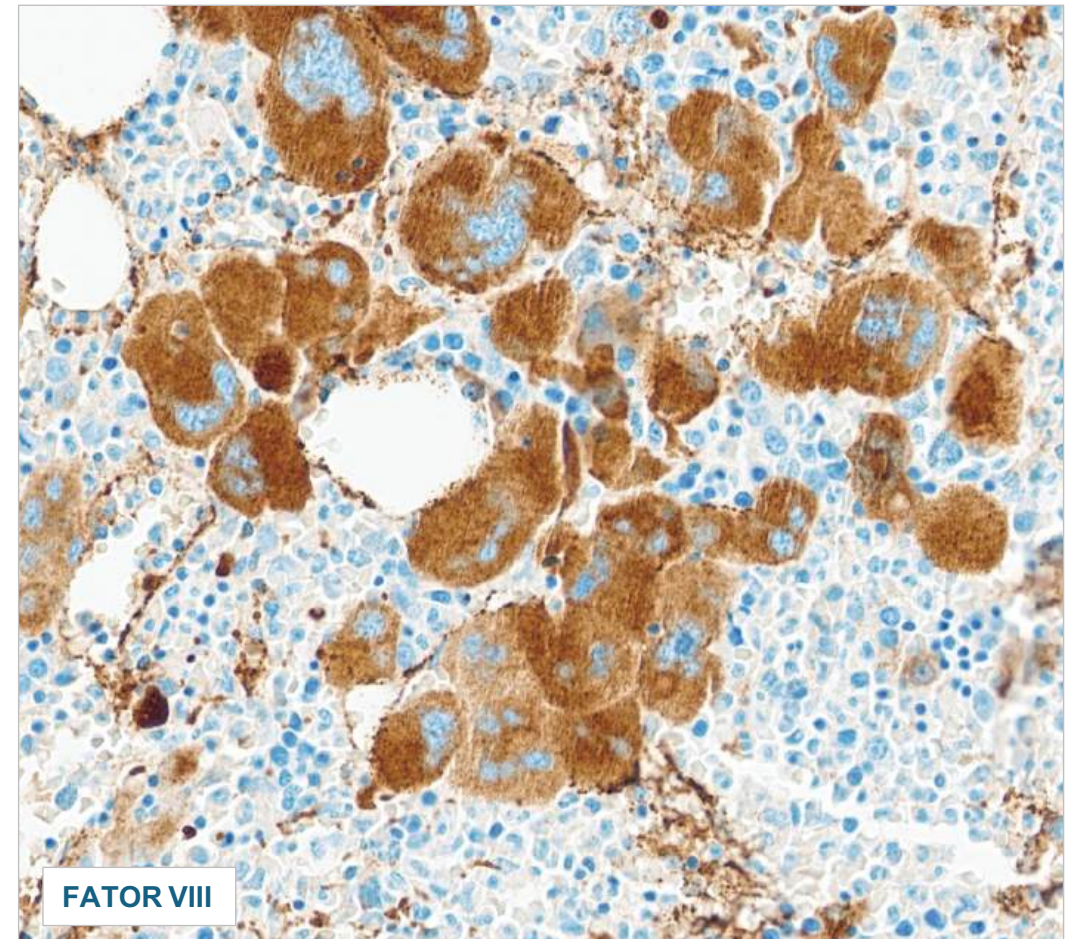
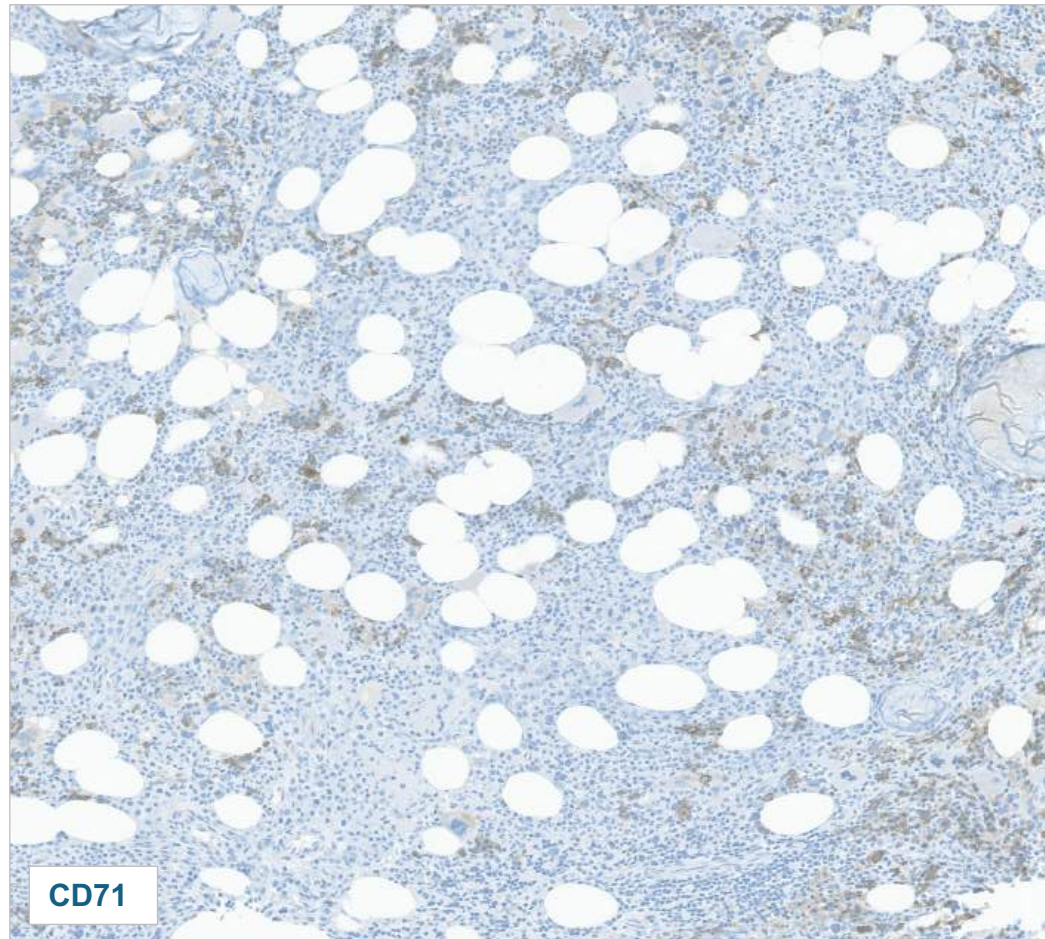
Mielofibrose primária - displasia megacariocítica, ectasias sinusoidais e hematopoese intrasinusodal



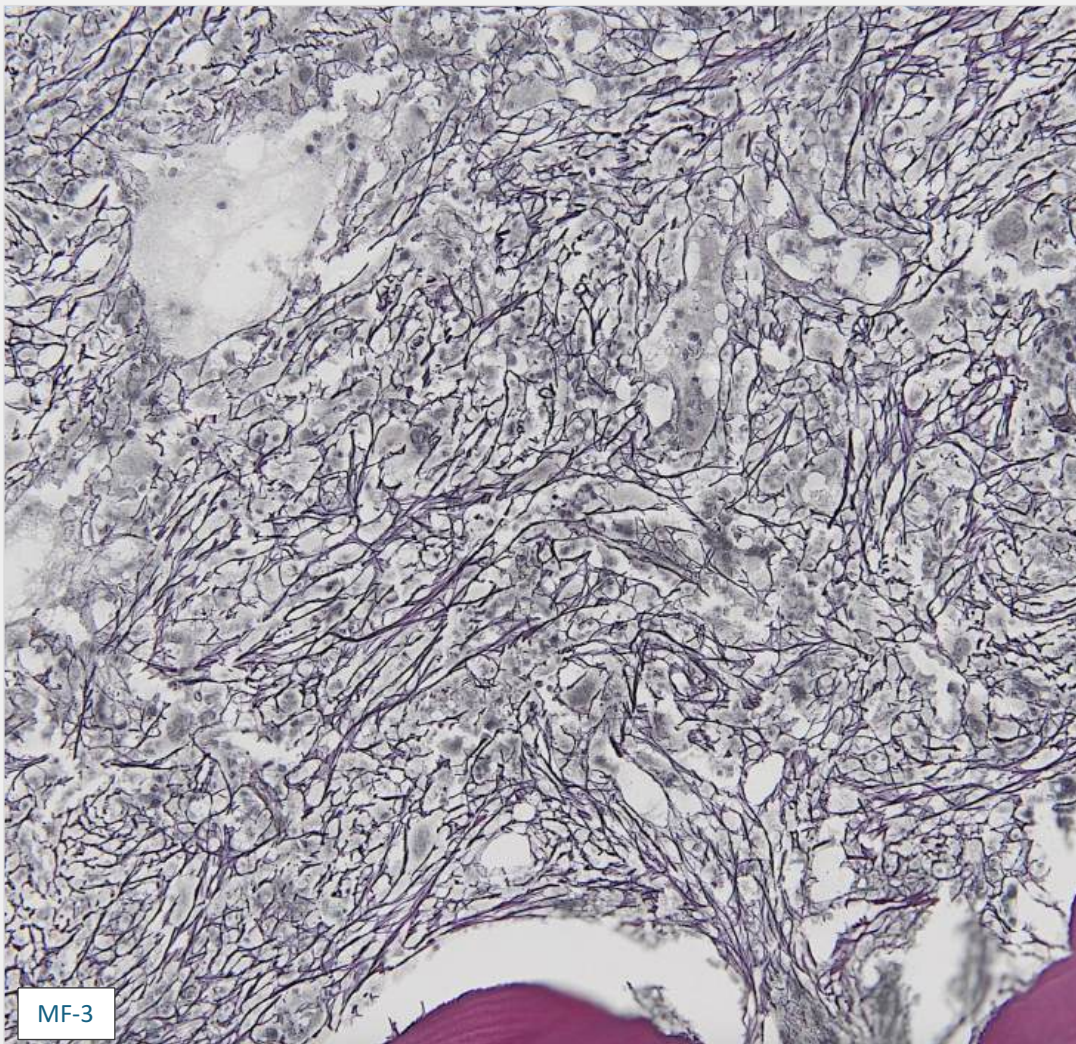
Mielofibrose primária - anemia e hematopoese extramedular



Mielofibrose primária - imunistoquímica como método complementar



Demais marcadores: CD34 (células precursoras e endotélio), CD117 (células precursoras e mastócitos), MPO, glicoforina A, CD61



Biópsia de medula óssea: Compatível com neoplasia mieloproliferativa com caracteres de mielofibrose primária em fase fibrótica (MF-3)

Painel de sequenciamento somático:

- **Presença de uma variante oncogênica no *JAK2* (V617F) - VAF 12%**
- **Presença de uma variante provavelmente oncogênica no *ASXL1* - VAF 20%**
- Comprovação de clonalidade e identificação de variantes/mutações em genes com relevância prognóstica para avaliação da estratégia terapêutica

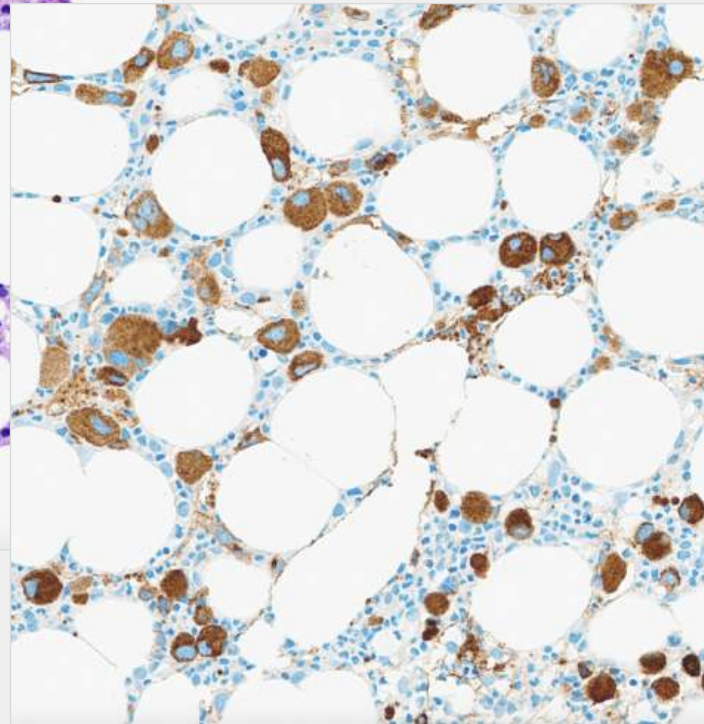
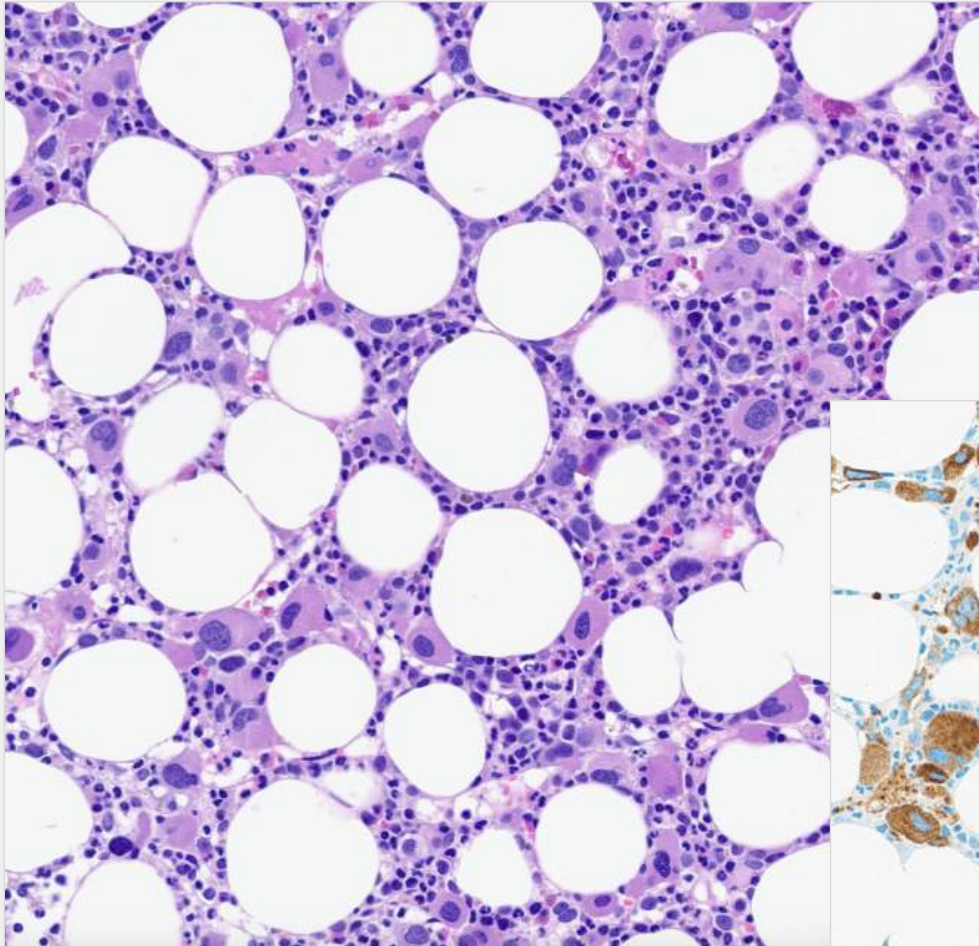
Obrigada!

Flávia F. S. Zacchi

Assessora Anatomia Patológica e Hematopatologia Grupo Fleury

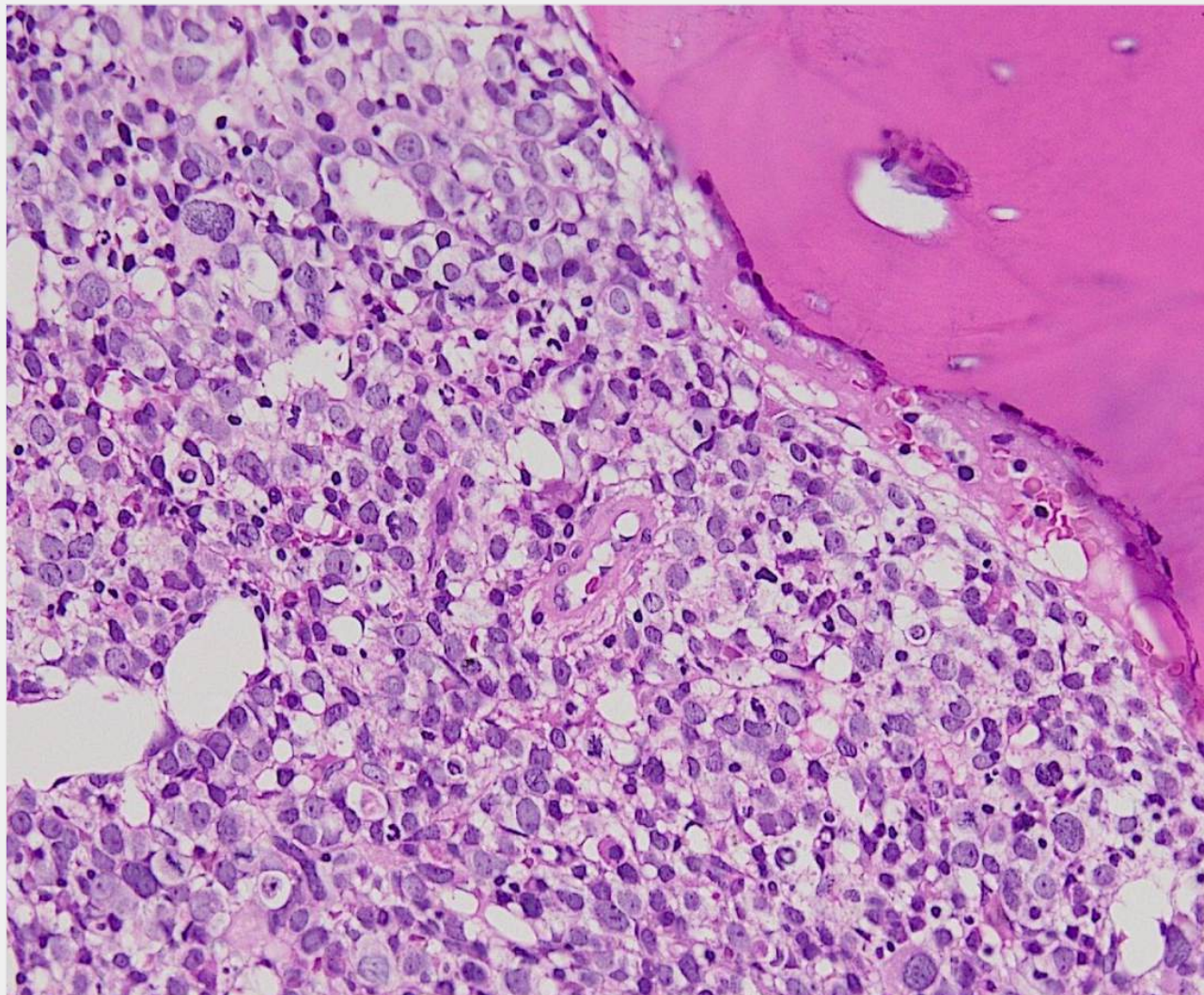
flavia.zacchi@grupofleury.com.br





M, 79a, anemia refratária. SMD?

- CMF: 1,6% blastos e alterações imunofenóticas associadas a dispoese séries granulocítica e eritrocítica
- MO: aumento de formas jovens centrais da série granulocítica, leves atipias série eritrocítica e dismegacariocitopoese acentuada, com presença de 2-3% de blastos CD34
- Cariótipo: 46,XY,del(5)(q13q33)[17]/47,idem,+8[3]
- PAINEL DE SEQUENCIAMENTO SOMÁTICO: presença de uma variante oncogênica no gene *U2AF1* (VAF=36%)
- Neoplasia Mielodisplásica com displasia multilinhagem.



F, 77a, anemia (Hb 4,6g/dL) e plaquetopenia (6 mil), 7% blastos no SP
Antecedente de carcinoma de mama pós radioterapia e quimioterapia
Mielo hemodiluído

Fenotipagem com 10% de blastos

Medula hipercelular com acentuadas displasias das séries eritrocítica e megacariocítica e fibrose grau 2 (MF-2)

Cariótipo:

Resultado: 74,XXX,+8,+19,+21,+mar1,+mar2[3]/46,XX[1]

(Cariótipo hipertriploide à custa de tetrassomia dos cromossomos 8, 19 e 21 e presença de dois cromossomos marcadores distintos entre si, de tamanho maior do que um cromossomo do grupo A, em três metáfases analisadas)

Denominação WHO 2022: MDS-EB2, MN-pCT

(Myelodysplastic Syndrome with Excess Blasts-2, Myeloid Neoplasm post-Cytotoxic Therapy)

Com os seguintes qualificadores morfológicos/biológicos:

- Displasia multilinhagem (eritroide + megacariocítica)
- Fibrose grau 2 (MF-2) — qualificador adicional relevante
- Cariótipo complexo — risco muito alto