



**Ministério da Saúde
Instituto Nacional de Câncer
Coordenação de Ensino
Curso de Aperfeiçoamento nos Moldes Fellow em Patologia**

MARCOS MONTEIRO MACHADO

**MANUAL PARA ANÁLISE DE INFILTRAÇÃO SECUNDÁRIA DE
MEDULA ÓSSEA DO SERVIÇO DE HEMATOPATOLOGIA
DO INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER (INCA)**

**Rio de Janeiro
2024**

MARCOS MONTEIRO MACHADO

**MANUAL PARA ANÁLISE DE INFILTRAÇÃO SECUNDÁRIA DE
MEDULA ÓSSEA DO SERVIÇO DE HEMATOPATOLOGIA
DO INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER (INCA)**

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado ao Instituto Nacional de Câncer
como requisito parcial para a conclusão do
Curso de Aperfeiçoamento nos Moldes
Fellow em Patologia.

Orientadora: Prof.^a Dra. Luciana Wernersbach Pinto

Revisora: Prof.^a Dra. Shirley Burburan

Rio de Janeiro

2024

CATALOGAÇÃO NA FONTE
INCA/COENS/SEITEC/NSIB
Elaborado pela bibliotecária Izani Saldanha – CRB7 5372

M149d Machado, Marcos Monteiro.

Manual para análise de infiltração secundária de medula óssea do Serviço de Hematopatologia do Instituto Nacional de Câncer (INCA) / Marcos Monteiro Machado. – Rio de Janeiro, 2024.

64f.: il. color.

Trabalho de conclusão de curso (Aperfeiçoamento) – Instituto Nacional de Câncer, Curso de Aperfeiçoamento nos Moldes Fellow em Patologia, Rio de Janeiro, 2024.

Orientadora: Prof.^a Dra. Luciana Wernersbach Pinto.

Revisora: Prof.^a Dra. Shirley Burburan

1. Exame de medula óssea. 2. Metástase neoplásica. 3. Estadiamento de neoplasias. 4. Medula óssea. 5. Institutos de câncer. I. Pinto, Luciana Wernersbach II. Burburan, Shirley. III. Instituto Nacional de Câncer. IV. Título.

CDD 616.944 440 75

CDD edição 23^a

Autorizo, apenas para fins acadêmicos e científicos, a reprodução total ou parcial desta monografia/dissertação, desde que citada a fonte.

Marcos Monteiro Machado

30 / 04 / 2024

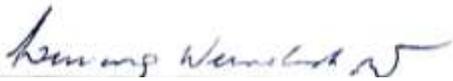
MARCOS MONTEIRO MACHADO

Manual para análise de infiltração secundária de medula óssea do Serviço de Hematopatologia do Instituto Nacional de Câncer (INCA)

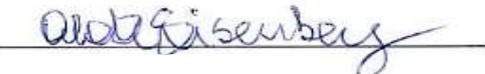
Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Instituto Nacional de Câncer como requisito parcial para a conclusão do Curso de Aperfeiçoamento nos Moldes Fellow em Patologia.

Aprovado em: 30 de abril de 2024.

Banca examinadora:



Prof.^a Dra. Luciana Wernersbach Pinto



Prof.^a Dra. Ana Lucia Amaral Eisenberg

Rio de Janeiro

2024

*O pior não é cometer um erro, mas tentar justificá-lo, em vez de aproveitá-lo
como um aviso providencial de nossa leviandade ou ignorância.*

Santiago Ramón y Cajal

RESUMO

MACHADO, Marcos Monteiro. **Manual para análise de infiltração secundária de medula óssea do serviço de hematopatologia do Instituto Nacional de Câncer (INCA)**. Trabalho de Conclusão de Curso. (Curso de Aperfeiçoamento nos Moldes Fellow em Patologia) – Instituto Nacional de Câncer (INCA), Rio de Janeiro, 2024.

A biópsia de medula óssea é um procedimento essencial para o diagnóstico e investigação de diversas doenças hematológicas primárias ou que secundariamente envolvem a medula óssea. Outra utilidade diagnóstica é o uso da biópsia de medula óssea para o estadiamento de tumores não-hematológicos. Dentre as patologias, destacam-se as infiltrações por linfomas B e T, mieloma múltiplo, tumores sólidos pediátricos, além das doenças infecciosas e metástases. O programa de residência médica em anatomia patológica do Instituto Nacional de Câncer consiste em um rodízio entre diversas áreas da anatomia patológica, dentre eles, o estágio de um mês na área de hematopatologia. Durante esse período, o residente tem a oportunidade de estudar e praticar as análises de linfonodos e biópsias de medula óssea de diversas doenças. O extenso conteúdo da hematopatologia associado ao tempo escasso para o rodízio na subespecialidade, impõem um desafio ao aprendizado em apenas um mês de treinamento. Com o intuito de otimizar e facilitar o aprendizado da hematopatologia, o presente trabalho tem o objetivo de elaborar um mini manual prático para a análise inicial de infiltrações secundárias na biópsia de medula óssea.

Palavras-chave: exame de medula óssea, metástase neoplásica, estadiamento de neoplasias.

ABSTRACT

MACHADO, Marcos Monteiro. **Manual for analysis of secondary bone marrow infiltration of the hematopathology service of the Brazilian National Cancer Institute (INCA)**. Final Paper. (Fellowship in Pathology) – Brazilian National Cancer Institute (INCA), Rio de Janeiro, 2024.

Bone marrow biopsy is an essential procedure for the diagnosis and investigation of several primary hematological diseases or those that secondarily involve the bone marrow. Another diagnostic utility is the use of bone marrow biopsy for staging non-hematological tumors. Among the pathologies, infiltrations by B and T lymphomas, multiple myelomas, pediatric solid tumors, in addition to infectious diseases and metastases, stand out. The medical residency program in pathological anatomy at the National Cancer Institute consists of a rotation between different areas of pathological anatomy, including a one-month internship in the area of hematopathology. During this period, the resident has the opportunity to study and practice lymph node and bone marrow biopsies analysis for various diseases. The extensive content of hematopathology associated with the limited time for rotation in the subspecialty imposes a challenge to learning in just one month of training. With the aim of optimizing and facilitating the learning of hematopathology, the present work aims to develop a practical mini manual for the initial analysis of secondary infiltrations in bone marrow biopsy.

Keywords: Bone marrow examination, neoplasm metastasis, neoplasm staging.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 Histopatologia da medula óssea.....	6
Figura 2 Organização da medula óssea.....	7
Figura 3 Diferentes proporções celulares de medula óssea de acordo com a idade....	8
Figura 4 Avaliação de celularidade de medula óssea.....	9
Figura 5 Retinoblastoma.....	12
Figura 6 Neuroblastoma.....	13
Figura 7 Neuroblastoma.....	14
Figura 8 Rabdmiossarcoma.....	14
Figura 9 Sarcoma de Ewing.....	15
Figura 10 Sarcoma de Ewing.....	16
Figura 11 Sarcoma de partes moles.....	17
Figura 12 Infiltração de medula óssea por linfoma.....	18
Figura 13 Diferenças entre linfoma e agregado linfoide benigno.....	19
Figura 14 Aspectos histológicos de linfomas não-Hodgkin envolvendo a medula óssea.....	20
Figura 15 Linfoma de grandes células anaplásicas.....	22
Figura 16 Linfoma difuso de grandes células B.....	23
Figura 17 Linfoma difuso de grandes células B.....	24
Figura 18 Linfoma de Burkitt.....	25
Figura 19 Leucemia/linfoma linfoblástico B.....	26
Figura 20 Leucemia/linfoma linfoblástico T.....	27
Figura 21 Leucemia linfoide crônica/Linfoma linfocítico.....	29
Figura 22 Leucemia linfoide crônica/Linfoma linfocítico.....	30
Figura 23 Leucemia linfoide crônica/Linfoma linfocítico.....	31
Figura 24 Linfoma folicular.....	31
Figura 25 Linfoma folicular.....	33
Figura 26 Linfoma de células do manto.....	34
Figura 27 Linfoma de células do manto.....	35
Figura 28 Linfoma de células do manto.....	35
Figura 29 Linfoma de zona marginal.....	36
Figura 30 Linfoma de zona marginal.....	38

Figura 31 Linfoma de zona marginal esplênico.....	39
Figura 32 Linfoma de zona marginal esplênico.....	40
Figura 33 Tricoleucemia.....	41
Figura 34 Tricoleucemia.....	41
Figura 35 Linfoma de Hodgkin.....	43
Figura 36 Linfoma de Hodgkin.....	44
Figura 37 Mieloma múltiplo.....	45
Figura 38 Mieloma múltiplo.....	46
Figura 39 Leishmaniose.....	48
Figura 40 Histoplasnose.....	49

LISTA DE ABREVIATURAS

ATLL	Leucemia/linfoma de células T do adulto
BMO	Biópsia de medula óssea
HE	Hematoxilina-eosina
INCA	Instituto Nacional de Câncer
LDGCB	Linfoma difuso de grandes células B
LF	Linfoma folicular
LH	Linfoma de Hodgkin
LNH	Linfoma não-Hodgkin
NLPHL	Linfoma de Hodgkin predominância linfocítica nodular

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	1
2	MATERIAIS E MÉTODOS.....	3
2.1	<i>DESENHO EXPERIMENTAL</i>	3
2.2	<i>REVISÃO BIBLIOGRÁFICA</i>	3
2.3	<i>AQUISIÇÃO DAS IMAGENS</i>	3
3	RESULTADOS	4
3.1	<i>ORIENTAÇÕES INICIAIS</i>	4
3.1.1	Principais indicações para BMO	4
3.1.2	Processamento histopatológico da BMO.....	4
3.1.3	Avaliação de dados clínicos e exames complementares.....	5
3.1.4	Avaliação inicial da BMO	5
3.1.4.1	Contagem dos espaços trabeculares	5
3.1.4.2	Avaliação da celularidade.....	7
3.1.4.3	Avaliação das linhagens hematopoiéticas	10
3.2	<i>INDICAÇÕES PARA A BMO E PROCEDIMENTOS ADOTADOS</i>	12
3.2.1	Estadiamento de tumores sólidos pediátricos	12
3.2.2	Infiltração da medula óssea por linfomas de células B e células T	18
3.2.2.1	Linfomas e proliferações linfoides de células NK e células T	21
3.2.2.2	Linfomas de células B agressivos	22
3.2.2.3	Leucemias/linfomas linfoblásticos B e T	25
3.2.2.4	Linfomas B de células pequenas/indolentes.....	28
3.2.2.5	Linfoma de Hodgkin (LH) (clássico e NLPHL)	42
3.2.3	Neoplasia de células plasmocitárias/Mieloma múltiplo	45
3.2.4	Doenças infecciosas que comprometem a medula óssea.....	47
3.2.5	Outras doenças que infiltram medula óssea	50
3.3	<i>RECOMENDAÇÕES PARA A ROTINA DE BMO DO INCA</i>	50
4	CONCLUSÃO.....	52
	REFERÊNCIAS.....	53

1 INTRODUÇÃO

A biópsia de medula óssea é um procedimento essencial para o diagnóstico e investigação de diversas doenças hematológicas e de metástases que infiltram a medula óssea. A abordagem diagnóstica consiste no uso de diversas técnicas para maior acurácia no diagnóstico final, dentre elas a análise morfológica associada ou não à imuno-histoquímica, avaliação do sangue periférico, citometria de fluxo, testes bioquímicos, microbiológicos e análises moleculares (Lee *et al.*, 2008). É imprescindível a associação de todas as informações clínicas e de exames complementares para o diagnóstico final de doenças hematológicas que acometem a medula óssea (Sever *et al.*, 2016).

No ano de 2021, as doenças hematológicas tiveram uma incidência de cerca de 2,5% de todas as neoplasias, excluindo-se pele não melanoma, considerando-se ambos os sexos (12.040 novos casos). Em relação à mortalidade, observou-se uma taxa bruta de mortalidade, a cada 100.000 habitantes, para homens e mulheres de 6,22 e 4,89, respectivamente (11.816 óbitos). Essas taxas são superiores tanto em relação ao padrão mundial (homens: 5,22; mulheres: 3,59), quanto relacionada à própria taxa de mortalidade por câncer no Brasil (homens: 5,6; mulheres: 3,81). Além disso, observa-se um expressivo aumento da mortalidade com o aumento da idade, sendo indivíduos com mais de 60 anos os mais afetados com cerca de 65% dos óbitos. Para o período de 2023-2025, estima-se uma taxa ajustada, para cada 100.00 habitantes, de 4,43, de 3,79 e de 0,75 para leucemias, linfoma não-Hodgkin e linfoma de Hodgkin, respectivamente (Santos *et al.*, 2023).

Dentre as doenças hematológicas que acometem a medula óssea destacam-se neoplasias primárias (ex: neoplasias mieloproliferativas, neoplasias mielodisplásicas, leucemia mieloide aguda) e neoplasias secundárias como neoplasias precursoras de células B (ex: linfoma/leucemia linfoblástica B), neoplasias de células B maduras (ex: leucemias e linfomas de células B esplênica, linfoma de zona marginal, linfoma folicular, linfoma de células do manto, linfomas de grande célula B, linfoma de Burkitt), linfoma de Hodgkin, neoplasia de plasmócitos e outras doenças com paraproteínas (ex: plasmocitoma, mieloma múltiplo), linfomas e proliferações linfoides de células NK e células T (ex: linfoma/leucemia de célula T do adulto). Deve-se considerar também a anemia aplásica uma vez que se sobrepõem com as síndromes mielodisplásicas (Sever *et al.*, 2016).

Outra utilidade diagnóstica é o uso da biópsia de medula óssea para o estadiamento de casos diagnosticados de tumores metastáticos não-hematológicos. Em tumores pediátricos, a biópsia de medula óssea é útil em tumores como neuroblastoma, rabdomiossarcoma, meduloblastoma e retinoblastoma. Já entre os tumores metastáticos de adultos, os de maior prevalência são os de pulmão, mama e próstata (Cotta *et al.*, 2006).

A área de hematopatologia do Instituto Nacional de Câncer (INCA) possui uma rotina distinta das demais áreas da patologia do instituto. Essa rotina envolve um fluxo separado para o registro e processamento das biópsias de medula óssea. Além disso, os exames de hematopatologia são separados da rotina geral e analisados pelos patologistas com maior experiência e interesse na área.

O programa de residência médica em anatomia patológica do INCA consiste em um rodízio entre diversas áreas da patologia, dentre eles, o estágio de um mês na área de hematopatologia. Durante esse período, o residente terá a oportunidade de acompanhar e estudar as amostras de linfonodos/tecidos extranodais e biópsias de medula óssea de diversas doenças. Devido à complexidade da especialidade e extensão do conteúdo, o período de um mês permite apenas uma visão geral e introdução ao estudo da hematopatologia. Com o intuito de otimizar e facilitar o aprendizado da especialidade, o presente trabalho tem o objetivo de elaborar um mini manual prático de análise inicial de uma biópsia de medula óssea no contexto das situações mais frequentes na rotina do INCA. Dessa forma, espera-se facilitar o aprendizado do residente, bem como desenvolver sua capacidade de iniciar a avaliação do material de hematopatologia, agilizando e otimizando o diagnóstico das doenças hematológicas no serviço.

2 MATERIAIS E MÉTODOS

2.1 DESENHO EXPERIMENTAL

A elaboração de um manual destinado para o aperfeiçoamento do aprendizado dos residentes de anatomia patológica do INCA baseou-se nas referências da literatura associadas às imagens ilustrativas das patologias.

O acervo do serviço de hematopatologia do INCA foi utilizado para a ilustração do material. Utilizaram-se fotografias de cortes histológicos corados na hematoxilina e eosina de casos de pacientes que evoluíram para o óbito ou que já tiveram alta do INCA. Os casos utilizados compreendem o período entre janeiro de 2011 e dezembro de 2023.

2.2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

Uma breve revisão da literatura foi elaborada sobre cada uma das patologias no que concerne aos principais aspectos histopatológicos das diferentes patologias que acometem a medula óssea, bem como principais condutas a serem solicitadas em relação às colorações especiais e imuno-histoquímica.

2.3 AQUISIÇÃO DAS IMAGENS

As imagens das lâminas dos casos utilizados para ilustrar as doenças foram adquiridas utilizando a câmera ICC50 W (Leica Microsystems®) e o programa LAS EZ (Leica Microsystems®, versão 3.4.0). As imagens adquiridas no aumento de 4x, 10x e 40x correspondem às escalas, exibidas nas imagens, de 0,5 mm, 0,2 mm e 0,05 mm, respectivamente.

3 RESULTADOS

Este mini manual destina-se ao aprendizado e orientações iniciais de avaliação e conduta nas biópsias de medula óssea do serviço de hematopatologia do INCA.

3.1 ORIENTAÇÕES INICIAIS

3.1.1 Principais indicações para BMO

As principais indicações clínicas para a realização de biópsias de medula óssea incluem:

- Explicar alterações hematológicas com redução de elementos no sangue periférico (anemias, trombocitopenias, leucopenias e mielodisplasias).
- Explicar alterações hematológicas com o aumento de elementos no sangue periférico (eritrocitoses, trombocitoses, leucocitoses, síndromes mieloproliferativas e leucemias).
- Avaliar neoplasias primárias da medula óssea.
- Avaliar neoplasias secundárias da medula óssea e estadiamento de doenças não-hematológicas.
- Explicar alterações morfológicas no sangue periférico (*rouleaux*, eritrócitos em gota etc.)
- Avaliar parâmetros da medula óssea como celularidade, depósitos de colágeno e depósitos de ferro.
- Avaliar doenças infecciosas e/ou granulomatosas que infiltram a medula óssea.
- Avaliar aplasias de medula óssea.

3.1.2 Processamento histopatológico da BMO

O processamento histopatológico da BMO deverá ser realizado de forma rotineira pelo técnico responsável do serviço de patologia do INCA. As medulas ósseas são descalcificadas em EDTA, por ser um agente quelante que possui a capacidade de preservar a morfologia, antígenos e ácidos nucleicos da amostra. Em

contrapartida, exige um tempo de descalcificação maior que outros agentes, em torno de 48h.

3.1.3 Avaliação de dados clínicos e exames complementares

O residente deve, antes de iniciar a avaliação da BMO, coletar informações relevantes e disponíveis no prontuário eletrônico do paciente na Intranet do INCA. Informações relevantes incluem dados do hemograma completo, mielograma (quando disponível), imunofenotipagem por citometria de fluxo, citogenética, sorologias, exames de imagem e outros exames relevantes para a hipótese diagnóstica clínica.

3.1.4 Avaliação inicial da BMO

A avaliação inicial da BMO consiste na contagem dos espaços intertrabeculares presentes na amostra, a celularidade da medula óssea e a avaliação da presença de possíveis alterações das três linhagens hematopoiéticas presentes na medula óssea.

3.1.4.1 Contagem dos espaços trabeculares

Os espaços intertrabeculares devem ser avaliados como o espaço compreendido entre dois fragmentos de osso trabecular que estará preenchido por células hematopoiéticas em meio a um meio de suporte composto por tecido adiposo, células estromais, matriz extracelular com histiócitos e vasos sanguíneos.

O espaço intertrabecular pode ser dividido em três diferentes zonas, com diferente distribuição das células hematopoiéticas (Porwit *et al.*, 2011). Uma biópsia satisfatória deve ter pelo menos 3 espaços intertrabeculares. É importante estar atento à primeira camada de tecido adiposo subcortical, caso tenha na amostra, uma vez que se caracteriza com uma hipoplasia fisiológica (Beham-Schmid & Schmitt-Graeff, 2020).

A percepção das divisões em zonas da medula óssea e onde os elementos celulares se localizam são fundamentais para a compreensão da mesma. Dentre as zonas que compõem a medula óssea, (1) a zona endosteal ou paratrabecular é imediatamente adjacente ao osso trabecular e composta predominantemente de precursores mieloides. Já a (2) zona intermediária contém colônias eritroides, e

células mieloides em maturação. Por fim, (3) a zona central é o centro do espaço trabecular e, em adição às células eritroides e mieloides em maturação, contém sinusoides e megacariócitos. Pequenas artérias e arteríolas também são frequentemente vistas nas zonas intermediárias e central, podendo ser rodeadas por “colares” de células mieloides imaturas (Porwit *et al.*, 2011).

Figura 1 – Histopatologia da medula óssea

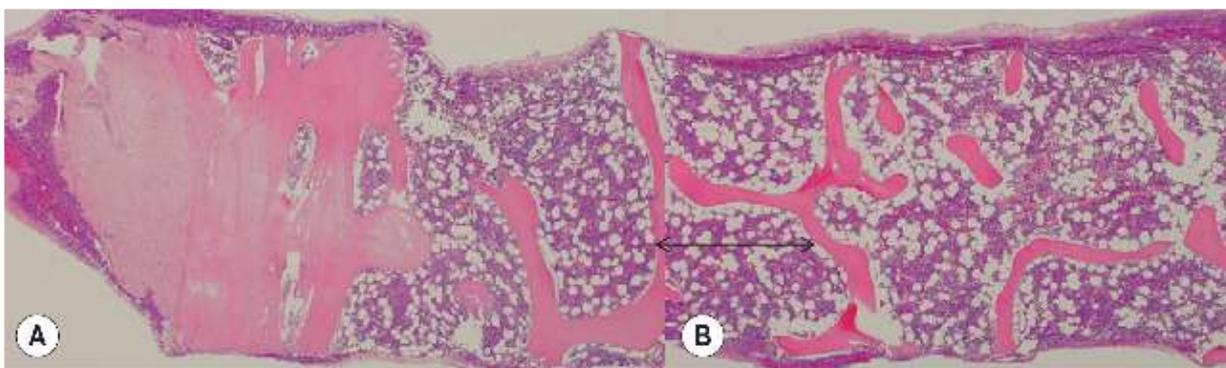
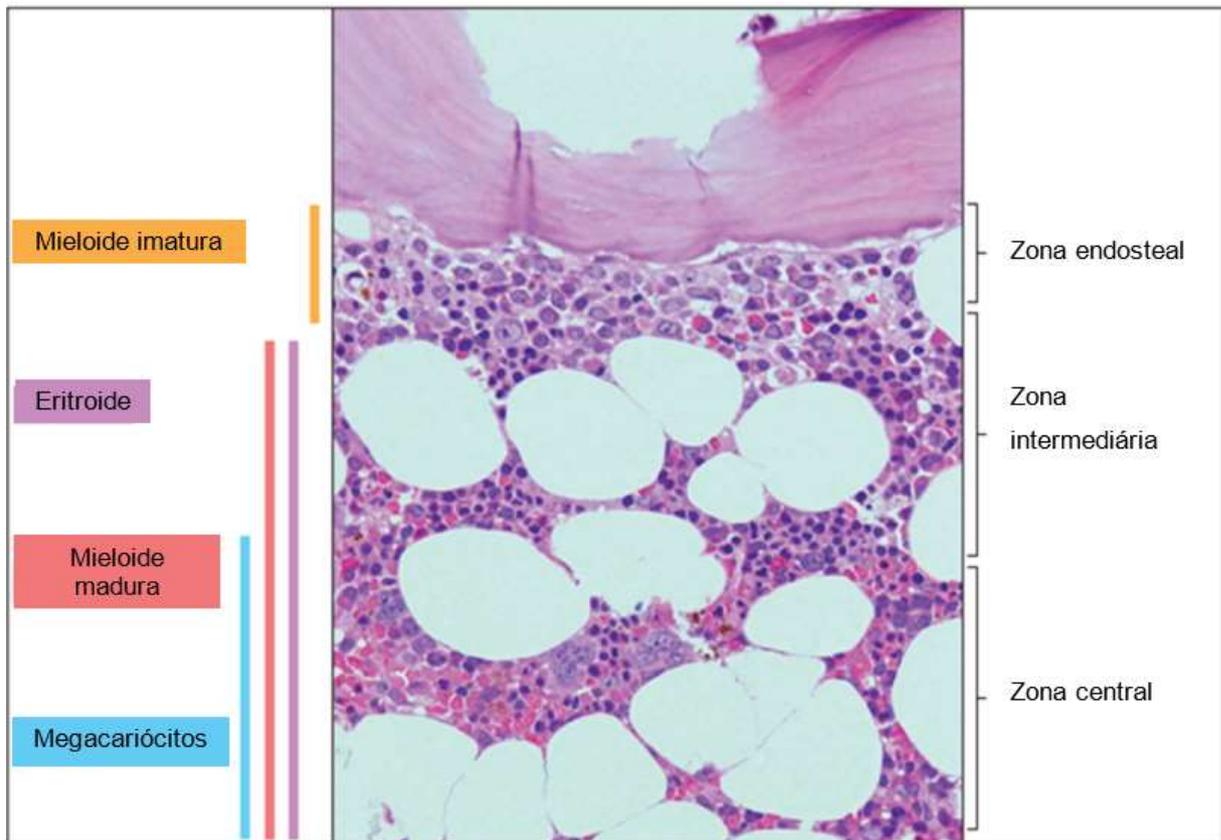


Imagem em baixo aumento de uma biópsia de medula óssea. **(A)** O tecido conjuntivo periosteal é visto externamente ao osso cortical. **(B)** Trabéculas ósseas com espaços intertrabeculares (seta) contendo células hematopoiéticas e células adiposas.

Fonte: Porwit *et al.*, 2011.

A percepção das divisões em zonas da medula óssea e onde os elementos celulares se localizam são fundamentais para a compreensão da mesma. Dentre as zonas que compõem a medula óssea, (1) a zona endosteal ou paratrabecular é imediatamente adjacente ao osso trabecular e composta predominantemente de precursores mieloides. Já a (2) zona intermediária contém colônias eritroides, e células mieloides em maturação. Por fim, (3) a zona central é o centro do espaço trabecular e, em adição às células eritroides e mieloides em maturação, contém sinusoides e megacariócitos. Pequenas artérias e arteríolas também são frequentemente vistas nas zonas intermediárias e central, podendo ser rodeadas por “colares” de células mieloides imaturas (Porwit *et al.*, 2011).

Figura 2 – Organização da medula óssea

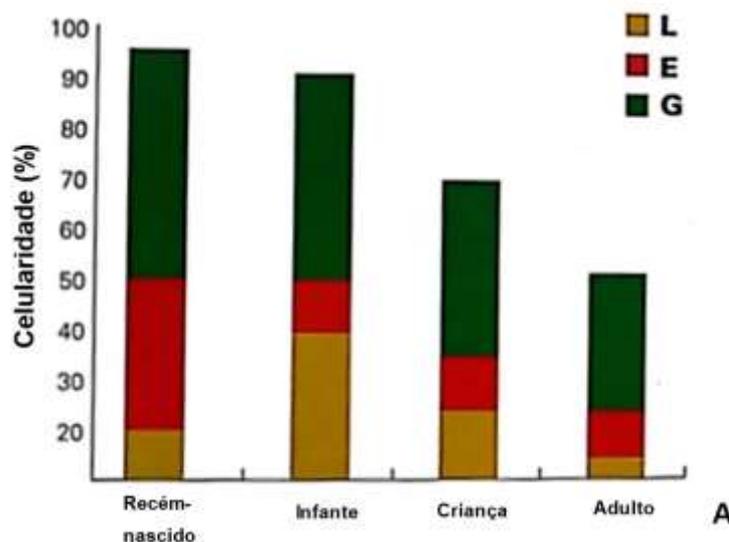


Diferentes zonas de distribuição e tipos celulares.
 Fonte: Porwit *et al.*, 2011.

3.1.4.2 Avaliação da celularidade

A avaliação da celularidade de uma BMO costuma ter uma boa relação com a celularidade sistêmica da medula óssea. Ao nascimento e na infância, a celularidade é maior e com maior predomínio de linfócitos, enquanto que a celularidade reduz com o aumento da idade, com menor quantidade de linfócitos (Foucar, 2001). A avaliação da celularidade deve ser feita pela relação de células hematopoiéticas em relação ao tecido adiposo. Uma fórmula comumente utilizada para se estimar a celularidade normal de uma medula óssea é a subtração de 100 pela idade do paciente. Vale ressaltar, que essa fórmula se aplica de maneira mais eficaz em adultos, e não nos extremos de idade (Foucar, 2001).

Figura 3 – Diferentes proporções celulares de medula óssea de acordo com a idade



■ **Valores normais de adultos para contagem diferencial de células de medula óssea**

Tipo celular	Varição normal (%)
Mieloblastos	0-3
Promielócitos	2-8
Mielócitos	10-13
Metamielócitos	10-15
Neutrófilos	25-40
Eosinófilos e precursores	1-3
Basófilos e precursores	0-1
Monócitos	0-1
Eritroblastos	0-2
Outros elementos eritroides	15-25
Linfócitos	10-15
Plasmócitos	0-1

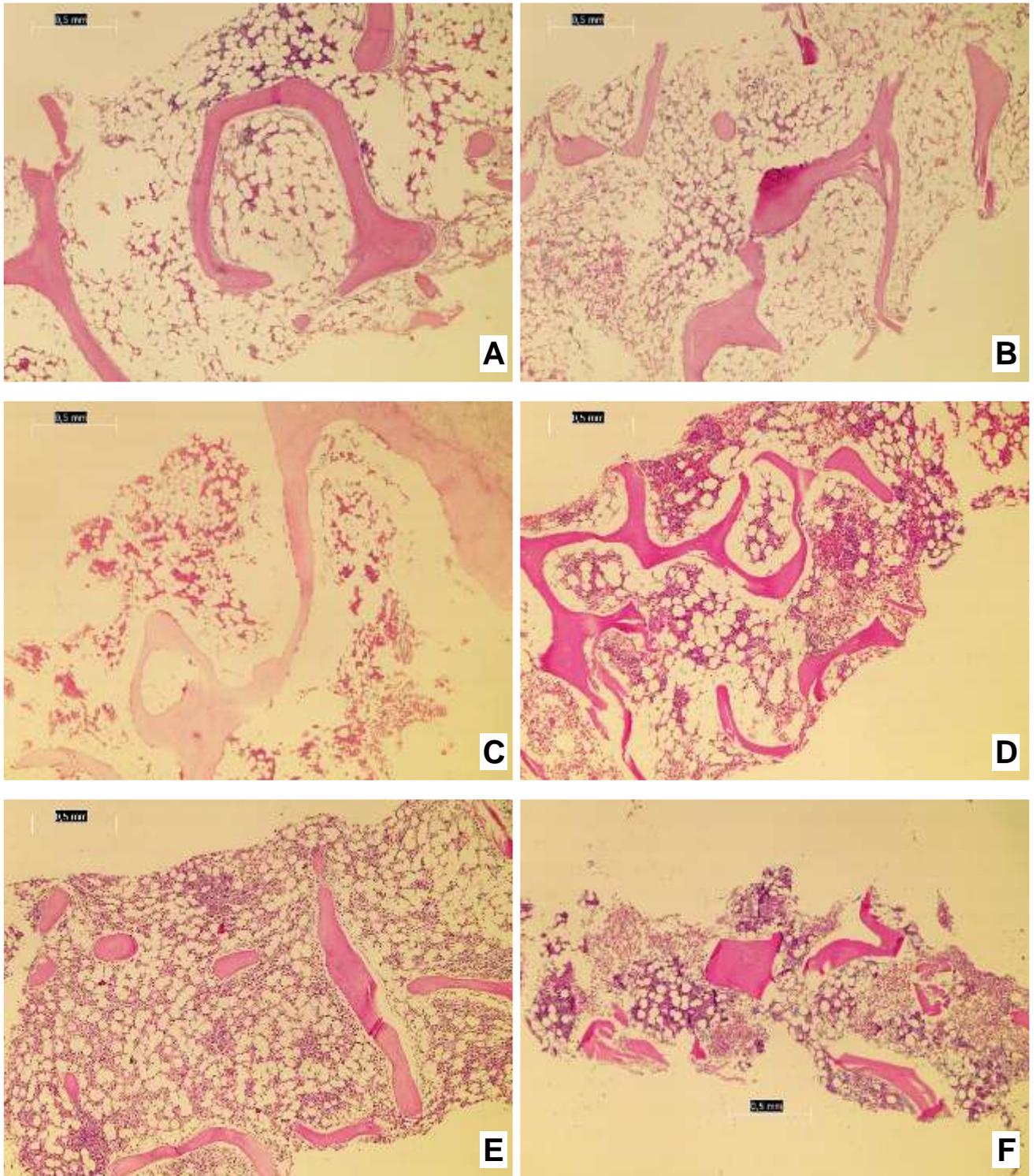
■ **Valores normais da medula óssea relacionados à idade**

Idade	Celularidade (%)	Granulócito (%)	Eritróide (%)	Linfócitos (%)	Comentários
Recém-nascido	80-100	50	40	10	Alta eritropoetina ao nascer, queda abrupta após nascimento
1-3 meses	80-100	50-60	5-10	30-50	Abrupta queda de precursores eritroides até término da produção de eritropoetina aos 3-4 meses; abundantes linfócitos com muitas hematogônias
Criança	60-80	50-60	20	20-30	Variável número de hematogônias, mais numerosas em crianças jovens
Adulto	40-70	50-70	20-25	10-15	Celularidade reduz para <30% em idosos; relação mielóide-eritróide é 2-4:1

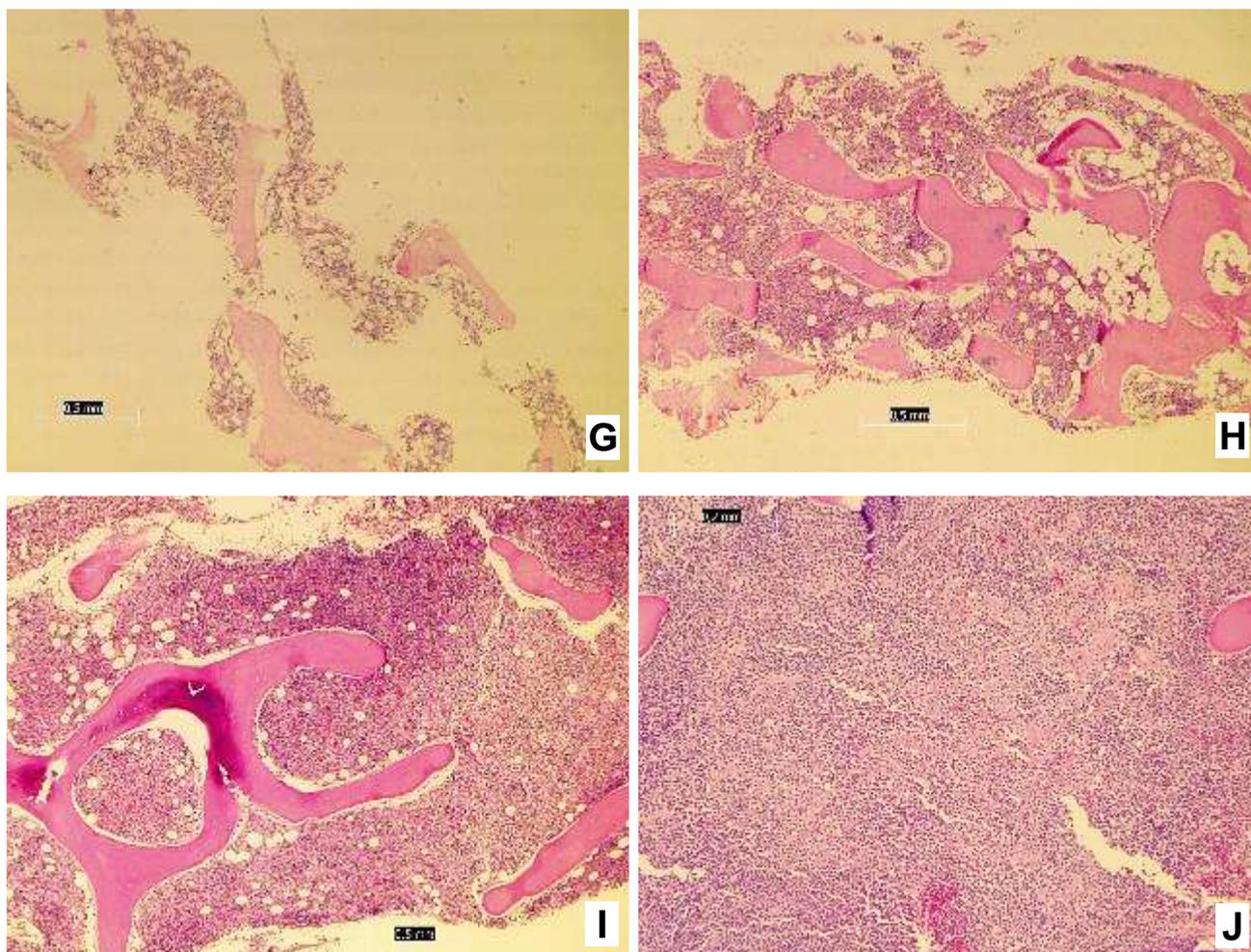
O painel (A) exibe a proporção das séries linfóide (L), eritroide (E) e granulocítica (G) em medula óssea de recém-nascidos, lactentes (1 mês), crianças e adultos. Os painéis (B) e (C) discriminam o percentual normal de diferentes células na medula óssea de adultos e de diferentes idades, respectivamente.

Fonte: Foucar, 2001.

Figura 4 – Avaliação de celularidade de medula óssea



Celularidades de 10% (A), 20% (B), 30% (C), 40% (D), 50% (E), 60% (F).



Celularidades de 10% (A), 20% (B), 30% (C), 40% (D), 50% (E), 60% (F), 70% (G), 80% (H), 90% (I) e 100% (J).

3.1.4.3 Avaliação das linhagens hematopoiéticas

As diferentes linhagens que compõem a medula óssea incluem a linhagem eritrocítica, mielocítica e megacariocítica.

Os precursores mieloides se localizam principalmente próximos às superfícies endosteal das trabéculas ósseas e arteríolas. Já os grupos de células eritrocíticas e megacariocíticas estão mais associadas ao sinusoides (Beham-Schmid & Schmitt-Graeff, 2020).

As ilhas de células eritroides costumam envolver um macrófago centralmente, sendo as mais próximas dele mais imaturas que as mais periféricas. As formas mais imaturas são nucleadas, com pouco citoplasma, núcleos redondos com cromatina dispersa e nucléolo identificável. Já as formas mais maduras, são menores e possuem uma cromatina mais condensada (Beham-Schmid & Schmitt-Graeff, 2020).

A linhagem granulocítica exhibe neutrófilos, eosinófilos e basófilos e todos os seus precursores, e correspondem a cerca de 50-70% das células presentes na BMO. Os blastos localizam-se próximos à superfície das trabéculas ósseas ou periarteriolares (Beham-Schmid & Schmitt-Graeff, 2020).

A relação normal entre a linhagem granulocítica e eritrocítica está em um valor entre 1,5:1 e 3:1.

Os megacariócitos são as mais maiores células da medula óssea, com citoplasma amplo e eosinofílico e núcleo lobulado. Eles não costumam formar *clusters* e podem estar mais dispersos na medula óssea ao invés de próximos aos sinusoides. Normalmente, observam-se entre 8 e 15 megacariócitos/mm², o que corresponde a 2-5 megacariócitos por campo de grande aumento.

Os linfócitos podem, normalmente, formar pequenos agregados ou nódulos linfoides na medula óssea. Os nódulos benignos geralmente são menores que 1 mm; de bordas bem definidas; de distribuição aleatória, geralmente perivasculares (paratrabeculares são mais suspeitos de linfoma); sem atipia celular; podem ter centro germinativo; predomínio de linfócitos T; nos agregados reativos há uma mistura de células B e T, predominando células T; pouca reticulina; e podem ter plasmócitos (policlonais) (Jaffe *et al.*, 2016).

Os plasmócitos podem corresponder a 5% das células da BMO e localizam-se ao longo da adventícia dos vasos sanguíneos. Em casos de plasmocitose reacional, localizam-se preferencialmente num padrão intersticial, isolados ou em pequenos *clusters*, próximos a capilares e macrófagos, sem formar grandes *clusters* ou nódulos, podendo corresponder até 10% ou 20% das células.

Já os mastócitos localizam-se adjacentes às células endoteliais sinusoidais. Em casos de mastocitose reacional não se observa granulomas, atipias, aspecto fusiforme, citoplasma claro e amplo ou aumento de população CD25 positiva.

O estroma é composto por tecido adiposo, fibroblastos, células reticulares, vasos sanguíneos e sinusoides. Nervos são raramente detectados. O conteúdo de ferro, presente em macrófagos ou no estroma, pode ser quantificado.

Para análise inicial deve-se considerar a avaliação do seguinte *check-list*:

- 1) Qualidade e quantidade da amostra;
- 2) Estrutura óssea;
- 3) Celularidade;
- 4) Células hematopoiéticas;

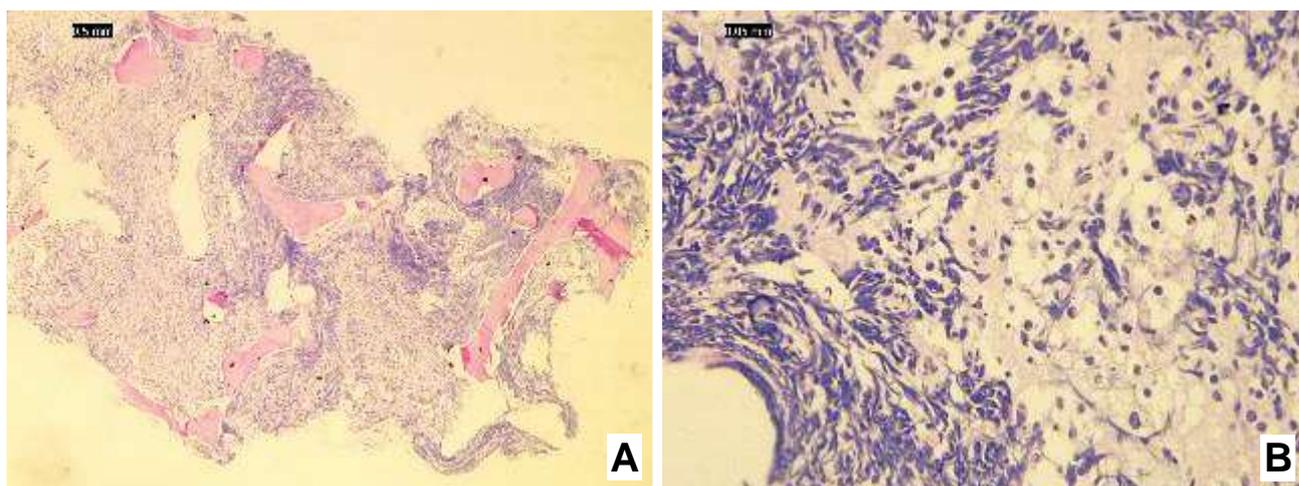
- 5) Estroma;
- 6) Outros componentes celulares.

3.2 INDICAÇÕES PARA A BMO E PROCEDIMENTOS ADOTADOS

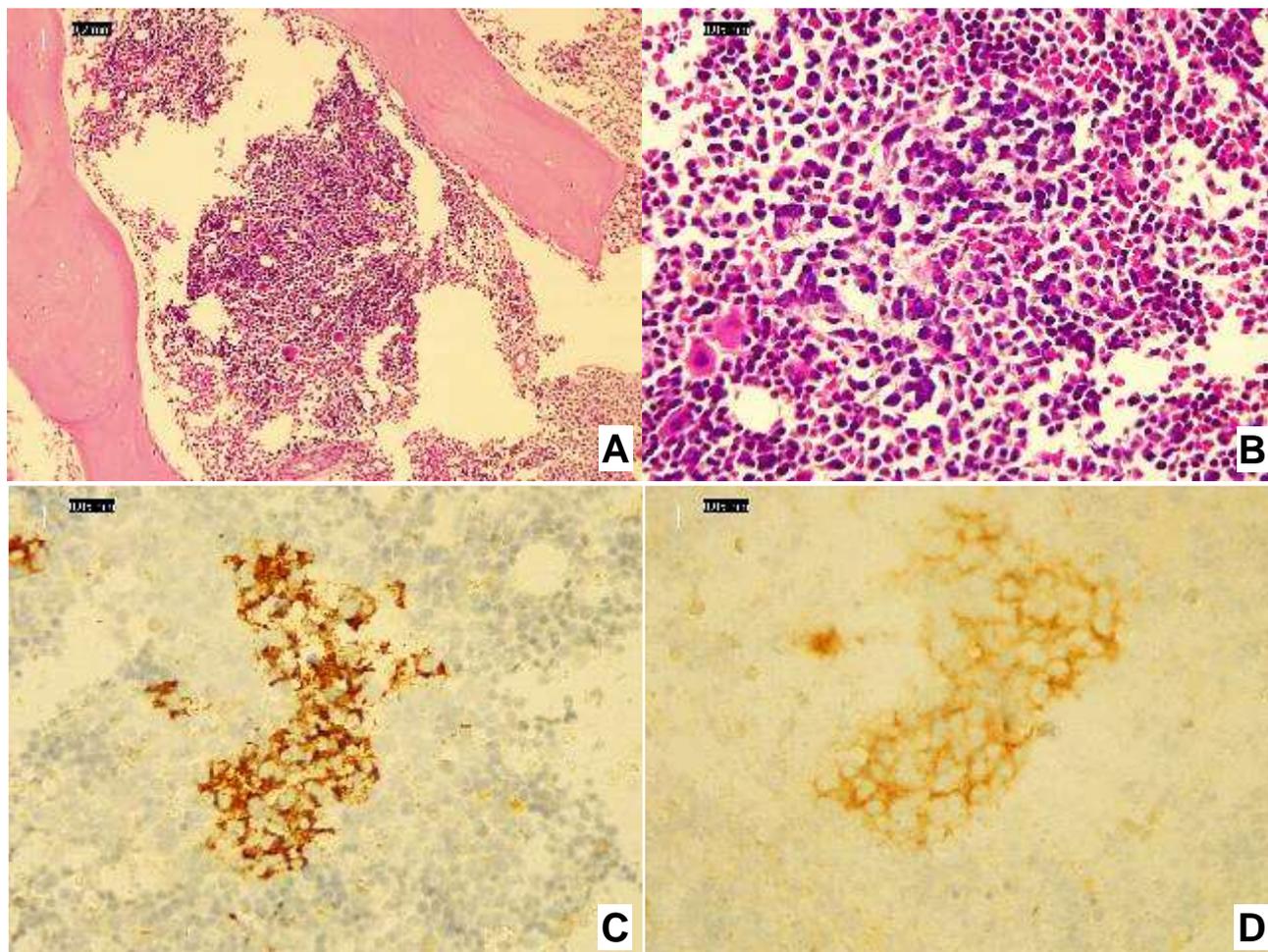
3.2.1 Estadiamento de tumores sólidos pediátricos

- Neuroblastoma: se biópsia adequada, deve-se solicitar nova coloração hematoxilina-eosina (HE) de rotina, NB84 e sinaptofisina (as infiltrações são frequentes, focais e difíceis de visualizar nos cortes de HE).
- Rabdomyossarcoma, retinoblastoma, tumor rabdoide, sarcoma alveolar de partes moles, Sarcoma de Ewing: solicitar imuno-histoquímica somente em casos com áreas suspeitas.

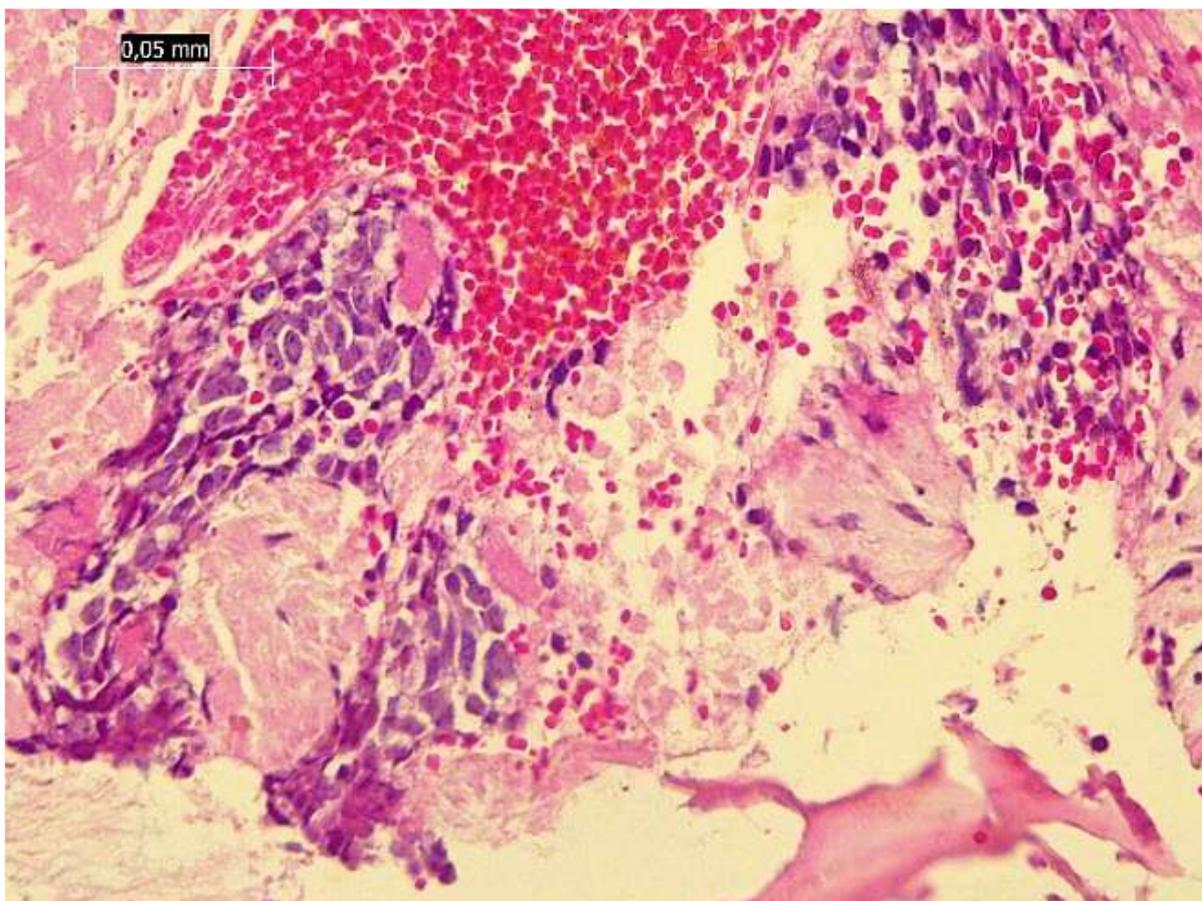
Figura 5 – Retinoblastoma



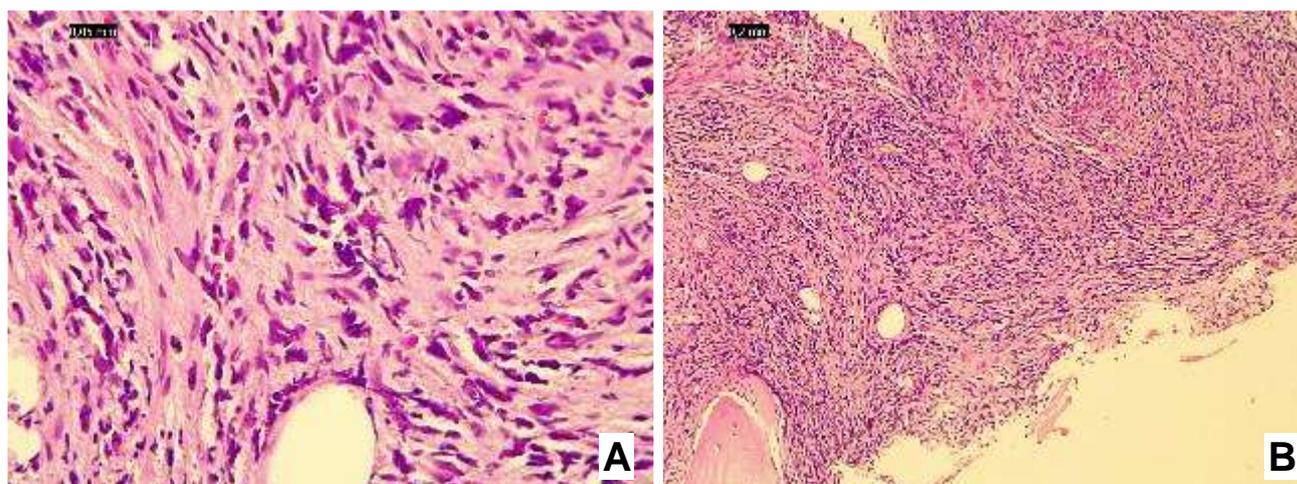
Retinoblastoma infiltrando medula óssea (A e B).

Figura 6 – Neuroblastoma

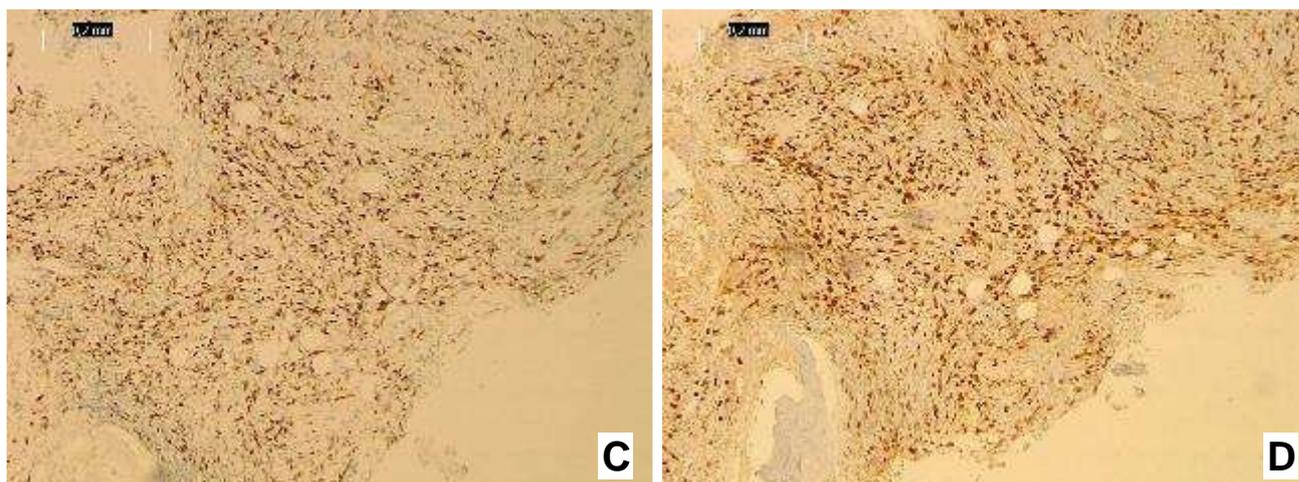
Neuroblastoma metastático para medula óssea, infiltração multifocal (A e B). Positividade para NB84 (C) e sinaptofisina (D).

Figura 7 – Neuroblastoma

Neuroblastoma metastático para medula óssea, com extensa fibrose.

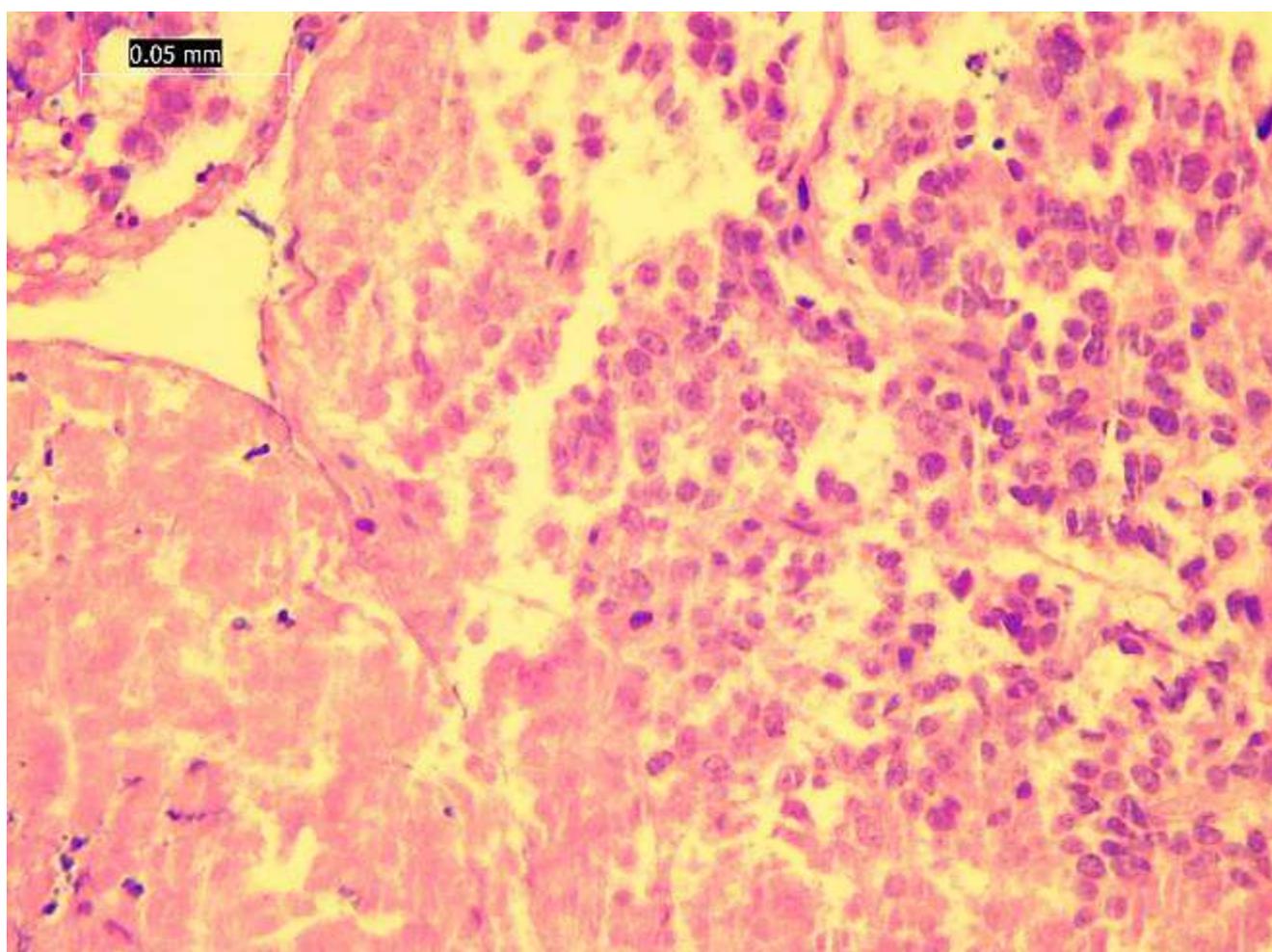
Figura 8 – Rabdomiossarcoma

Rabdomiossarcoma metastático para medula óssea, correspondendo a cerca de 80% da celularidade (A e B).

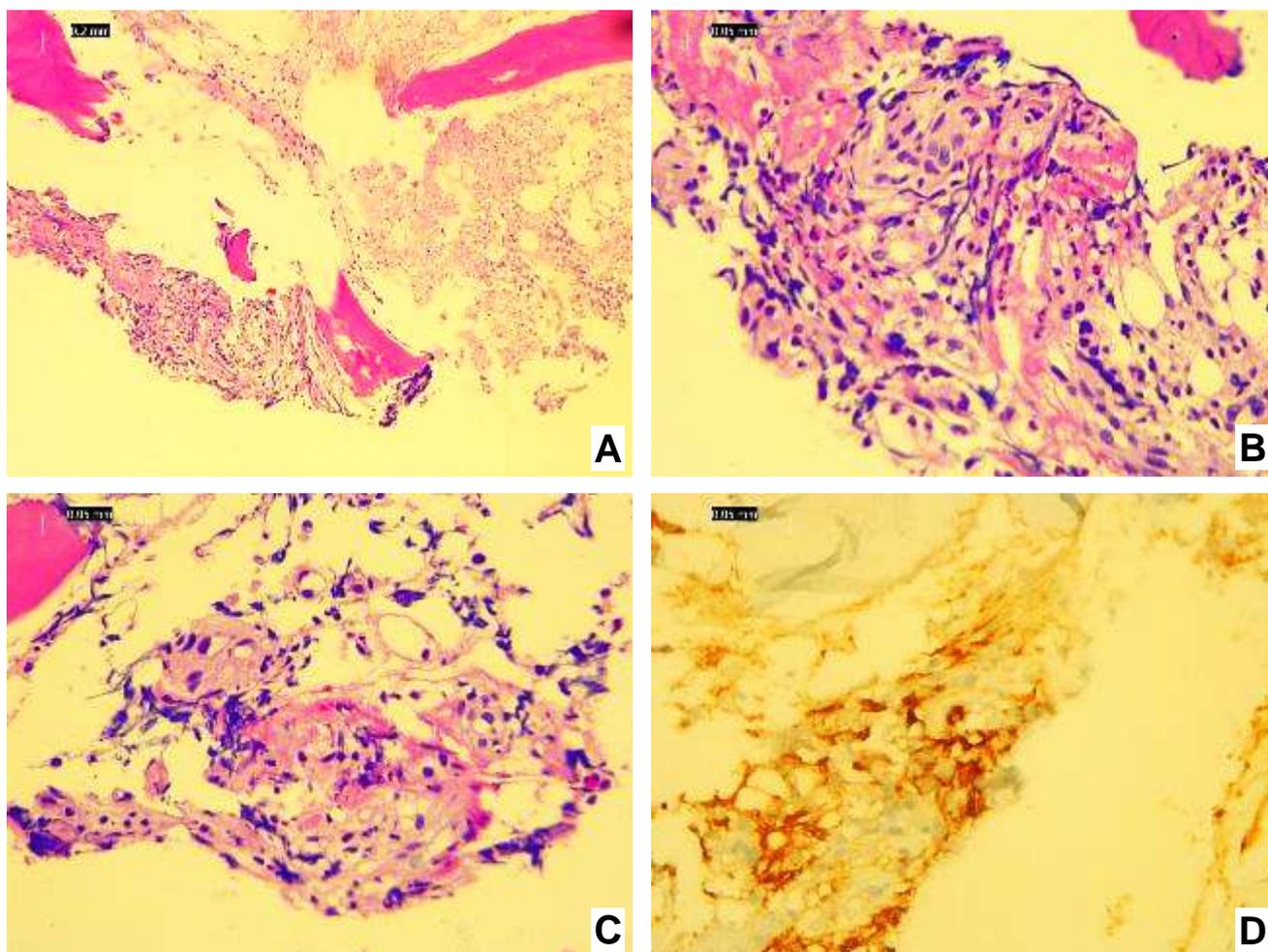


Rabdomiossarcoma metastático para medula óssea. Positividade para desmina (C) e miogenina (D).

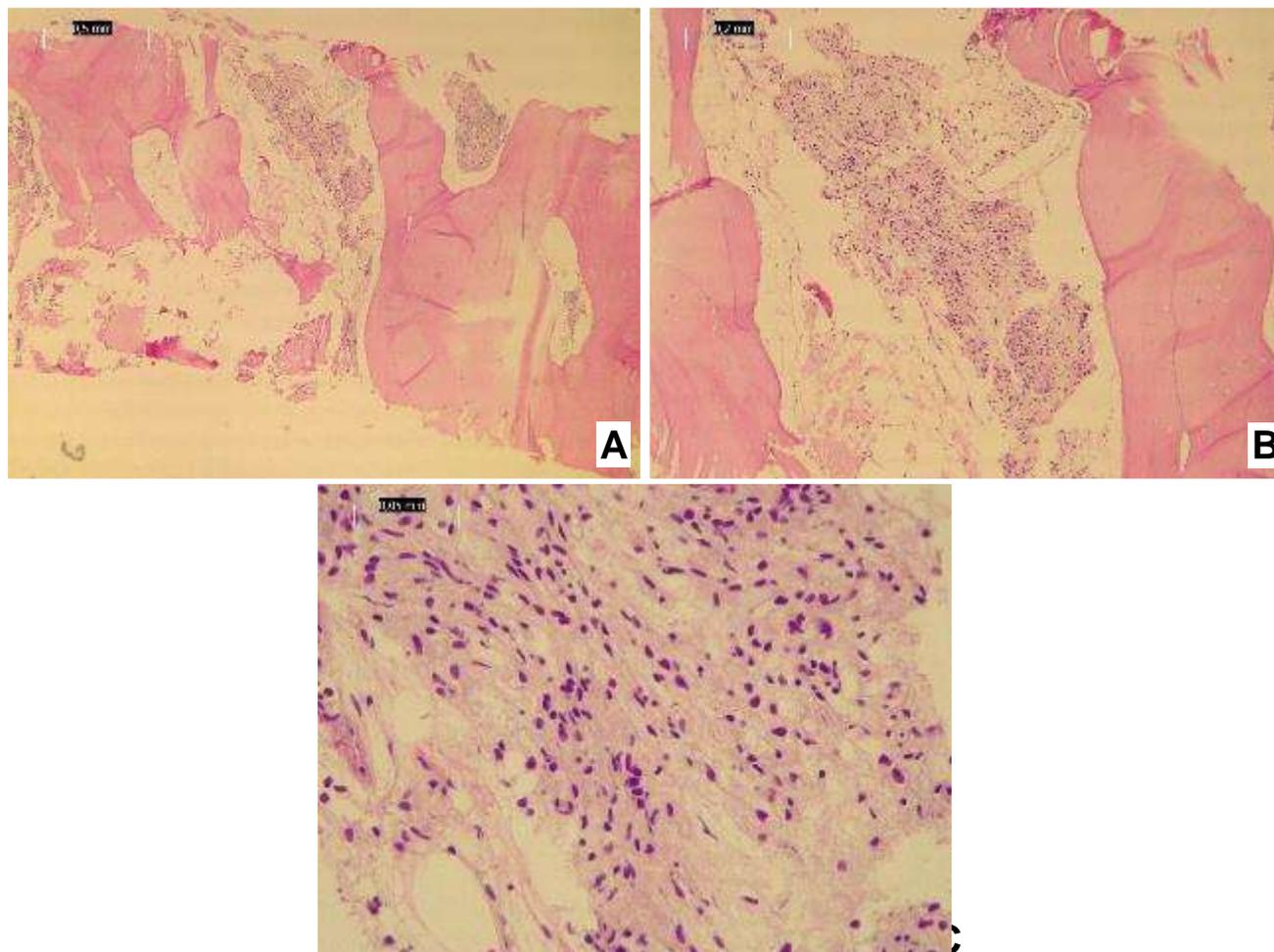
Figura 9 – Sarcoma de Ewing



Infiltração de medula óssea por Sarcoma de Ewing, correspondendo a 100% da celularidade global.

Figura 10 – Sarcoma de Ewing

Infiltração focal de medula óssea por Sarcoma de Ewing, correspondendo a menos de 5% da celularidade, que é de 30% (A-C). Positividade para CD99 (D).

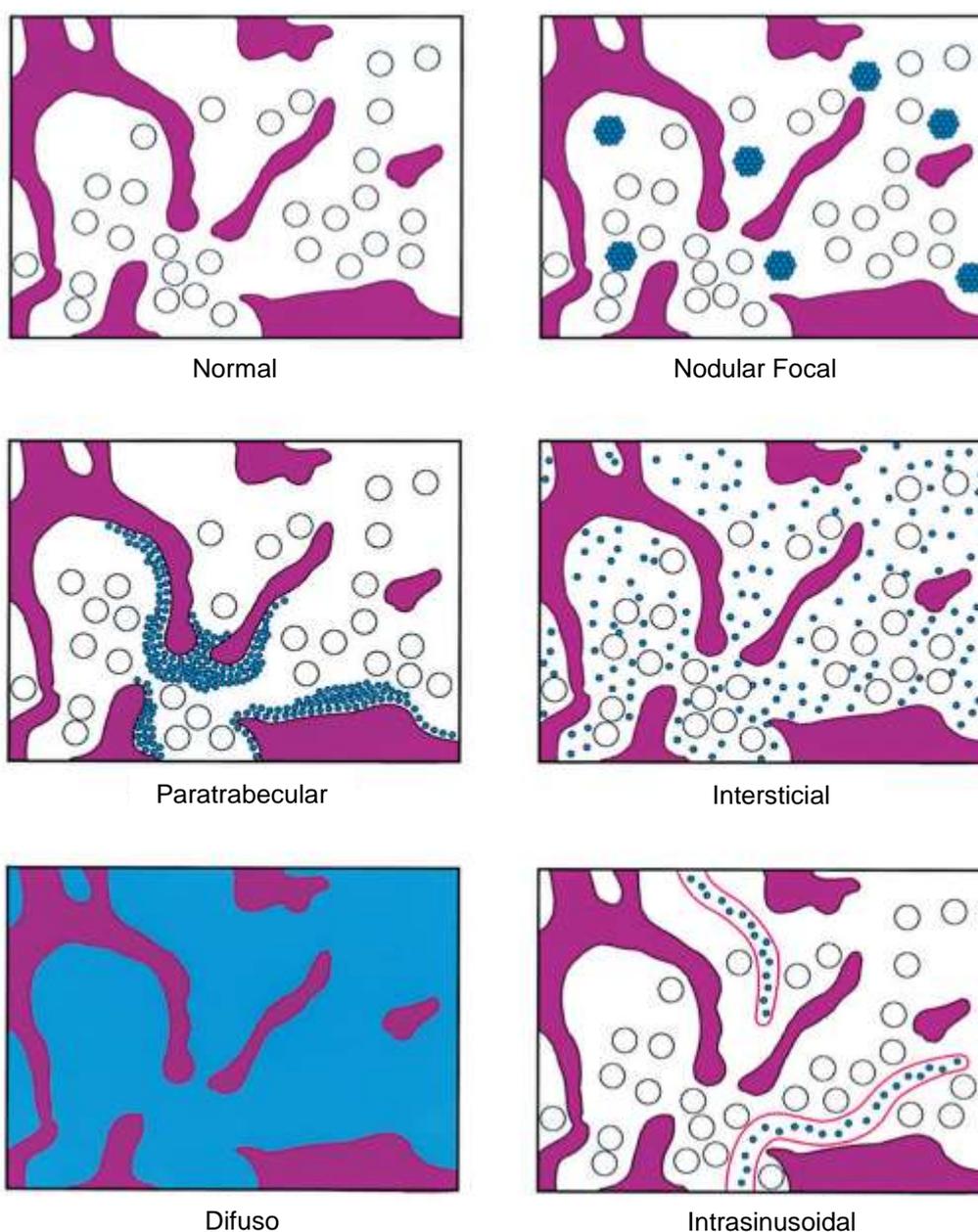
Figura 11 – Sarcoma de partes moles

Sarcoma de partes moles metastático para medula óssea (A-C).

3.2.2 Infiltração da medula óssea por linfomas de células B e células T

O padrão de infiltração secundária da medula óssea por linfomas pode ser nodular, paratrabecular, intersticial, intrasinusoidal e difuso (figura 12). A compreensão dos diferentes padrões, assim como os padrões mais prevalentes em cada tipo de linfomas, é fundamental para a suspeita morfológica, e consequente solicitação de exames complementares.

Figura 12 – Infiltração de medula óssea por linfoma



Padrões de infiltração de medula óssea por linfomas não-Hodgkin.

Adaptado de Jaffe *et al.*, 2016.

Outro aspecto importante para a identificação de uma infiltração secundária de linfoma à medula óssea é a diferenciação de agregados linfóides benignos. Deve-se estar atento para, em casos de histórico de linfomas, não confundir um agregado linfóide benigno com uma possível infiltração por linfomas não-Hodgkin (LNH) (figura 13). Além disso, é importante conhecer os padrões de infiltração e sua relação com cada um dos linfomas não-Hodgkin (figura 14).

Figura 13 – Diferenças entre linfoma e agregado linfóide benigno

BENIGNO	MALIGNO
Os agregados são poucos	Os agregados são variáveis em número e podem ser múltiplos
Agregados com distribuição aleatória	Agregados paratrabeculares podem estar presentes
Os agregados são geralmente redondos, bem circunscritos	Os agregados costumam ter formato irregular, com bordas infiltrativas
Composições celulares polimorfas	Composição celular geralmente homogênea, exceto em alguns linfomas periféricos de células T e linfoma de Hodgkin; características citológicas atípicas podem estar presentes
Infiltrados intrasinusoidais geralmente ausentes	Infiltrados intrasinusoidais podem estar presentes
A vascularização é frequentemente proeminente	A vascularização geralmente não é proeminente, exceto nos linfomas periféricos de células T.
Centros germinativos benignos estão ocasionalmente presentes	Centros germinativos benignos não estão presentes, exceto em alguns linfomas da zona marginal
Ausência de linfócitos morfológicamente anormais em esfregaços ou "imprints" de medula óssea	Linfócitos morfológicamente anormais podem estar presentes em esfregaços ou "imprints" da medula óssea
As imunocolorações mostram uma mistura de células B e T, muitas vezes com predominância de células T (ocorrem exceções)	Imunocolorações mostrando predominância de células B, fenótipo aberrante ou plasmócitos monoclonais sugerem linfoma de células B; um fenótipo aberrante de células T sugere linfoma de células T
Nenhuma população de células B monotípica ou população de células T fenotipicamente anormal identificada por citometria de fluxo (ocorrem exceções)	Restrição de cadeia leve de imunoglobulina ou fenótipo aberrante de células T por citometria de fluxo (ocorrem exceções)
Nenhum rearranjo monoclonal do gene IGH ou TCR por análise molecular (ocorrem exceções)	Os rearranjos do gene monoclonal IGH ou TCR são frequentemente identificados por análise molecular (ocorrem exceções)

Características que ajudam a distinguir entre agregado linfóide benigno e infiltração maligna de medula óssea.

Adaptado de Jaffe *et al.*, 2016.

Figura 14 – Aspectos histológicos de linfomas não-Hodgkin envolvendo a medula óssea

TIPOS DE LINFOMA	INCIDÊNCIA (%)	PADRÃO	CITOLOGIA	COMENTÁRIOS
Leucemia linfocítica crônica/linfoma linfocítico (LLC/SLL)	85 (SLL) 100 (LLC)	Aleatório focal Difuso Intersticial	Linfócitos pequenos e maduros; centros de proliferação podem estar presentes	Infiltrados paratrabeculares indicam linfoma do tipo não LLC/SLL; A positividade de LEF1 distingue LLC/SLL de outros linfomas de pequenas células B
Linfoma linfoplasmocitário	80-100	Aleatório focal Paratrabecular focal Intersticial Difuso	Espectro de células desde pequenos linfócitos até células plasmáticas; imunoblastos podem estar presentes; corpos de Dutcher estão frequentemente presentes; mastócitos aumentados	Infiltrados paratrabeculares podem estar presentes; a maioria dos casos tem mutação MYD88 L265P
Linfoma de células do manto	60-90	Focal aleatório Intersticial Difuso Focal paratrabecular Raramente intrasinusoidal	Linfócitos pequenos com núcleos irregulares; pode ser blastóide; células raras com nucléolos proeminentes	Infiltrados paratrabeculares podem estar presentes; células circulantes de linfoma são comuns; BCL1 e SOX11 são positivos
Linfoma folicular	Grau 1-2: 50-70 Grau 3: 15-25	Paratrabecular Focal aleatório Difuso Intersticial	Geralmente predominam pequenos linfócitos clivados; grandes células clivadas ou não clivadas podem estar presentes	Infiltrados paratrabeculares distintos são comuns; folículos neoplásicos podem estar presentes; A positividade de CD10 e BCL6 nas células do linfoma é menor na medula óssea do que no linfonodo; linfoma de células B grandes pode ter linfoma folicular discordante de baixo grau na medula óssea
Linfoma de zona marginal esplênico	100	Intrasinusoidal Intersticial Focal aleatório Difuso	Linfócitos pequenos com núcleos ligeiramente irregulares, cromatina condensada e quantidades moderadas de citoplasma	A infiltração intrasinusoidal é comum; centros germinativos reativos podem estar presentes; "linfócitos vilosos" podem estar presentes nos esfregaços de sangue
Linfoma de zona marginal extranodal de baixo grau	5-44	Focal aleatório Focal paratrabecular Intersticial Intrasinusoidal	Células pequenas com cromatina condensada e quantidade escassa a moderada de citoplasma; células grandes dispersas ocasionais podem estar presentes	Extensão da infiltração da medula óssea geralmente mínima; envolvimento sanguíneo evidente é incomum
Linfoma de zona marginal nodal	30-50	Focal aleatório Intersticial Focal paratrabecular	Células pequenas com cromatina condensada e quantidades escassas a moderadas de citoplasma	
Linfoma difuso de grandes células B	Tipo comum: 10-30 "Double-hit": 40-90	Focal aleatório Paratrabecular Difuso	Células grandes com núcleos irregulares, nucléolos distintos ou proeminentes; pode ter subtipo histológico discordante na medula óssea, como linfoma de células B de baixo grau	Os infiltrados linfomatosos podem ser heterogêneos com células T proeminentes (linfoma de grandes células B rico em células T/histiócitos); a imuno-histoquímica para antígenos de células B é essencial na identificação do grande componente de células B; casos raros de linfoma de grandes células são intravasculares

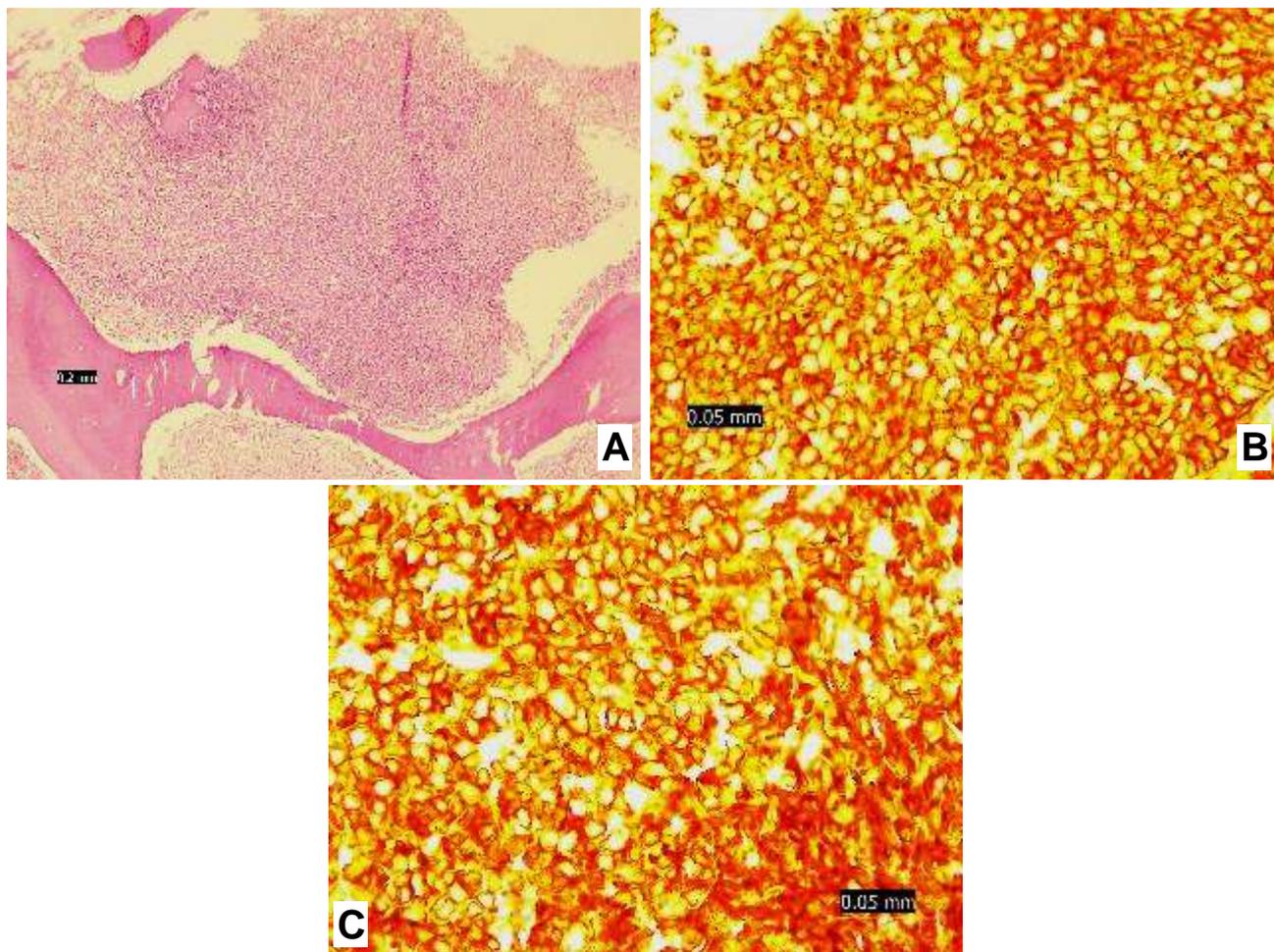
Linfoma de Burkitt	30-60	Intersticial Difuso	Células de tamanho médio com cromatina reticular, múltiplos nucléolos pequenos e citoplasma basofílico; vacúolos citoplasmáticos são comuns	Rearranjo do gene MYC positivo; padrão de "céu estrelado" pode estar presente; mitoses e necrose frequentes são comuns
Linfoma T periférico, SOE	20-40	Focal aleatório Difuso	População linfóide polimorfa; os núcleos são frequentemente hiper cromáticos e irregulares; células grandes com nucléolos podem estar presentes; componente celular reativo proeminente, muitas vezes misturado com células de linfoma	A vascularização e a fibrose reticulínica são frequentemente proeminentes; o infiltrado é menos bem demarcado do que a maioria dos linfomas de células B
Linfoma de grandes células anaplásicas	10-30	Focal aleatório Intersticial com células escassas	Células grandes com núcleos em forma de ferradura e citoplasma abundante (células características)	A taxa de detecção é maior com imunocoloração para CD30 ou ALK1
Linfoma de células T hepatoesplênico	100	Intrasinusoidal Intersticial	Variável; frequentemente linfócitos de tamanho médio com atipia citológica; pode ter cromatina dispersa semelhante a blastos	Os infiltrados linfomatosos podem ser sutis e a imunocoloração para CD3 e proteínas citotóxicas é útil; normalmente, TCR $\gamma\delta^+/\text{CD4}^-/\text{CD8}^-$ isocromossomo 7q é comum
Linfoma de células T angioimunoblástico	50-80	Focal aleatório	Infiltrados polimorfos; células neoplásicas com citoplasma claro são incomuns	A positividade para CD10 e CXCR13 nas células do linfoma é menos comum na medula óssea; o diagnóstico primário baseado apenas nos achados da medula óssea é um desafio
Linfoma de células T/NK, tipo nasal	10-20	Intersticial, geralmente com células escassas	Tamanho variável; células pequenas, médias a grandes ou uma mistura	A hibridização <i>in situ</i> para EBER pode ser necessária para identificar infiltrado sutil na medula óssea

Adaptado de Jaffe *et al.*, 2016.

3.2.2.1 Linfomas e proliferações linfóides de células NK e células T

- Linfomas e proliferações linfóides de células NK e células T: sempre solicitar estudo imuno-histoquímico complementar.
- Linfoma de grandes células anaplásicas: pode infiltrar como células isoladas. Deve-se solicitar CD30 e ALK.
- Linfoma/leucemia de células T do adulto (ATLL): pode ter infiltração focal. Comparar o CD3 com o CD4, solicitar CD 25.
- Cuidado com as infiltrações intersticiais e intrasinusoidais: sempre pesquisar com imuno-histoquímica (CD3 e CD20; demais marcadores conforme necessidade).

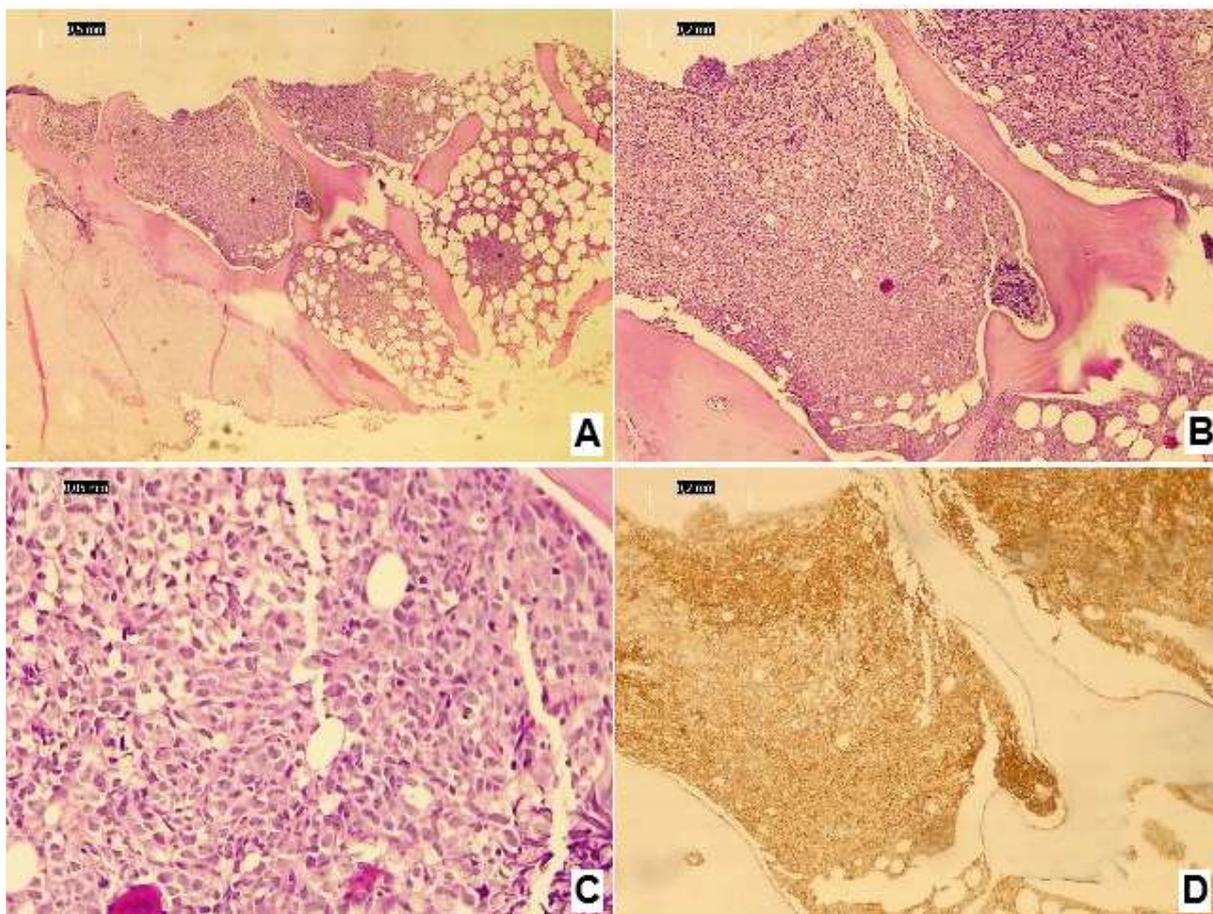
Figura 15 – Linfoma de grandes células anaplásicas



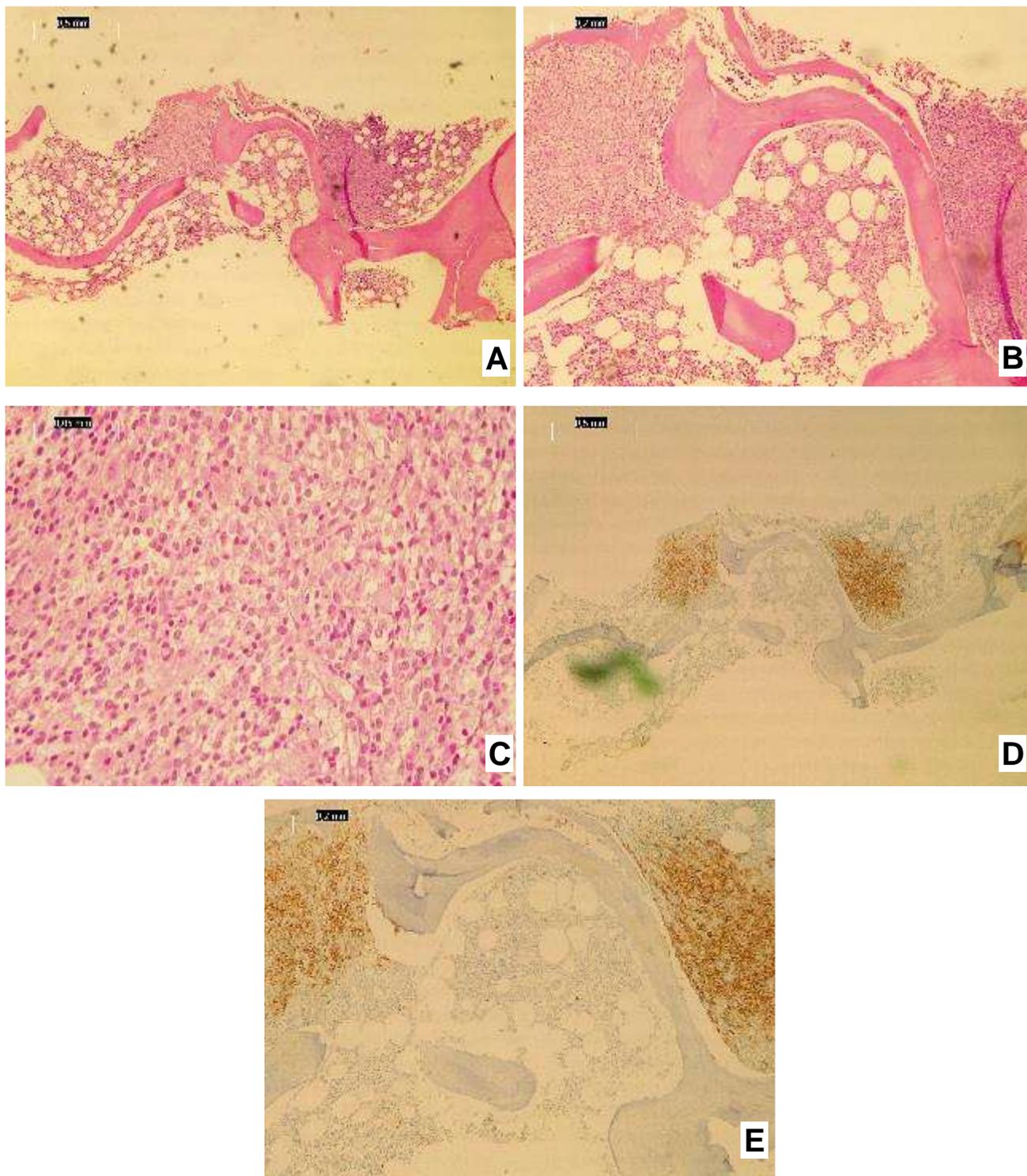
Infiltração de medula óssea por linfoma não Hodgkin, compatível com linfoma de grandes células anaplásicas, ALK negativo (A). Positividade para CD30 (B) e CD4 (C).

3.2.2.2 Linfomas de células B agressivos

- Linfoma difuso de grandes células B (LDGCB): a avaliação é no HE. Deve-se fazer imuno-histoquímica apenas se houver dúvidas na área suspeita.
- Linfoma de Burkitt: se tiver qualquer área amassada e/ou mal definida, deve-se investigar com CD20, CD3, CD10, dentre outros.

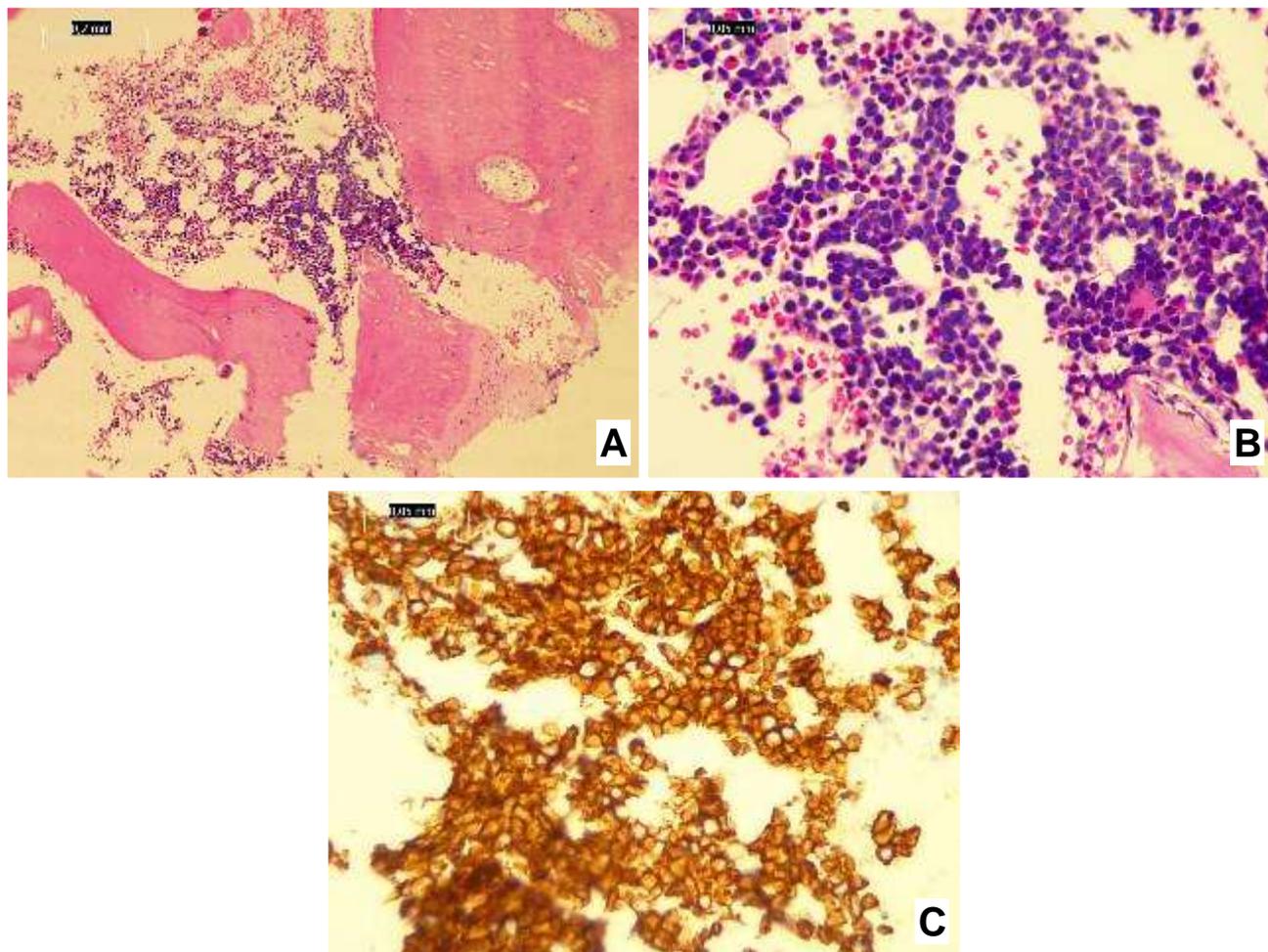
Figura 16 – Linfoma difuso de grandes células B

Infiltração da medula por linfoma difuso de grandes células B (A, B e C). Positividade para CD20 (D)

Figura 17 – Linfoma difuso de grandes células B

Linfoma difuso de grandes células B, histologia concordante, infiltrando medula óssea correspondendo a 20% da celularidade global, que é de 60% (A, B e C). Positividade para CD20 (D e E).

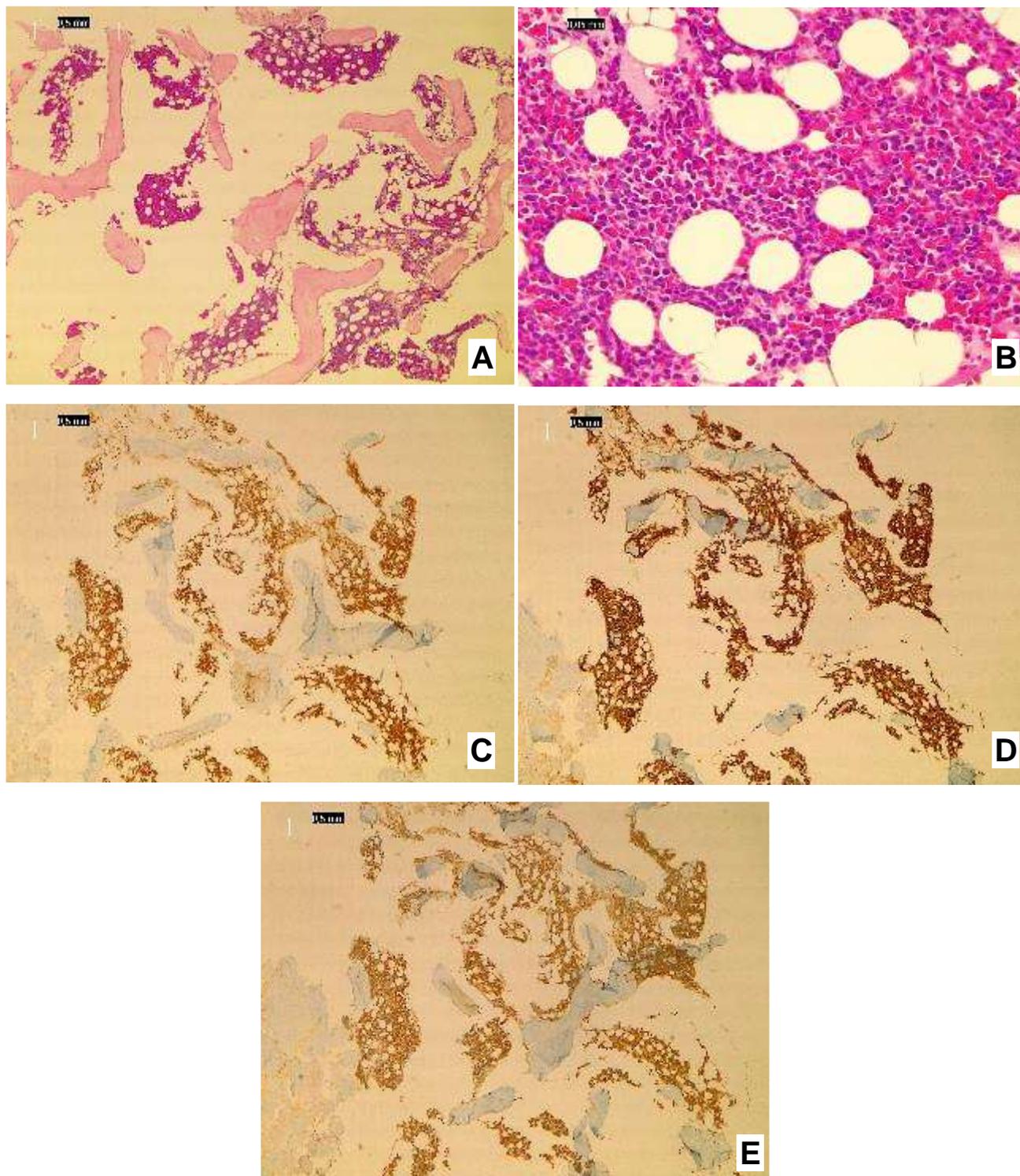
Figura 18 – Linfoma de Burkitt



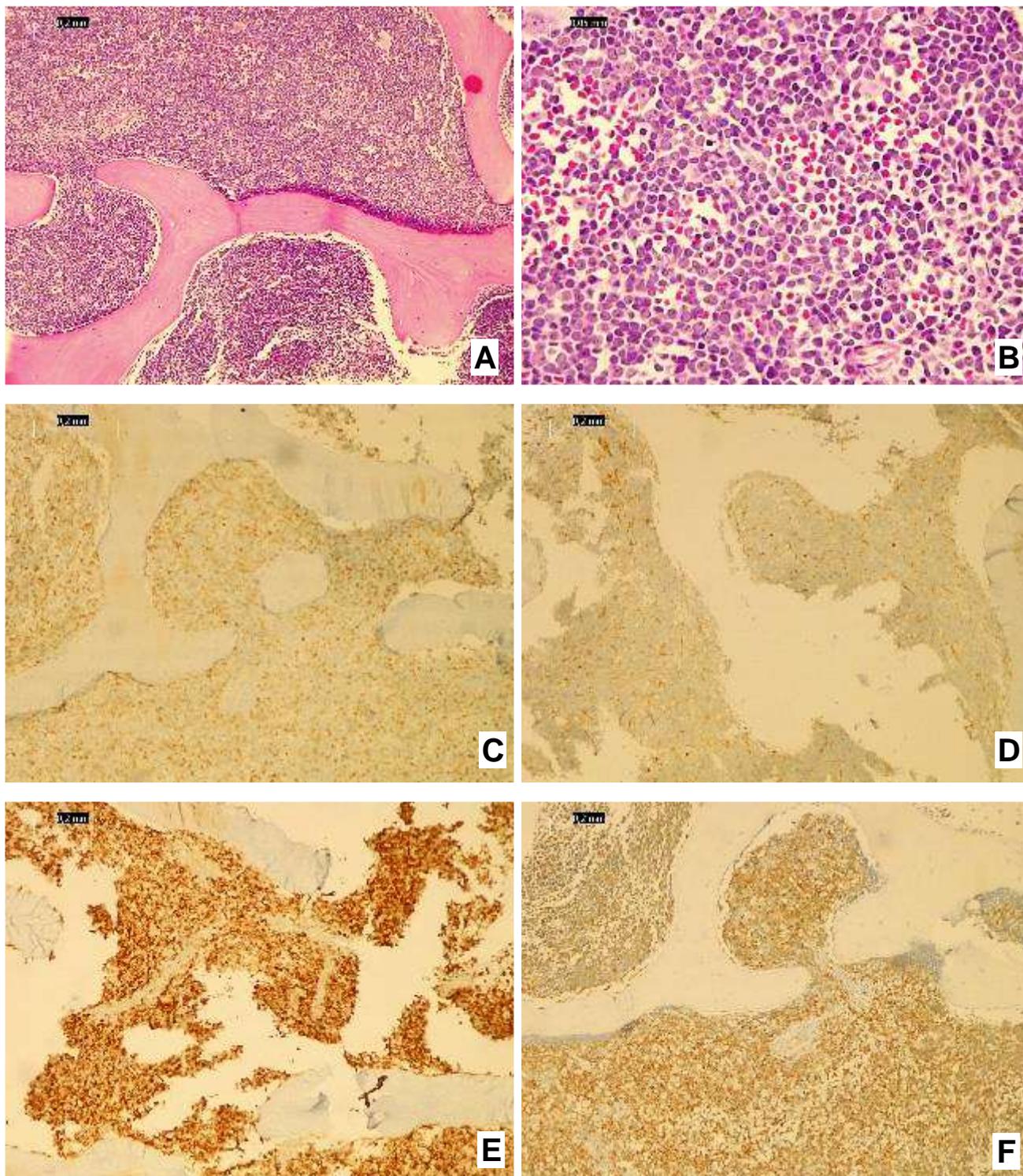
Infiltração da medula óssea por Linfoma de Burkitt, correspondendo a 50% da celularidade (A e B). Positividade para CD20 (C).

3.2.2.3 Leucemias/linfomas linfoblásticos B e T

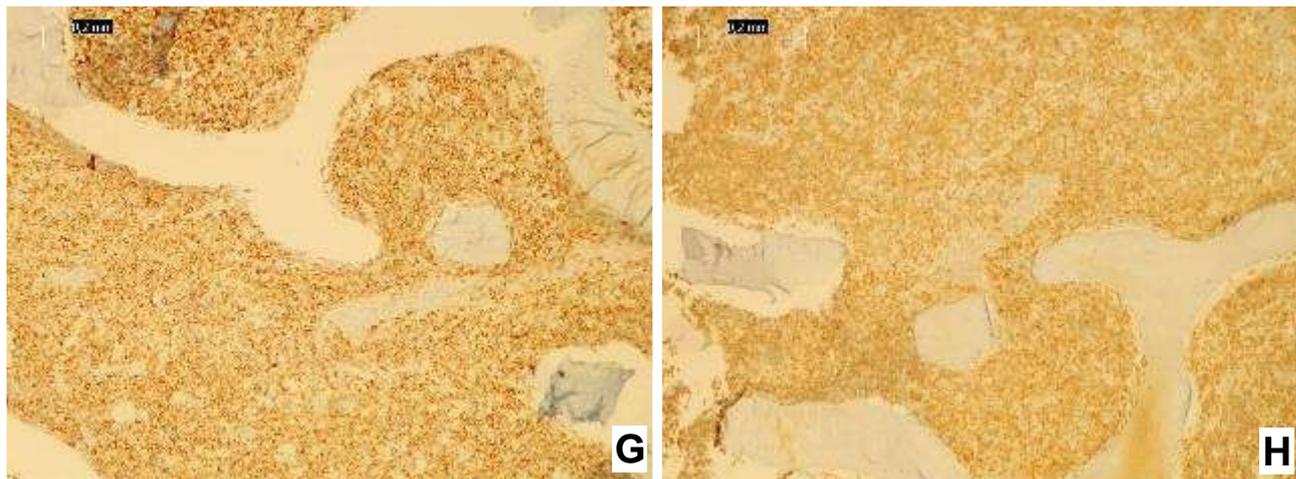
- Checar citometria de fluxo.
- T: CD3, CD4, CD8, CD34, CD5, CD1a, TdT (sempre incluir CD34 e CD1a – Early T precursor).
- B: comum ter CD20 negativo. Deve-se solicitar CD79a, PAX5, CD10 e TdT. Se paciente adulto, deve-se avaliar a história clínica e excluir linfomas de células B maduras com morfologia blastoide.
- Deve-se excluir fenótipo ambíguo de B/mieloide e T/mieloide: CD117 e mieloperoxidase.

Figura 19 – Leucemia/linfoma linfoblástico B

Infiltração da medula óssea por blastos linfóides B, correspondendo a cerca de 80% da celularidade global, que é de 60%, compatível com leucemia/linfoma linfoblástico B (A e B). Positividade para PAX5 (C), CD10 (D) e TdT (E).

Figura 20 – Leucemia/linfoma linfoblástico T

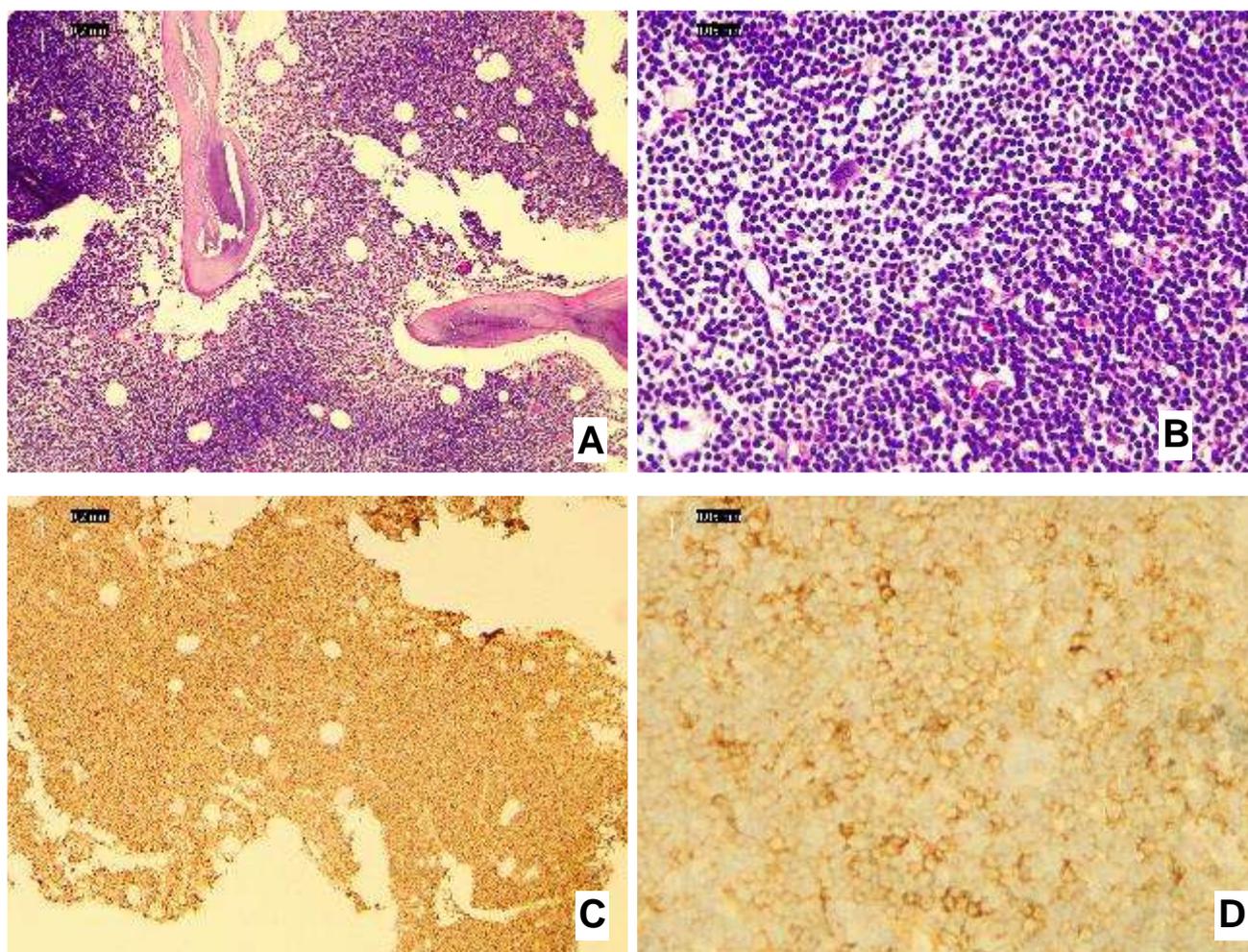
Leucemia/linfoma linfoblástico T, correspondendo a cerca de 80% da celularidade global, que é de 100% (A e B). O perfil imuno-histoquímico é compatível com células T precursoras iniciais. Positividade para CD3 (C), CD4 (D), CD7 (E), CD34 (F).



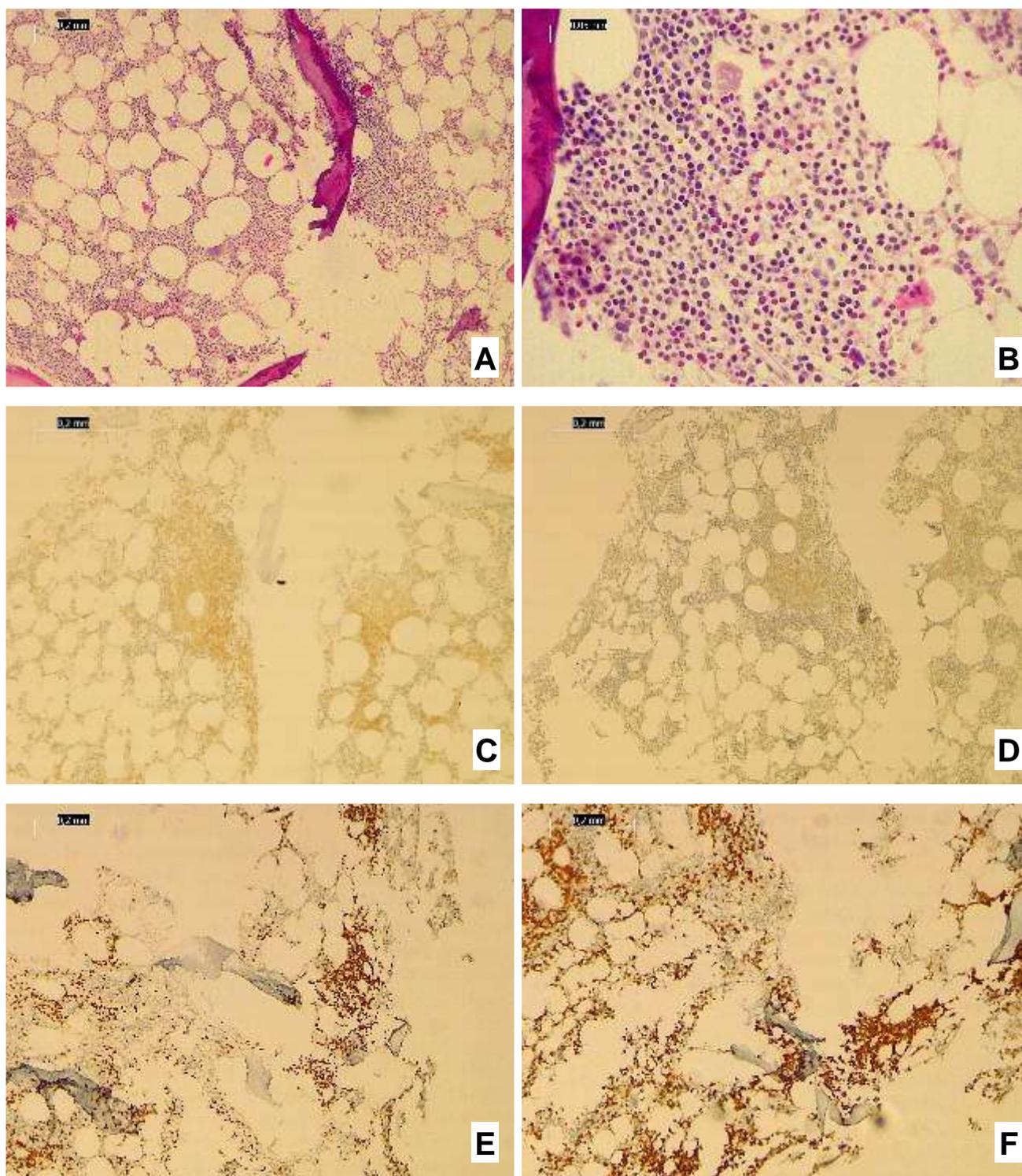
Leucemia/linfoma linfoblástico T, correspondendo a cerca de 80% da celularidade global, que é de 100% (A e B). O perfil imuno-histoquímico é compatível com células T precursoras iniciais. Positividade para CD117 (G) e TdT (H).

3.2.2.4 Linfomas B de células pequenas/indolentes (estadiamento e diagnóstico)

- Leucemia Linfóide Crônica/Linfoma Linfocítico (LLC/SLL): se infiltração difusa, pode dar o diagnóstico no HE. Para infiltrações discretas fazer painel com CD23 e CD5.
- Linfoma Folicular (LF): Apenas avaliação no HE. Se o paciente já foi tratado e parece ter infiltração (padrão paratrabecular é característico), fazer PAX5/CD79a e CD3 para verificar se o infiltrado é somente células T.
- Linfoma de células do Manto / Linfoma de Zona Marginal Extranodal: Sempre fazer pesquisa por imuno-histoquímica. Podem infiltrar com padrão intersticial, de difícil visualização. Deve-se solicitar CD20 e ciclinaD1.
- Suspeita de Tricoleucemia: fazer painel para pequenas células B, CD25, BRAFV600E e/ou Anexina-1.

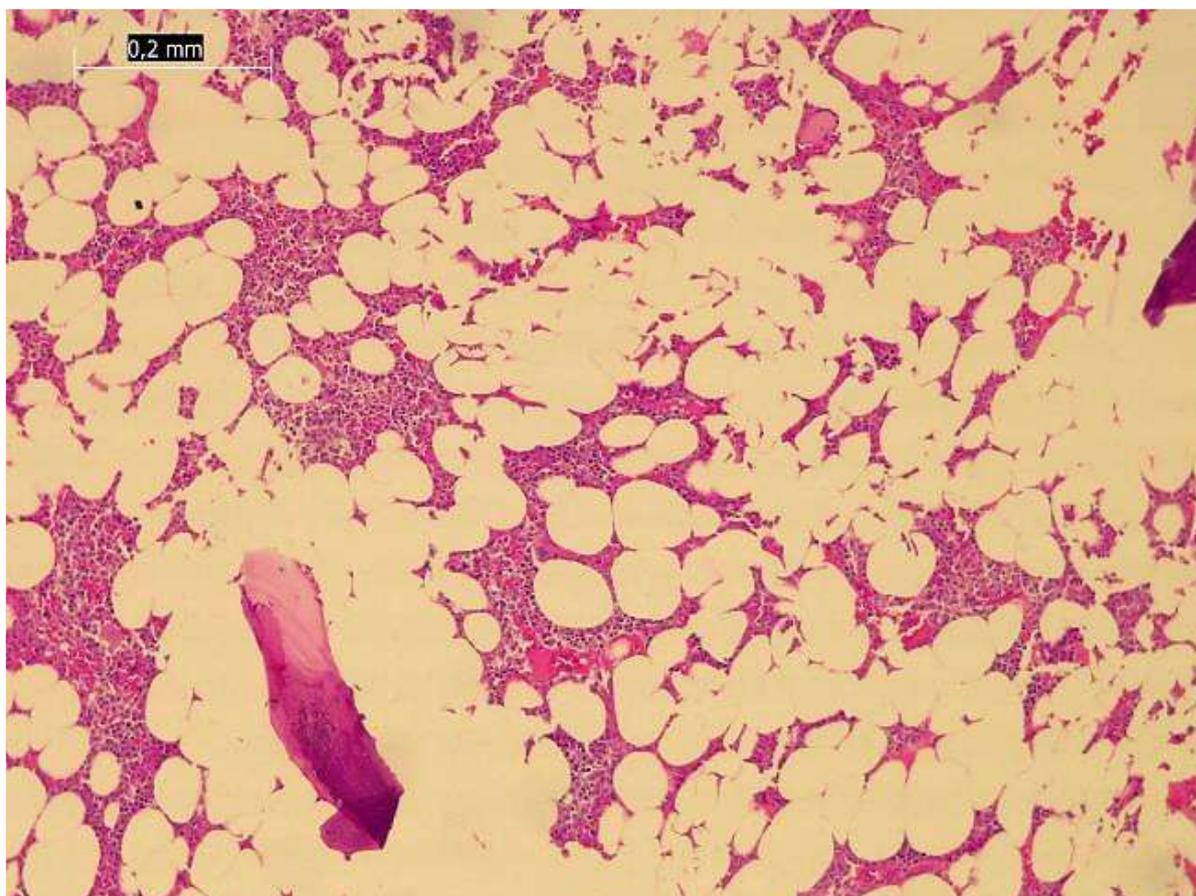
Figura 21 – Leucemia Linfoide Crônica/Linfoma Linfocítico

Infiltração difusa de medula óssea por linfoma/leucemia de pequenos linfócitos maduros de imunofenótipo B, correspondendo a mais de 90% de celularidade global (A e B). Positividade para CD5 (C) e CD23 (D).

Figura 22 – Leucemia Linfoide Crônica/Linfoma Linfocítico

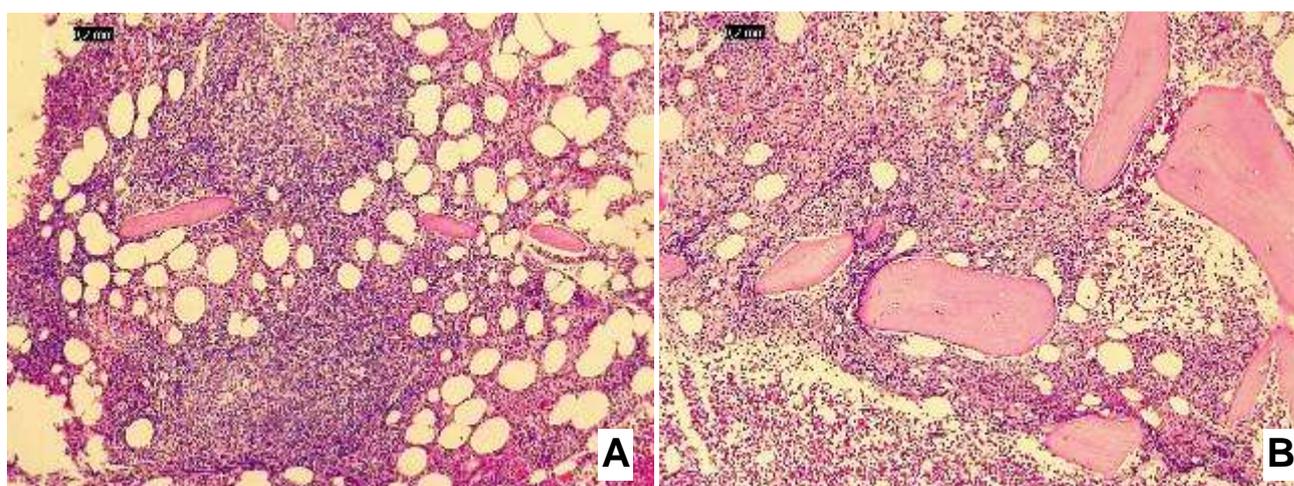
Infiltração da medula óssea por linfoma/leucemia de pequenas células, padrão intersticial e focal nodular, correspondendo a cerca de 30% da celularidade global, que é de 50% (A e B). O perfil imuno-histoquímico favorece linfoma linfocítico/leucemia linfoide crônica. Positividade para CD5 (C), C23 (D), PAX5 (E) e CD79a (F).

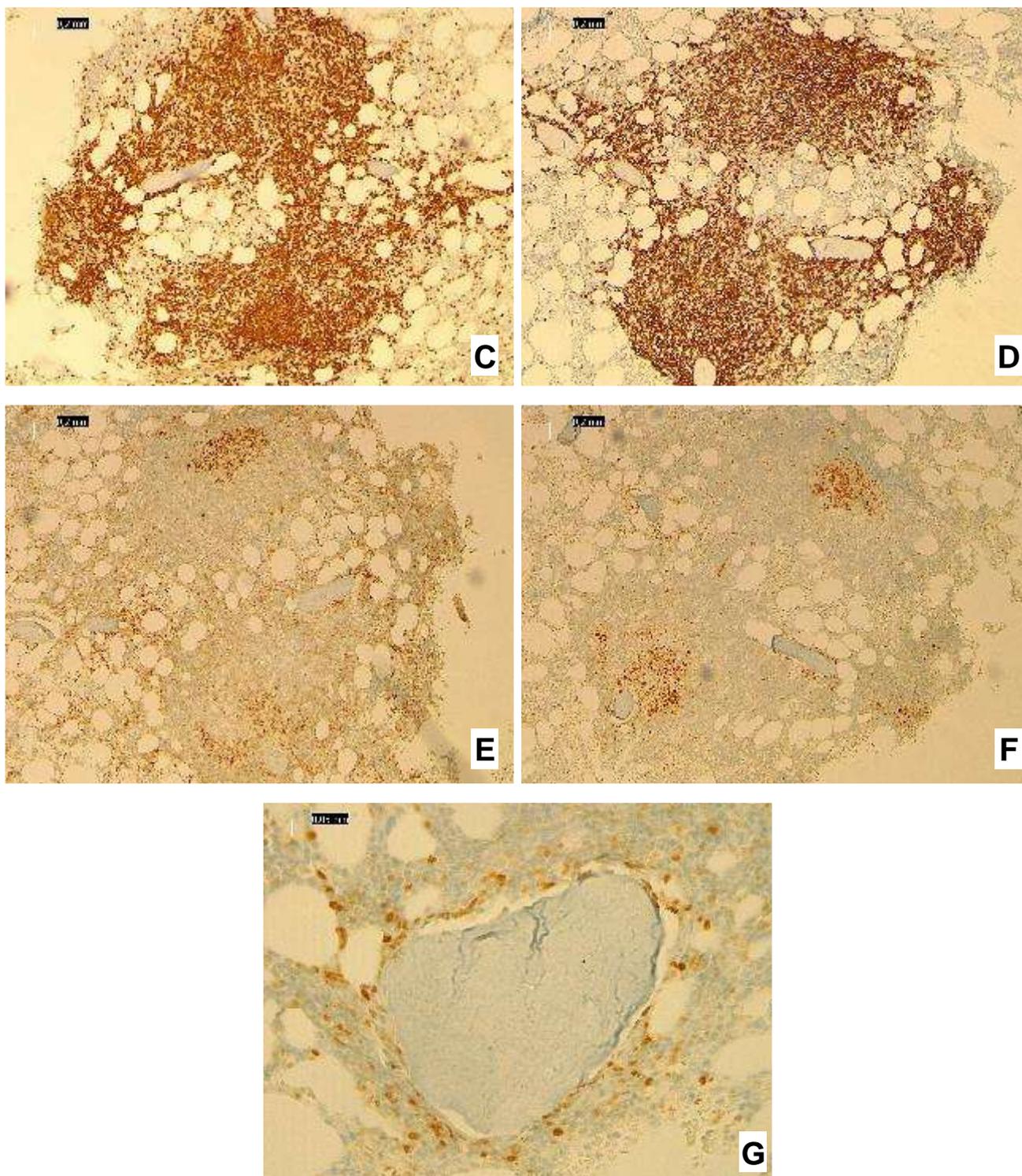
Figura 23 – Leucemia Linfoide Crônica/Linfoma Linfocítico



Infiltração da medula óssea por linfoma/leucemia de pequenas células. O perfil imunohistoquímico favorece linfoma linfocítico/leucemia linfoide crônica.

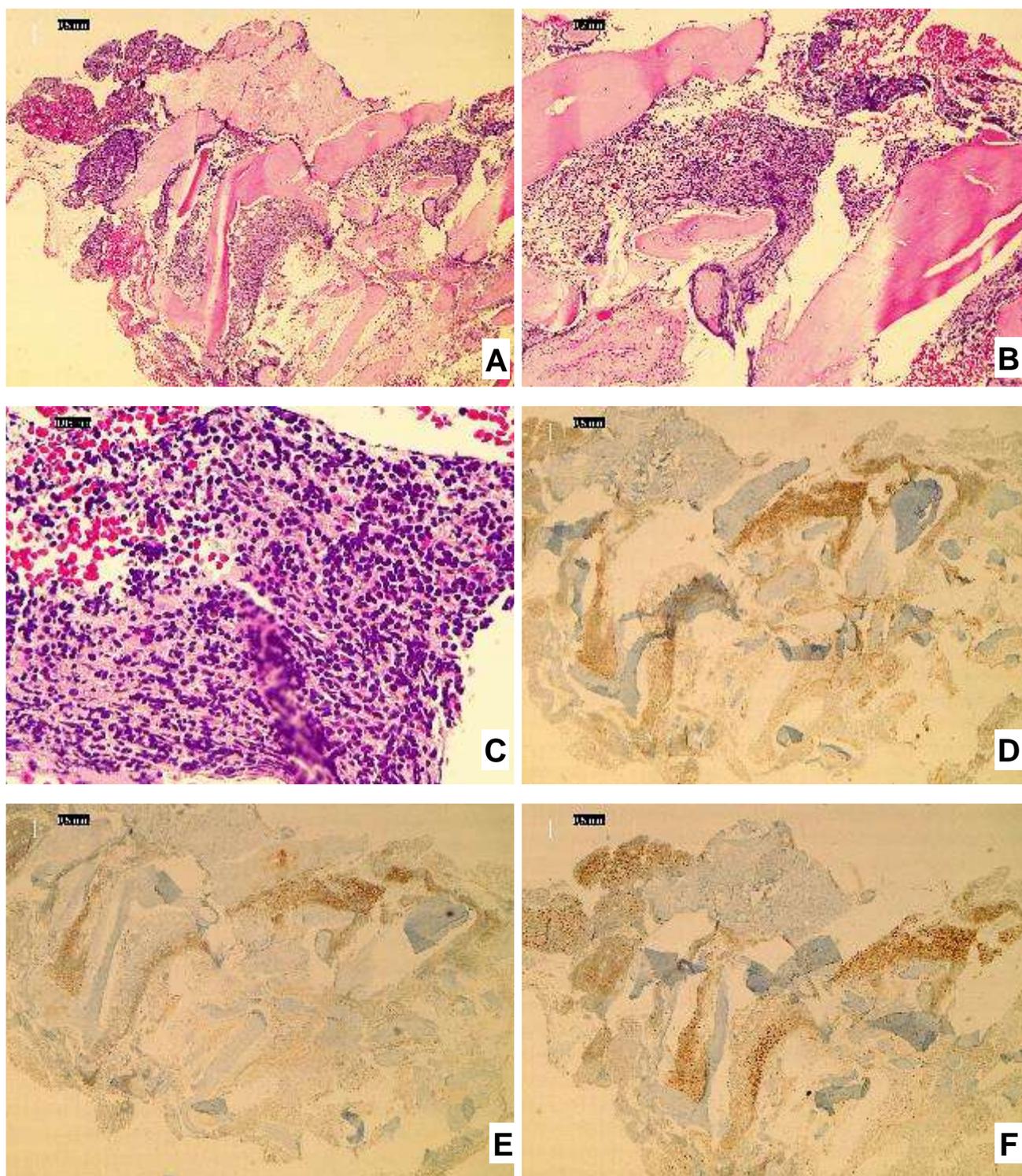
Figura 24 – Linfoma folicular



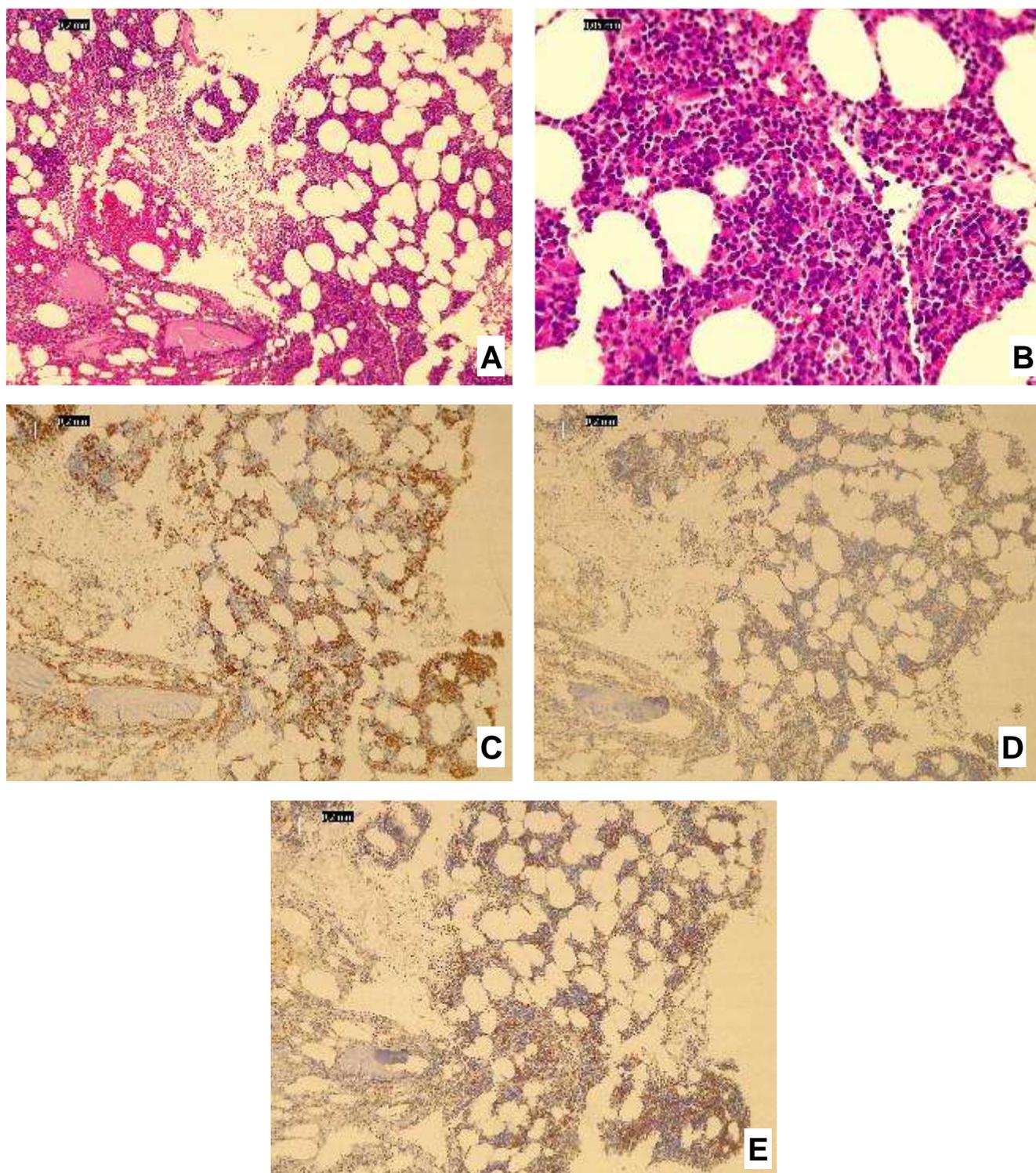


Infiltração de medula óssea por linfoma folicular, padrão focal nodular (A) e paratrabecular (B), correspondendo a cerca de 30-40% da celularidade global, que é de 70%. Positividade de PAX5 (C), CD20 (D), CD10 (E), BCL-6 (F – nodular; G – paratrabecular).

Figura 25 – Linfoma folicular

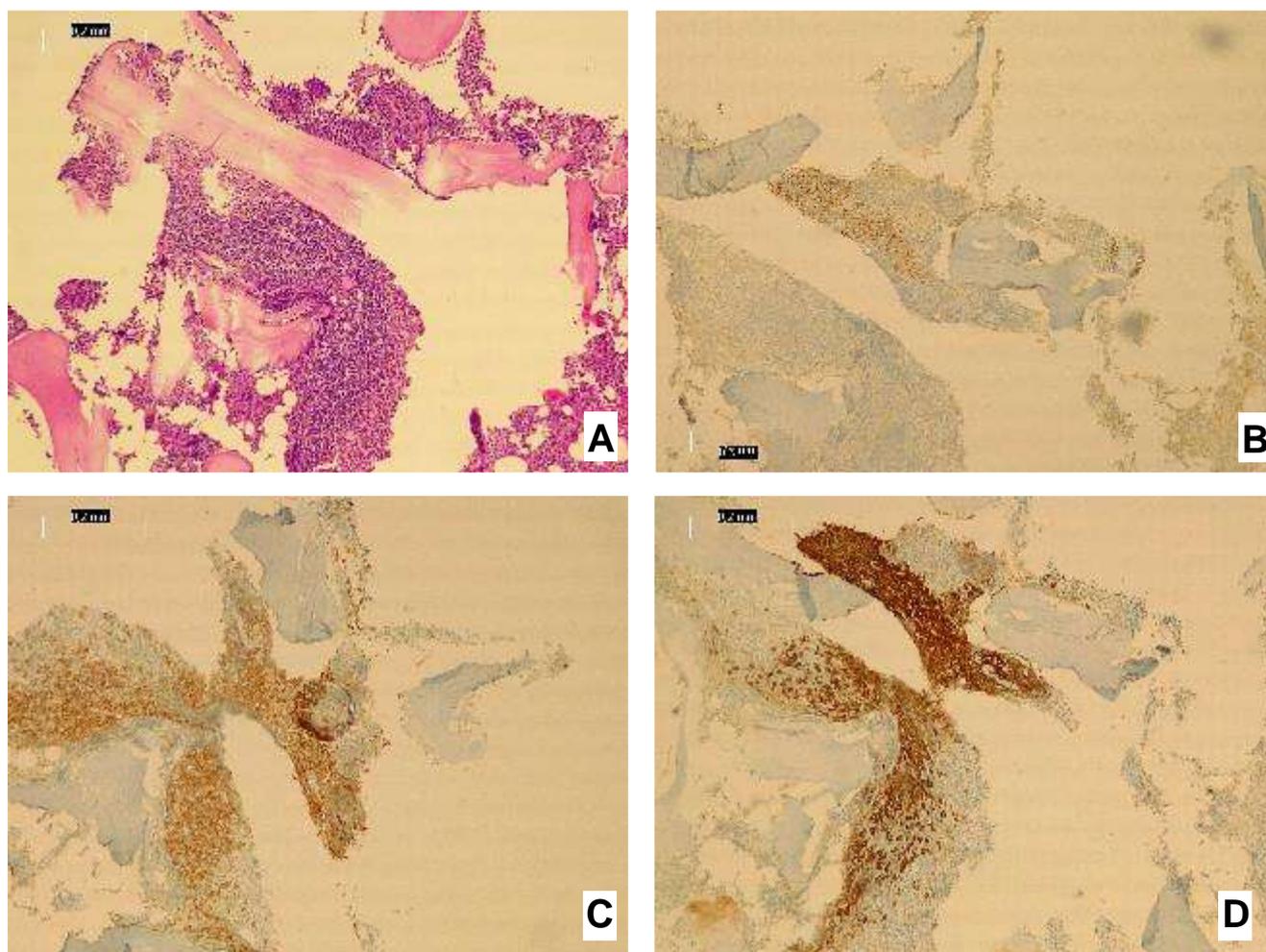


Infiltração da medula óssea por linfoma clássico folicular, padrão intersticial e paratrabecular, correspondendo a cerca de 80% da celularidade global, que é de 90% (A, B e C). Positividade para CD10 (D), CD20 (E) e PAX5 (F).

Figura 26 – Linfoma de células do manto

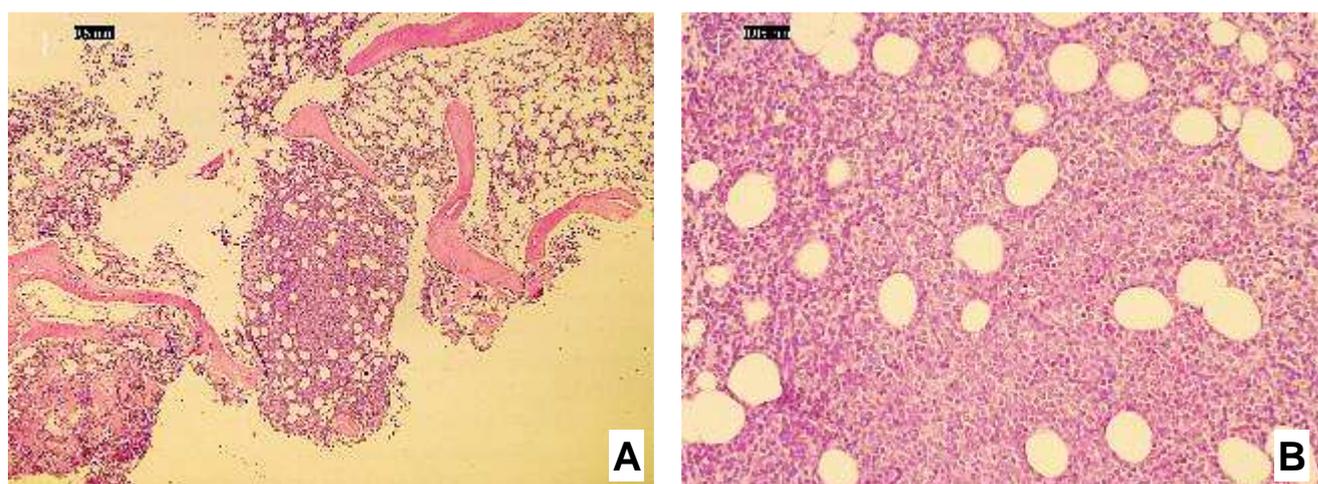
Infiltração da medula óssea por linfoma de células do manto, correspondendo a cerca de 50% da celularidade global, que é de 60% (A e B). Positividade para CD20 (C), CD5 (parcial) (D) e ciclinaD1 (E).

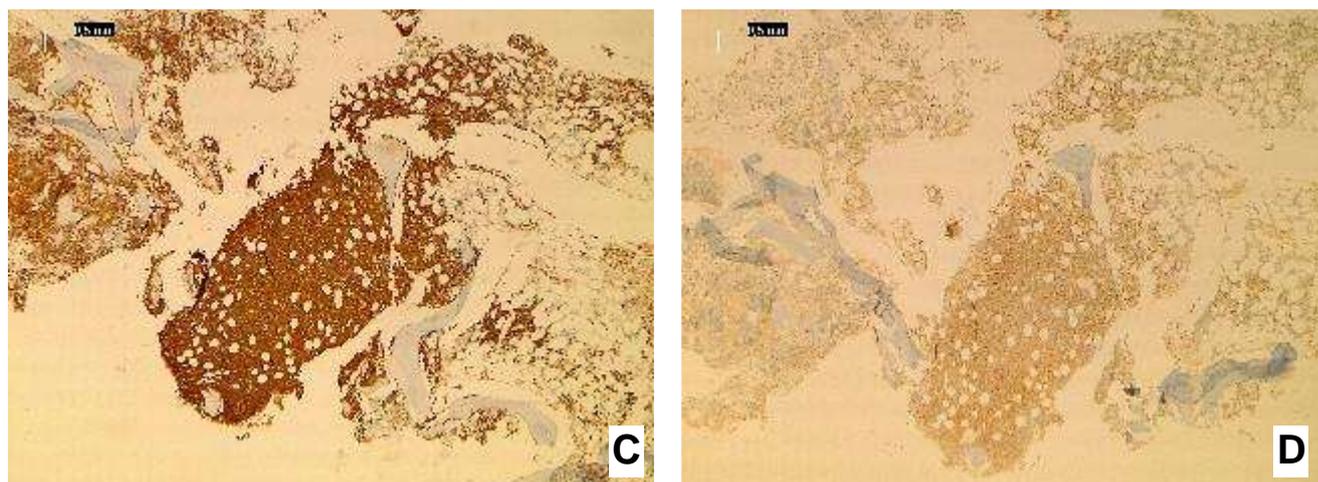
Figuras 27 – Linfoma de células do manto



Infiltração da medula óssea por linfomas de células do manto, padrão paratrabecular e focal nodular, correspondendo a cerca de 10% da celularidade global, que é de 50% (A). Positividade para ciclinaD1 (B), CD5 (C) e CD20 (D).

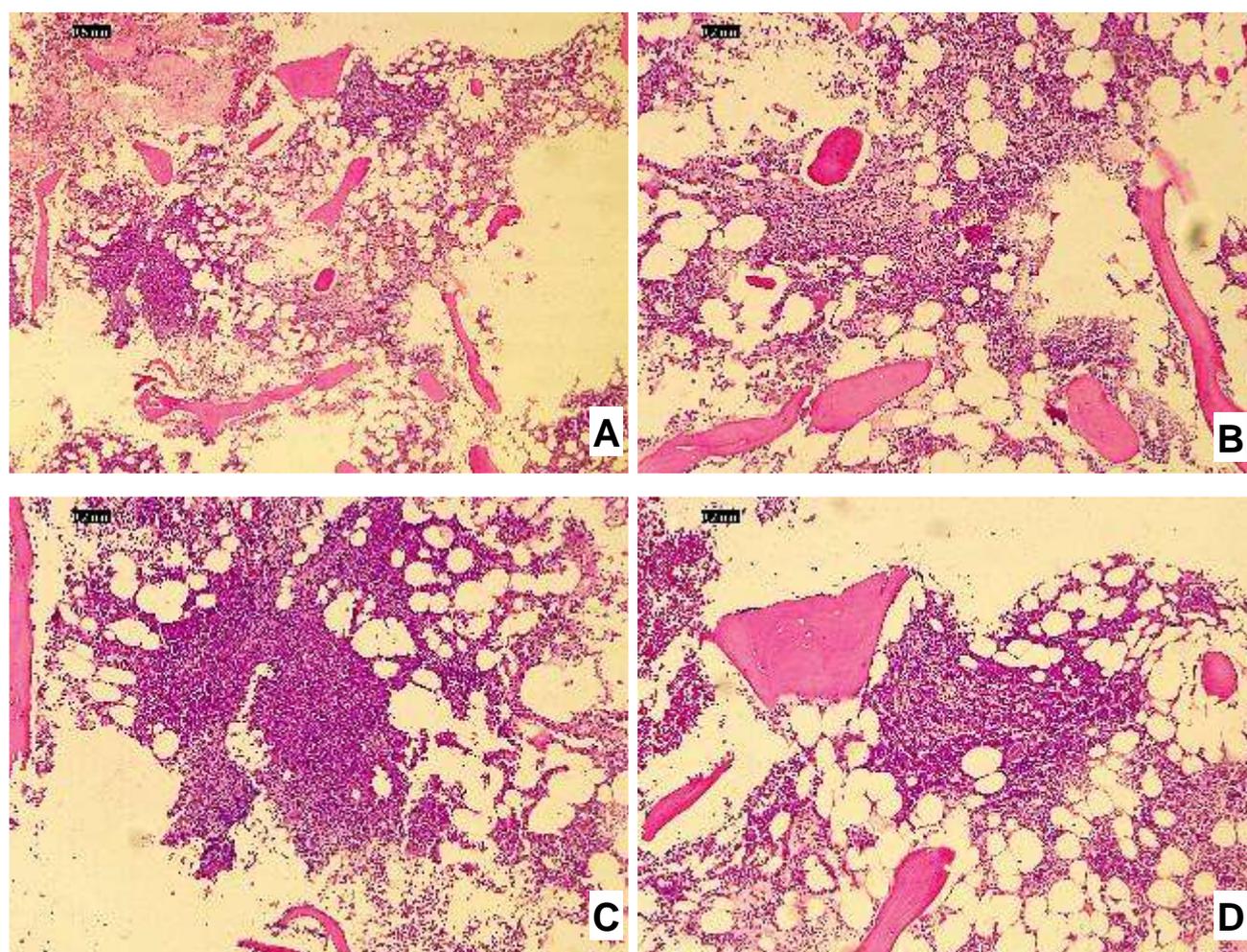
Figura 28 – Linfoma de células do manto

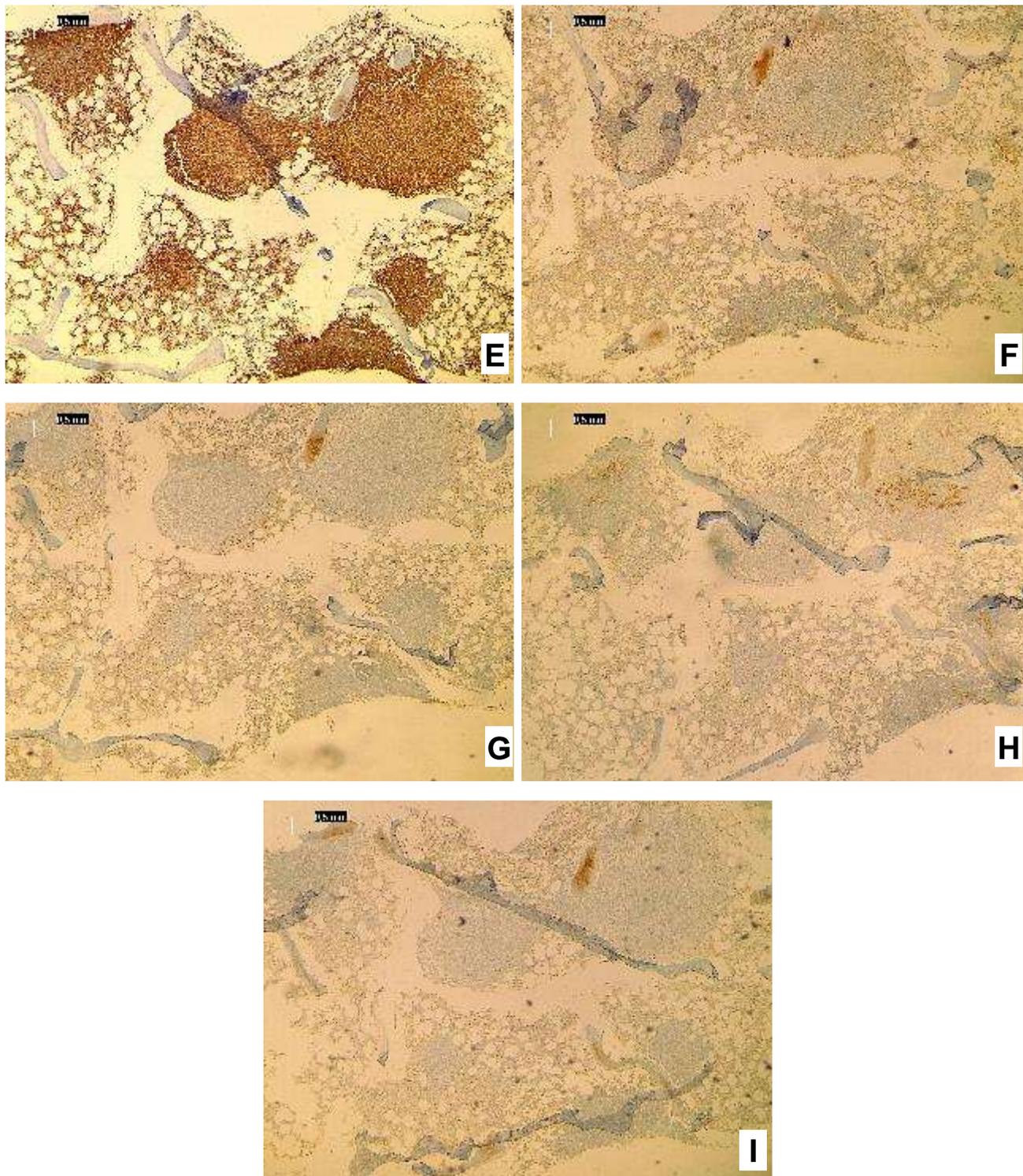




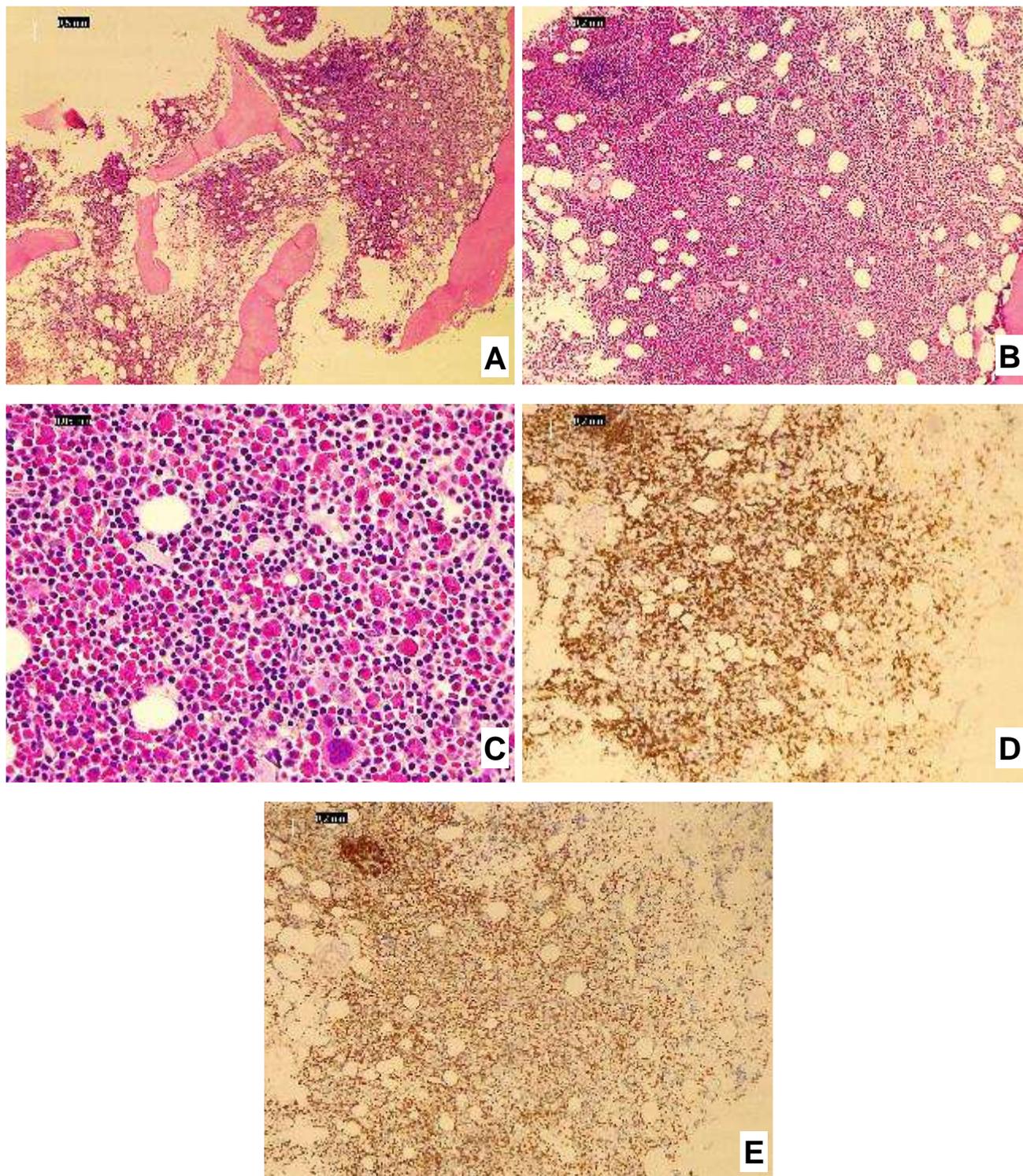
Infiltração da medula óssea por linfoma de células do manto, padrão paratrabecular e intersticial, correspondendo a cerca de 70% da celularidade global, que é de 60% (A e B). Positividade para CD20 (C) e ciclinaD1 (D).

Figura 29 – Linfoma de zona marginal

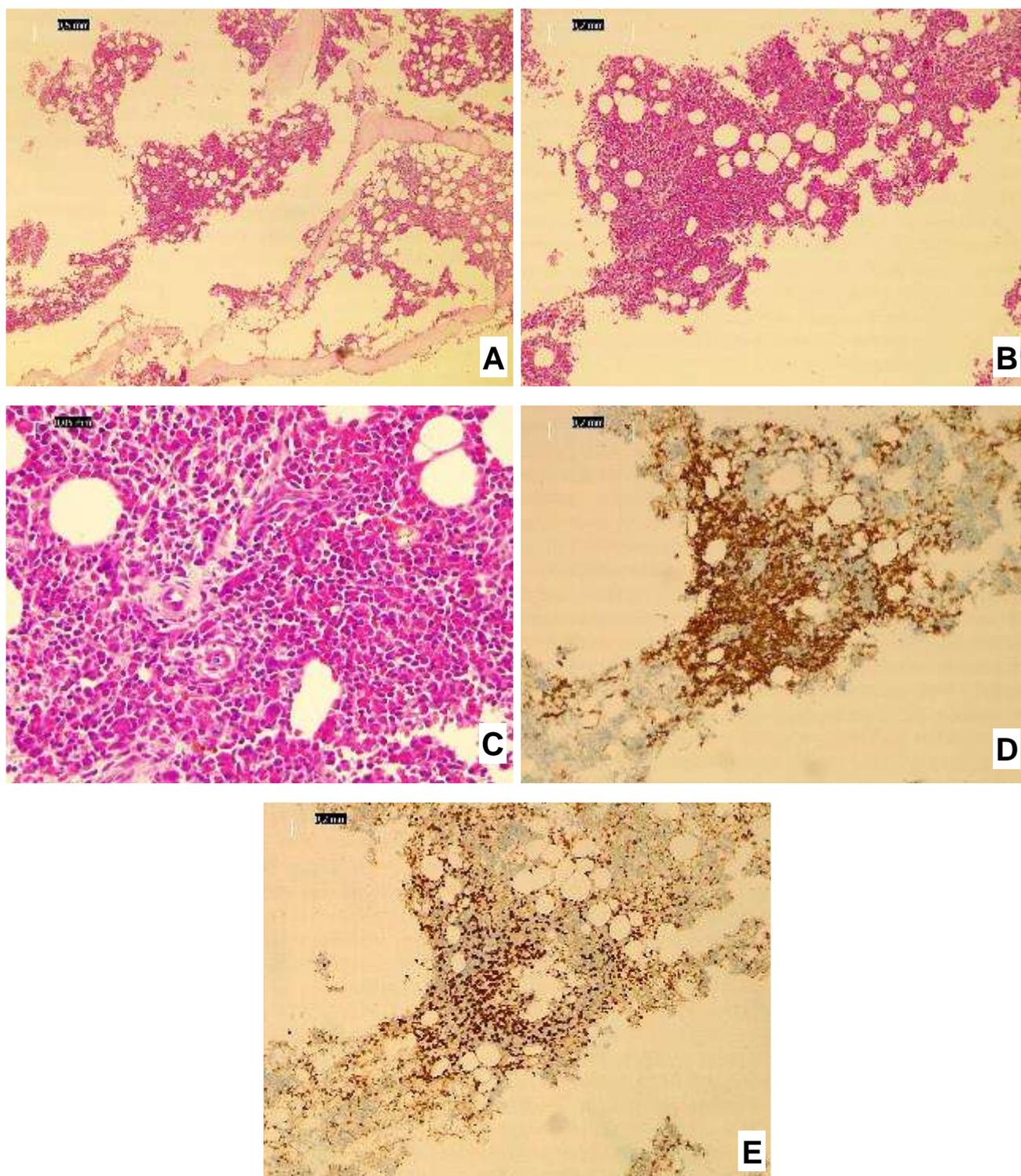




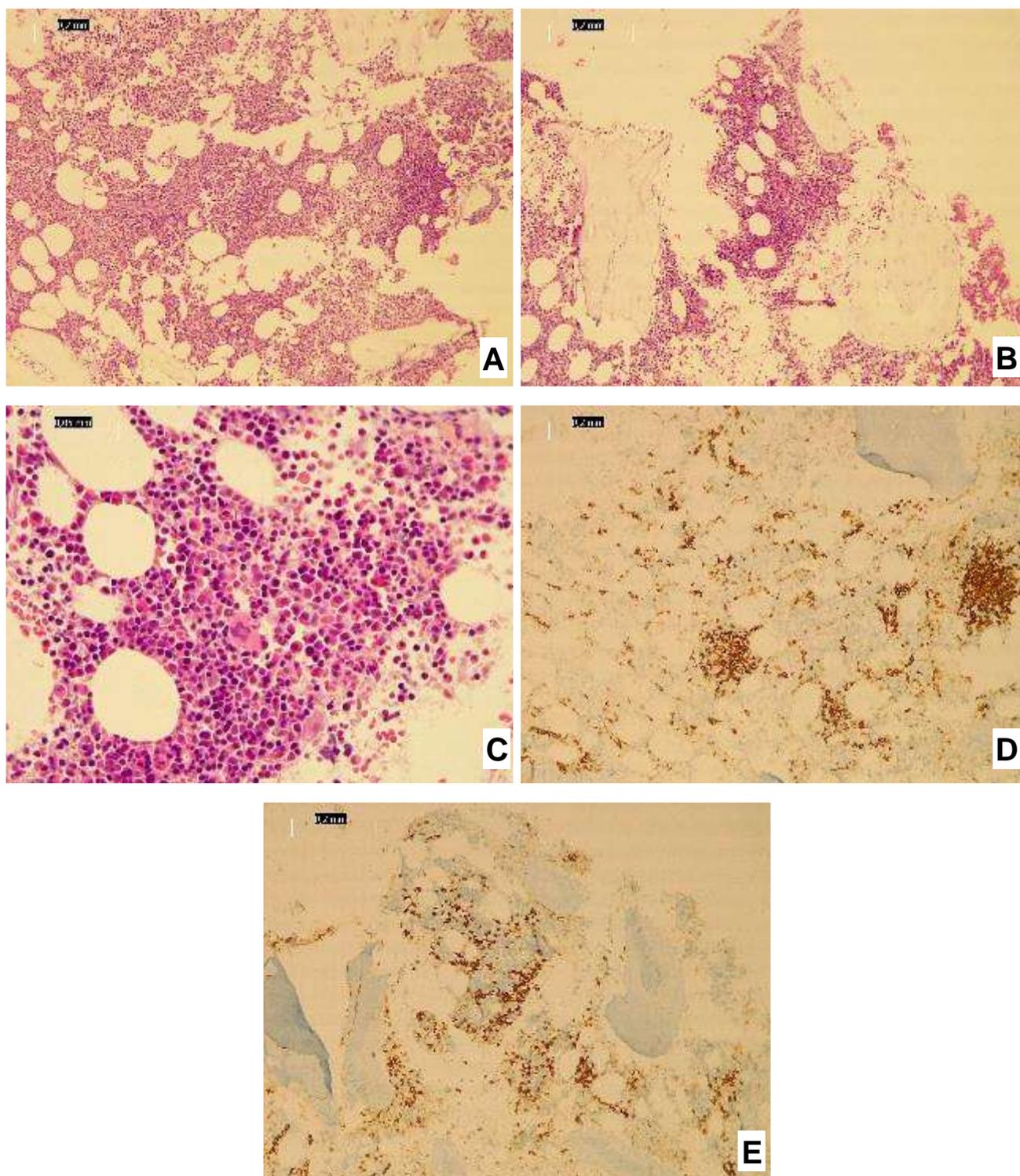
Infiltração difusa da medula óssea por linfoma/leucemia de pequenas células B (A), padrão intersticial (B), nodular (C) e paratrabeccular (D), correspondendo a cerca de 70% da celularidade global, que é de 60%. Positividade para CD20 (E). Negatividade para CD5 (F), CD10 (G), CD23 (H) e ciclinaD1 (I). Favorece o diagnóstico de linfoma de zona marginal.

Figura 30 – Linfoma de zona marginal

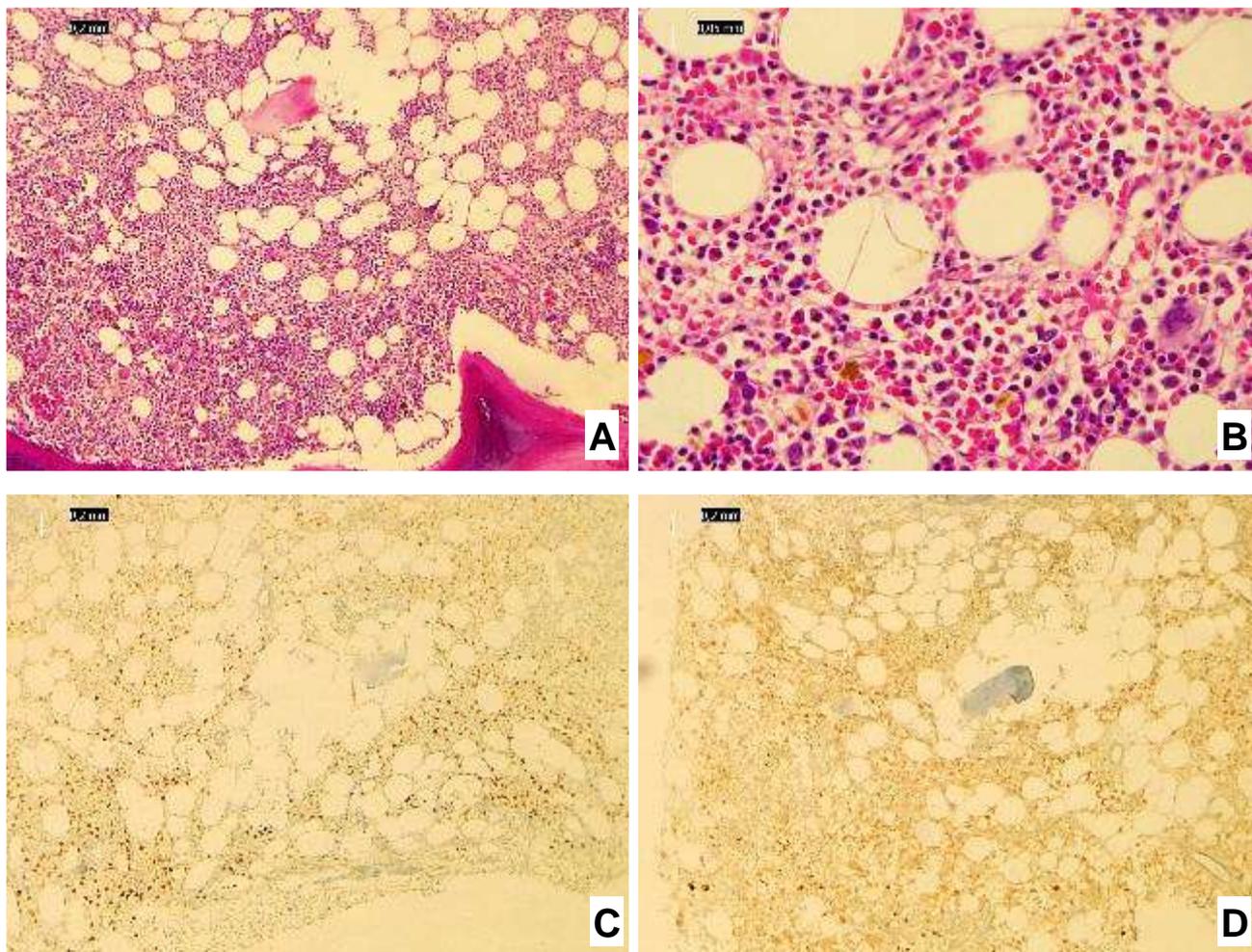
Infiltração difusa da medula óssea por linfoma/leucemia de pequenas células B com diferenciação plasmocitária, padrão paratrabecular e intersticial, correspondendo a cerca de 70% da celularidade global, que é de 80% (A, B e C). Positividade para CD20 (D) e BCL-2 (E). Favorece o diagnóstico de linfoma de zona marginal.

Figura 31 – Linfoma de zona marginal esplênico

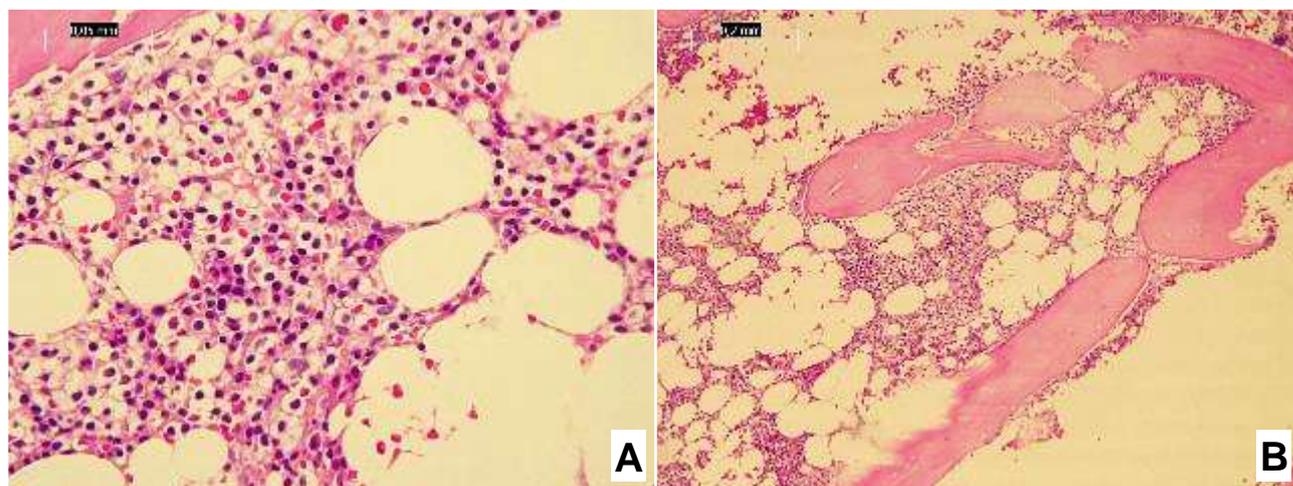
Infiltração da medula óssea por linfoma/leucemia de células pequenas B, padrão focal nodular e intersticial, correspondendo a cerca de 40% da celularidade global, que é de 80% (A, B e C). Positividade para CD20 (D) e PAX5 (E). Favorece o diagnóstico de linfoma de zona marginal esplênico.

Figura 32 – Linfoma de zona marginal esplênico

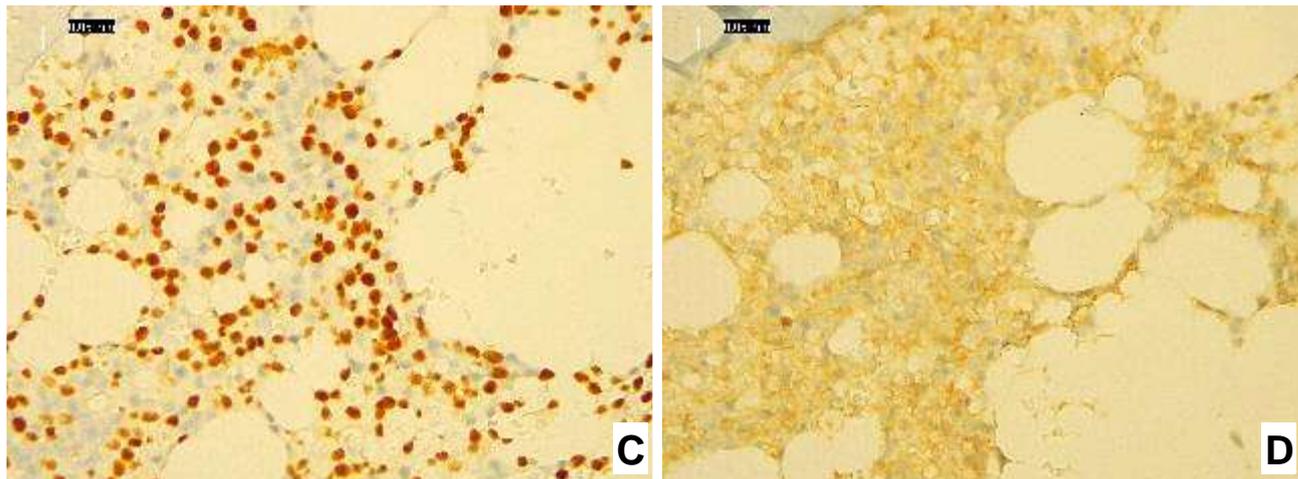
Infiltração da medula óssea por linfoma/leucemia de pequenas células B, padrão intersticial, focal nodular e intrasinusoidal, correspondendo a cerca de 10-20% da celularidade global, que é de 70% (A, B e C). Positividade para CD20 (D e E). Favorece o diagnóstico de linfoma de zona marginal esplênico.

Figura 33 – Tricoleucemia

Infiltração da medula óssea por tricoleucemia, correspondendo a cerca de 30% da celularidade global, que é de 70% (A e B). Positividade para PAX5 (C) e BRAFV600E (D).

Figura 34 – Tricoleucemia

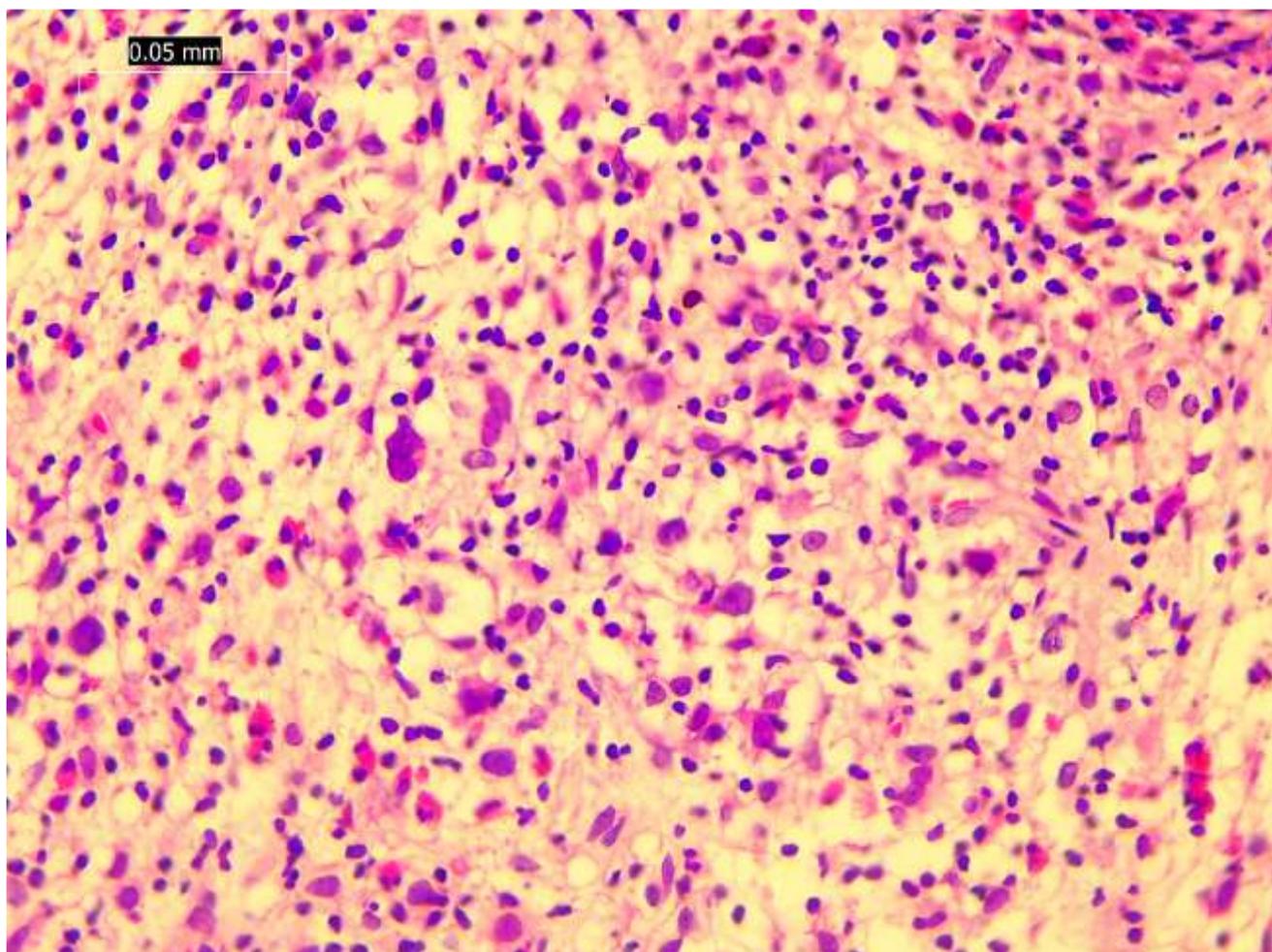
Infiltração da medula óssea por tricoleucemia, correspondendo a cerca de 60% da celularidade global, que é de 40% (A e B). Positividade para PAX5 (C) e BRAFV600E (D)



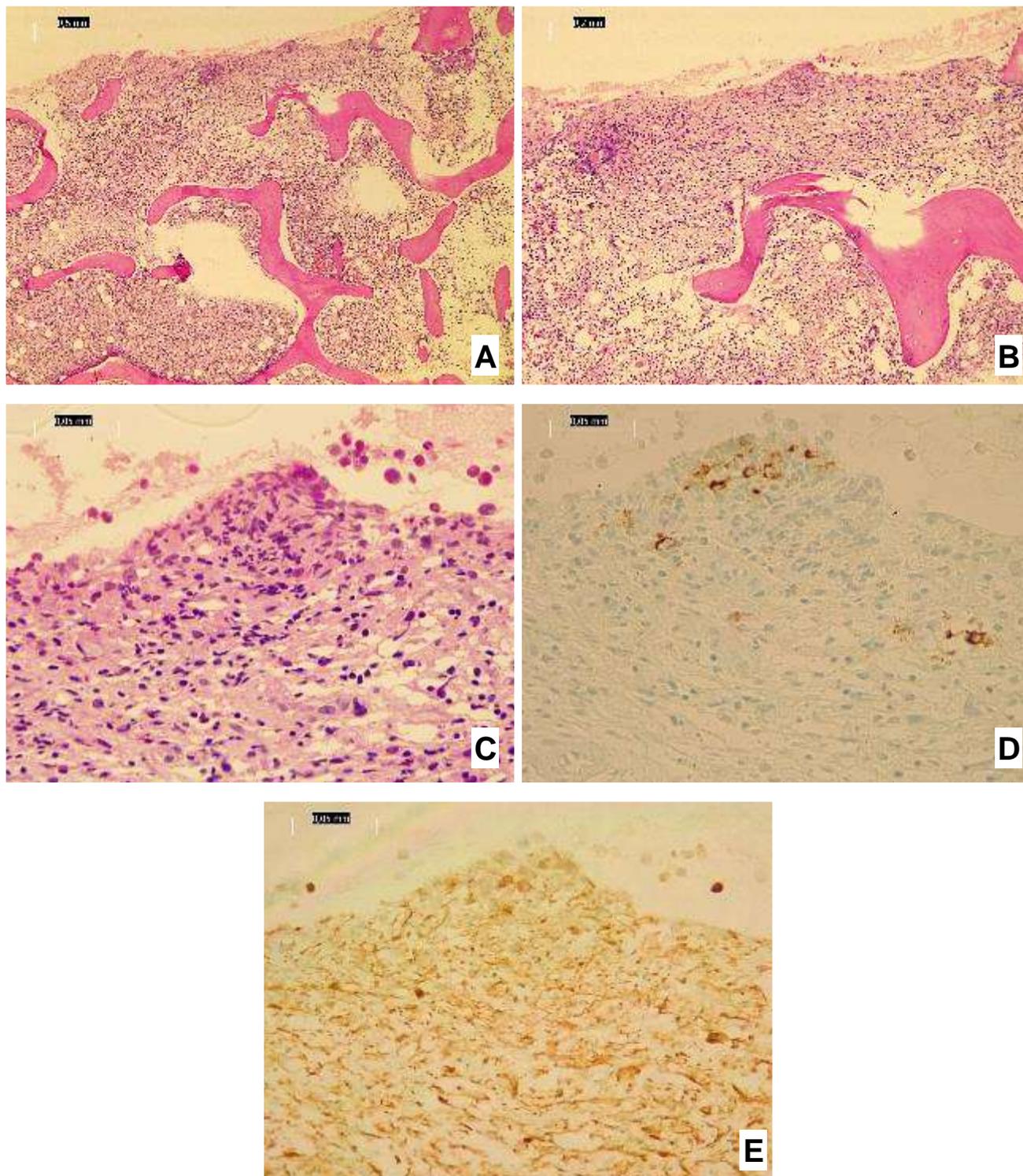
3.2.2.5 Linfoma de Hodgkin (LH) (clássico e NLPHL)

- Não é realizada BMO de rotina. Em alguns pacientes pode ser feita a BMO quando o paciente ainda se encontra em investigação diagnóstica. Nesse caso, a infiltração é observada na coloração de HE. Deve-se utilizar a imunohistoquímica para caracterizar o imunofenótipo da célula neoplásica. Alguns marcadores são úteis como CD30 e PAX5.

Figura 35 – Linfoma de Hodgkin



Linfoma de Hodgkin clássico infiltrando difusamente a medula óssea.

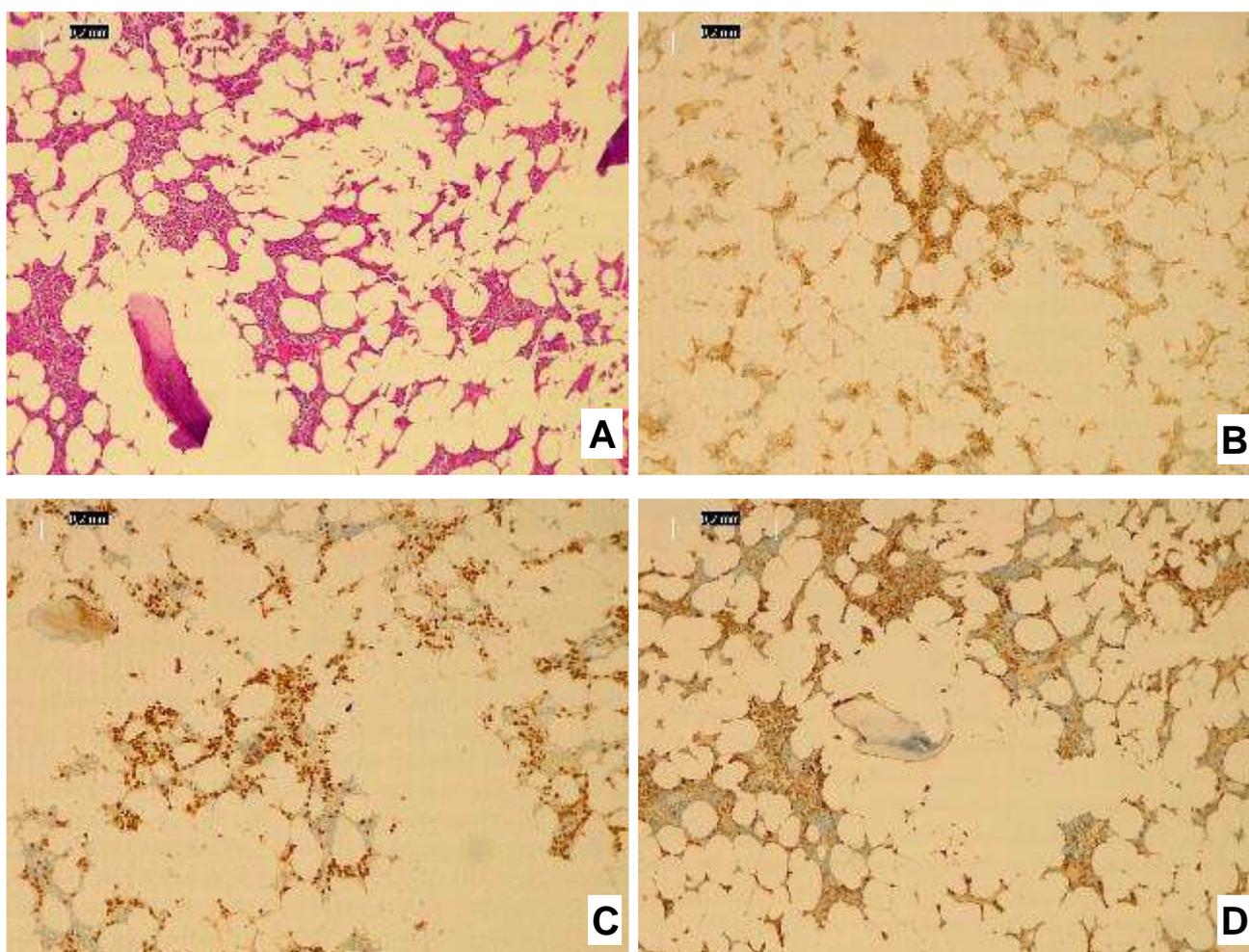
Figura 36 – Linfoma de Hodgkin

Linfoma de Hodgkin clássico infiltrando focalmente a medula óssea, correspondendo a cerca de 10% da celularidade, que é de 80% (A, B e C). Positividade para CD30 (D) e PAX5 atenuado (E).

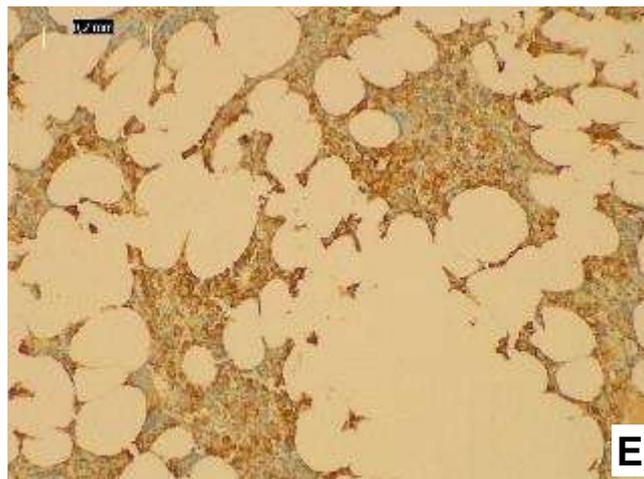
3.2.3 Neoplasia de células plasmocitárias / Mieloma múltiplo

- Deve-se sempre fazer avaliação imuno-histoquímica, caso haja material adequado. Avaliar CD138 ou MUM1; e cadeia leve *kappa* e *lambda*.
- Dar estimativa da carga de doença em percentual.
- No caso de reavaliações pós tratamento também se deve sempre fazer o estudo imuno-histoquímico. Qualquer quantidade de plasmócitos clonais considera-se doença residual. Caso a interpretação da imuno-histoquímica de cadeias leves *kappa* e de *lambda* seja difícil pode-se avaliar a hibridização *in situ* (ISH) para cadeias leves *kappa* e *lambda* ou verificar expressões aberrantes como CD56 e CD117.

Figura 37 – Mieloma múltiplo

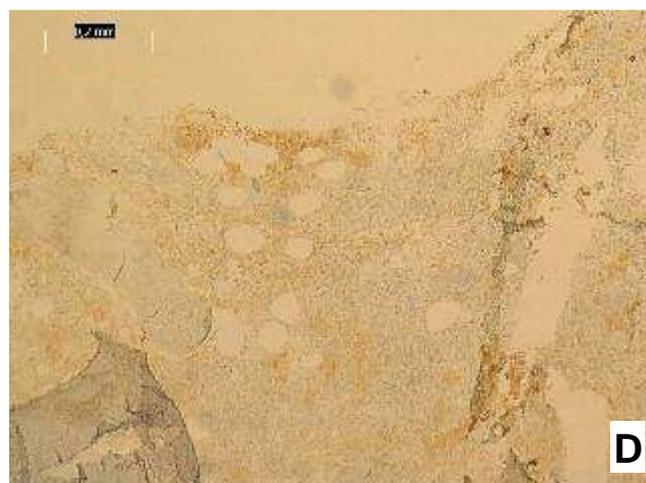
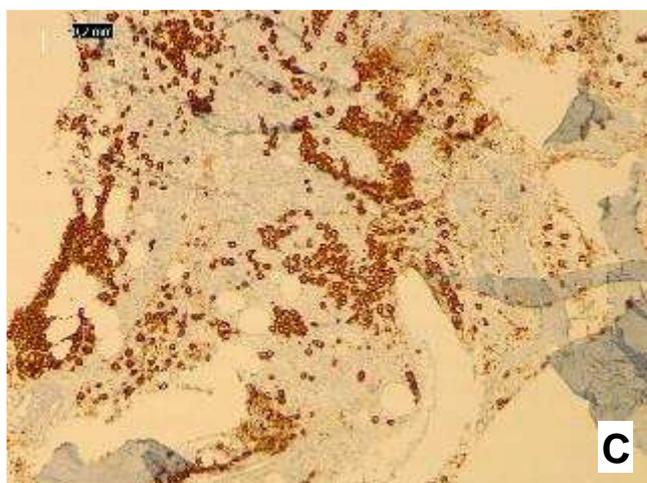


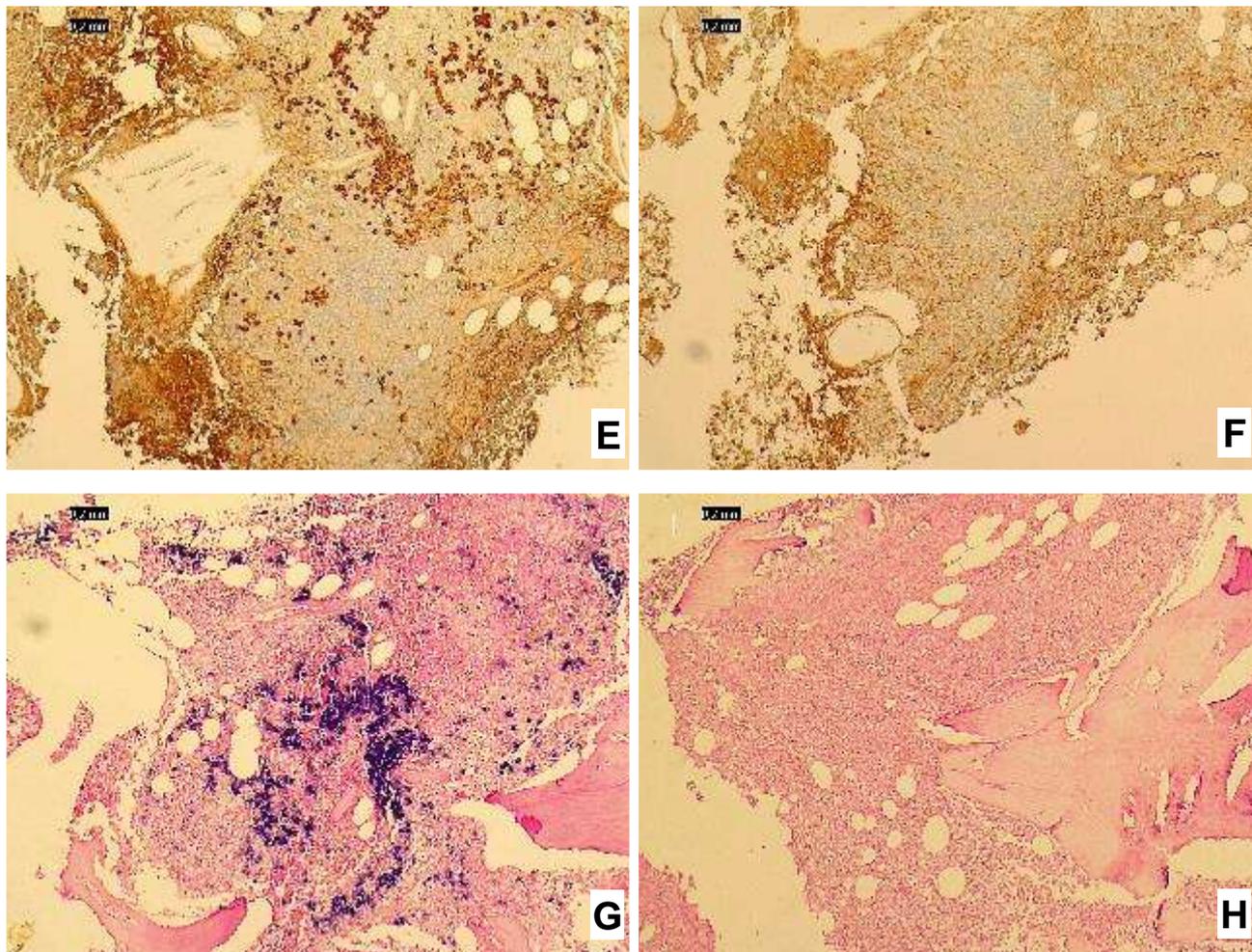
Infiltração difusa da medula óssea por mieloma múltiplo, correspondendo a cerca de 50% da celularidade global, que é de 70% (A). Positividade para CD56 (B), MUM1 (C) e cadeia leve *kappa* (D).



Infiltração difusa da medula óssea por mieloma múltiplo. Negatividade para cadeia leve lambda (E).

Figura 38 – Mieloma múltiplo





Medula óssea com 30% de infiltração por plasmócitos monotípicos (A) em uma celularidade de 80%. Positividade para CD56 (B), CD138 (C), CD177 (D) e cadeia leve kappa (E). Negatividade para cadeia leve lambda (F). Hibridização in situ exibindo positividade para cadeia leve kappa (G) e negatividade para cadeia leve lambda (H).

3.2.4 Doenças infecciosas que comprometem a medula óssea

Diversos microorganismos podem infiltrar a medula óssea. Embora não costume ser o perfil principal de paciente atendido na instituição, deve-se sempre ter em mente a possibilidade de uma doença infecciosa estar acometendo a medula óssea. Vale ressaltar que a instituição possui muitos pacientes imunossuprimidos.

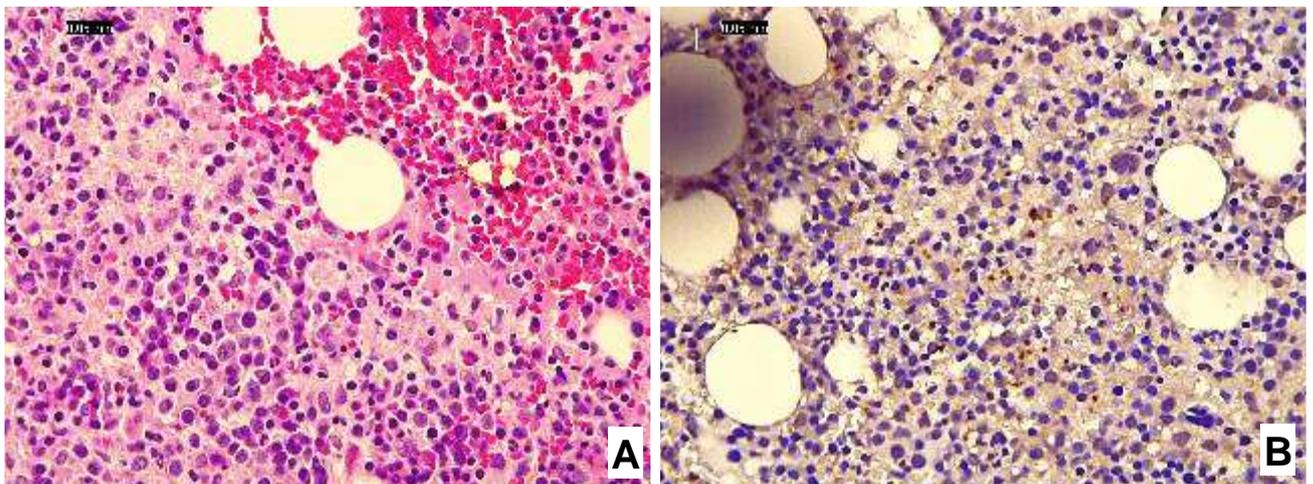
Dentre as mais prevalentes em nosso meio, destacam-se a tuberculose, histoplasmose, leishmaniose, toxoplasmose e complexo *Mycobacterium avium* (MAC).

- No caso da tuberculose, deve-se estar atento a granulomas epitelioides com necrose central e células gigantes tipo Langhans.

- O MAC caracteriza-se principalmente por padrão semelhante à tuberculose, mas com granulomas não-caseosos.
- A Histoplasmose, embora mais rara, pode exibir estruturas similares a fungo dentro de macrófagos ou na própria medula óssea.
- A toxoplasmose pode exibir focos de necrose, pseudocistos e formas livres ou acometimento do citoplasma de macrófagos, granulócitos e megacariócitos.
- Já a leishmaniose cursa com aumento da celularidade e proliferação linfoplasmática. As formas amastigotas são observadas no interior dos macrófagos.

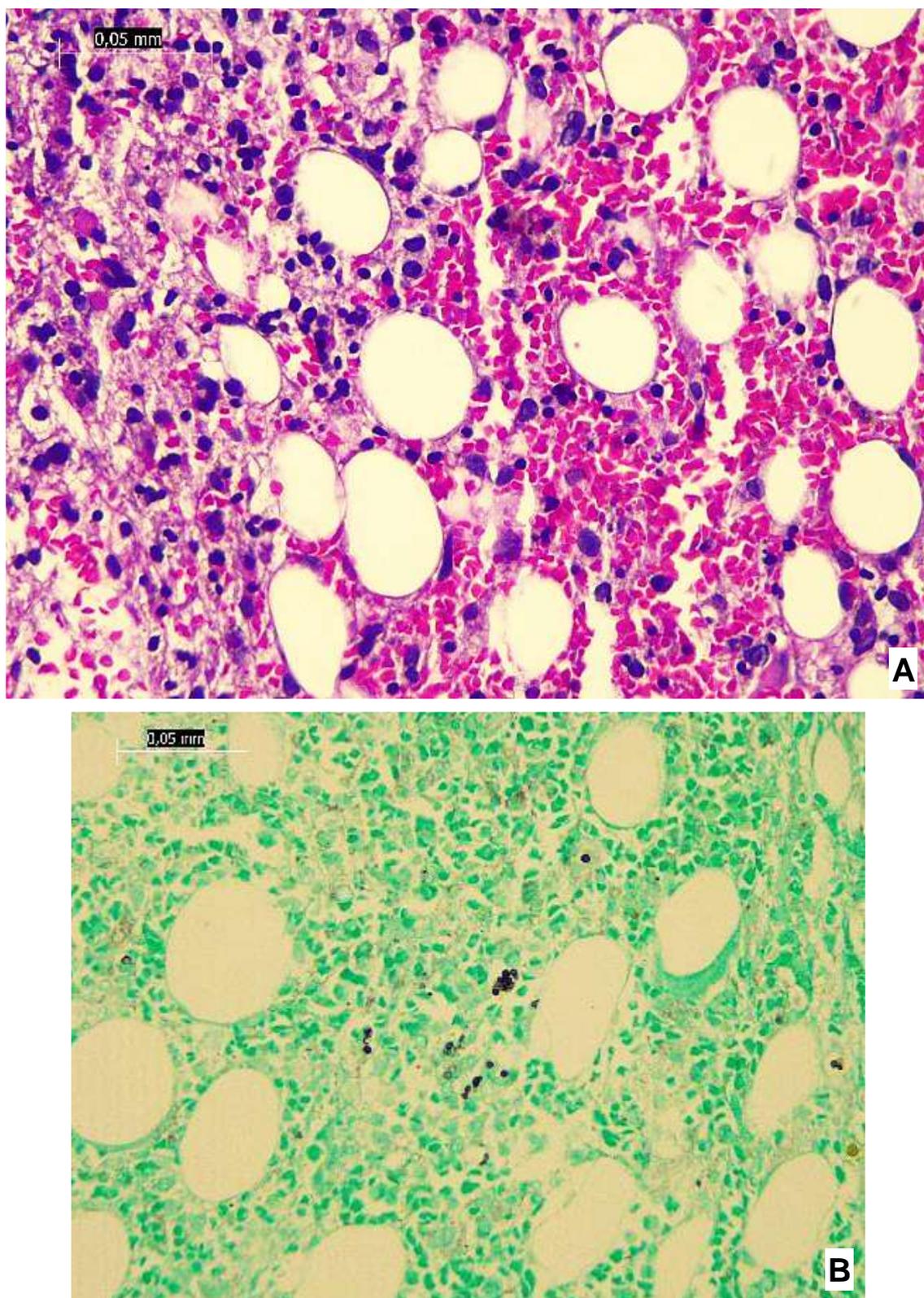
Deve-se sempre utilizar colorações especiais para o auxílio diagnóstico, como Grocott, PAS e Ziehl-Neelsen/Wade, assim como marcadores imuno-histoquímicos, caso disponíveis.

Figura 39 – Leishmaniose



Infiltração de medula óssea por formas amastigotas de leishmaniose com infiltração intracitoplasmática (A). Positividade para IHQ de *Leishmania* (B).

Figura 40 – Histoplasmoze



Infiltração de medula óssea por estruturas fúngicas ovaladas e uniformes, compatível com Histoplasmoze (A). Positividade na coloração especial Grocott (B).

3.2.5 Outras doenças que infiltram medula óssea

Outras patologias menos comuns podem infiltrar a medula óssea como histiocitose de célula de Langerhans. Carcinomas e sarcomas, que são patologias mais frequentes, também podem infiltrar a medula óssea.

A histiocitose de células de Langerhans possui uma infiltração geralmente associada a eosinófilos e pode estar associada a fibrose. A solicitação de CD1a e S100 podem ser úteis como ferramentas de diagnóstico complementar (Foucar *et al.*, 2017).

3.3 RECOMENDAÇÕES PARA A ROTINA DE BMO DO INCA

A rotina de BMO do INCA compreende algumas atividades para o melhor andamento da avaliação das mesmas, dentre elas:

- 1) Acompanhar no sistema de anatomia patológica os casos registrados como BMO. Quando receber as lâminas e blocos desses casos deve-se designar o patologista responsável no sistema.
- 2) Buscar também os casos de BMO dentre as revisões de lâminas, rotina rápida casos externos.

Avaliar todos os novos casos, solicitar imuno-histoquímica (juntamente com o patologista da hematopatologia), recortes (sempre nos casos Dentre os carcinomas, os que mais frequentemente acometem a medula óssea são os de próstata, mama, pulmão e de origem gastrointestinal. O perfil imuno-histoquímico vai variar de acordo com a suspeita clínica e morfológica (Foucar *et al.*, 2017).

- 3) externos) e solicitar exames prévios no arquivo da Divisão de Patologia (DIPAT).
- 4) Pesquisar resultados de mielograma, sangue periférico, imunofenotipagem por citometria de fluxo, sorologias, citogenética, exames de imagem e outros exames relevantes na intranet, anotando os dados no formulário da BMO.
- 5) Receber as lâminas da imuno-histoquímica, juntar com o pedido e respectivas lâminas de HE e elaborar o laudo no rascunho histopatológico. Após, colocar o caso na prateleira “PARA CHECAR / CASOS NOVOS”.
- 6) Verificar os controles da imuno-histoquímica e, caso necessário, fornecer retorno aos técnicos do setor de imuno-histoquímica.

- 7) Verificar e estudar os casos da prateleira “AGUARDA IMUNO” e acompanhar eventuais pendências ou atrasos.

4 CONCLUSÃO

O presente trabalho elaborou um sucinto manual de avaliação inicial de biópsias de medula óssea, suspeitas para infiltração, que será utilizado pelos residentes e patologistas na rotina de hematopatologia do INCA. Com esse manual, espera-se que os residentes tenham uma fonte de consulta que oriente, inicialmente, como proceder com a avaliação histopatológica e condutas subsequentes para que se obtenha o diagnóstico histopatológico da forma mais célere possível. Além disso, espera-se que o manual seja uma ferramenta útil no desenvolvimento do raciocínio histopatológico e facilite o aprendizado dos residentes de patologia do INCA.

REFERÊNCIAS

- BEHAM-SCHMID, C. & SCHMITT-GRAEFF, A. **Bone marrow biopsy pathology: A practical guide**. Essentials of diagnostic pathology series. Springer Berlin, 1st edition, 2020. 533 p.
- COTTA, C. V. *et al.* Metastatic tumors in bone marrow: histopathology and advances in the biology of the tumor cells and bone marrow environment. **Ann Diagn Pathol**, Philadelphia, PA, v. 10, n. 3, p. 169-192, 2006.
doi:10.1016/j.anndiagpath.2006.04.001
- FOUCAR, K. **Bone Marrow Pathology**. American Society Clinical Pathology, 2nd edition, 2001. 704p.
- FOUCAR, K. *et al.* **Diagnostic Pathology: Blood & Bone Marrow**. Elsevier, 2nd edition, 2017. 976 p.
- JAFFE, E. S.; ARBER, D. A.; CAMPO, E., QUINTANILLA-FEND, L. ORAZI, A. **Hematopathology**. Elsevier, 2nd Edition, 2016. 1216 p.
- LEE, S. H. *et al.* INTERNATIONAL COUNCIL FOR STANDARDIZATION IN HEMATOLOGY. ICSH guidelines for the standardization of bone marrow specimens and reports. **Int J Lab Hematol**, Oxford, UK, v. 30, n. 5, p. 349-364, 2008.
doi:10.1111/j.1751-553X.2008.01100.x
- PORWIT, A., McCULLOUGH, J.; ERBER, W. N. **Blood and bone marrow pathology**. Churchill Livingstone, 2nd edition, 2011. 708 p.
- SANTOS, M. de O. *et al.* Estimativa de Incidência de Câncer no Brasil, 2023-2025. **Revista Brasileira de Cancerologia**, Rio de Janeiro, v. 69, n. 1, p. e213700, 2023. DOI: 10.32635/2176-9745.RBC.2023v69n1.3700. Disponível em: <https://rbc.inca.gov.br/index.php/revista/article/view/3700>. Acesso em: 17 jan. 2024.
- SEVER, C. *et al.* Bone Marrow Synoptic Reporting for Hematologic Neoplasms: Guideline From the College of American Pathologists Pathology and Laboratory Quality Center. **Arch Pathol Lab Med**, Chicago. IL, v. 140, n. 9, p. 932-949, 2016.
doi:10.5858/arpa.2015-0450-SA.