

Exame imuno-histoquímico na biópsia de medula óssea: uma importante ferramenta complementar à morfologia

Primeira submissão em 25/06/11
Última submissão em 09/09/11
Aceito para publicação em 19/09/11
Publicado em 20/12/11

Immunohistochemistry in bone marrow biopsy: an important complementary tool for morphology

Maria Cláudia Nogueira Zerbini

unitermos	resumo
Biópsia da medula óssea	<p>Por razões técnicas e históricas, a utilização da imuno-histoquímica (IHQ) em biópsias de medula óssea (BMO) levou algum tempo a ocupar espaço na avaliação diagnóstica desse tipo de material. Entretanto, esse cenário vem se modificando graças ao crescimento exponencial do número de anticorpos disponíveis para a utilização em material incluído em parafina, além do aperfeiçoamento das técnicas de recuperação antigênica e descalcificação do material. Este texto tem a finalidade de auxiliar o patologista na seleção/ interpretação de painéis de anticorpos utilizados nos laboratórios de rotina, de acordo com a experiência do autor, assim como de enumerar referências da literatura de grande utilidade para a prática diagnóstica.</p>
Imuno-histoquímica	
Histologia	

abstract	key words
<p><i>Due to historical and technical reasons, the use of immunohistochemistry (IHC) in bone marrow biopsies (BMB) has not till recently been introduced in diagnostic evaluation. However, this scenario has changed owing to the exponential growth in the number of antibodies available for paraffin-embedded material and the development of techniques for antigen retrieval and material decalcification. Not only does this text aim to assist pathologists in the selection/interpretation of antibody panels used in routine laboratories, but it also lists literature references highly useful for diagnostic practice in accordance with the author's experience.</i></p>	<p>Bone marrow biopsy Immunohistochemistry Histology</p>

Introdução

Por razões técnicas e históricas, a utilização da imuno-histoquímica (IHQ) em biópsias de medula óssea (BMO) levou algum tempo a ocupar espaço na avaliação diagnóstica desse tipo de material. Entretanto, esse cenário vem se modificando graças ao crescimento exponencial do número de anticorpos disponíveis para a utilização em material incluído em parafina, além do aperfeiçoamento das técnicas de recuperação antigênica e descalcificação do material. Este texto tem a finalidade de auxiliar o patologista na seleção/interpretação de painéis de anticorpos utilizados nos laboratórios de rotina, de acordo com a experiência do autor, assim como de enumerar referências da literatura de grande utilidade para a prática diagnóstica⁽¹⁻¹²⁾.

Aspectos técnicos

Os processos de fixação e descalcificação são fundamentais para o sucesso dos procedimentos de IHQ. Embora alguns fixadores mercuriais, como Zenker e B5, tenham sido muito utilizados com o intuito de se obter excelência nos detalhes morfológicos, eles não têm sido considerados adequados para a análise molecular, além de prejudicar a IHQ quando o tempo de fixação excede o tempo preconizado de 2 horas e meia. Dessa forma, tem-se difundido cada vez mais o uso do formol tamponado, com excelentes resultados não só para análise morfológica e IHQ, mas também para as técnicas moleculares envolvendo DNA e RNA. Da mesma maneira, várias técnicas de descalcificação têm sido utilizadas, sendo os fixadores de base ácida e os agentes quelantes de cálcio, como o ácido etilendiaminotetracético (EDTA), os mais utilizados, respectivamente, nos EUA e na Europa. Nossa experiência tem demonstrado bons resultados com a descalcificação pelo EDTA em material fixado em formol tamponado. Embora a imunorreatividade seja, em geral, boa nas BMO, as reações devem obedecer a protocolos próprios otimizados para essa finalidade. Um programa de controle de qualidade especificamente direcionado para IHQ nas BMO é altamente desejável.

O número e a escolha dos anticorpos necessários dependem do tipo de doença e do questionamento clínico. Por exemplo, a classificação de uma neoplasia identificada primariamente na medula óssea (MO) requer um painel de anticorpos mais amplo, enquanto a confirmação da infiltração por um linfoma já diagnosticado previamente, a avaliação da

resposta terapêutica, a detecção de recidiva e a doença residual mínima, geralmente, são possíveis com um número restrito de anticorpos. Deve-se lembrar ainda que alguns marcadores usados de rotina no painel de linfomas, como CD15, CD43 e CD68 (KP1), mostram ampla reatividade com células mieloides, sendo, portanto, menos adequados na MO em relação aos linfonodos. Na **Tabela 1** estão relacionados os anticorpos úteis comumente utilizados para a IHQ da MO.

As indicações mais comuns de IHQ em BMO incluem:

- caracterização dos processos linfoproliferativos crônicos/doenças proliferativas imunossecretoras;
- caracterização das doenças proliferativas mieloides:
 - √ síndrome mielodisplásica (SMD)/leucemias agudas (LAs);
 - √ neoplasia mieloproliferativa crônica (NMPC);
 - √ entidades integrantes do grupo das NMPCs/SMD;
- investigação de doença metastática;
- alterações reativas da MO – identificação de agentes infecciosos.

Caracterização dos processos linfoproliferativos crônicos/doenças proliferativas imunossecretoras

Regras gerais

Complementar sempre o exame histológico com o exame IHQ, exceto no caso do linfoma folicular (LF) e do linfoma de Hodgkin clássico, nos quais a ausência de indicadores morfológicos exclui a necessidade de exame IHQ complementar. Nesses casos, recomendam-se secções seriadas do bloco de parafina para eventual detecção de pequenos focos de comprometimento não visíveis ao exame da primeira lâmina.

É essencial e necessária a informação ao patologista do tipo de linfoma diagnosticado anteriormente, no caso de avaliação de estadiamento, recidiva ou suspeita de evolução da doença para uma forma mais agressiva.

É necessária a informação sobre medicamentos em uso, como fatores de crescimento (eritropoietina, fator estimulador de colônias de granulócitos [GCSF] e outros), quimioterápicos ou biológicos, como anti-CD20, pois podem ser responsáveis por importantes alterações na MO que podem ser confundidas com neoplasia. No caso do anti-CD20, em 5% das biópsias está presente expressivo infiltrado linfóide T (CD3/CD4/FOXP3 positivos). Nessa situação, recomenda-se utilizar PAX5 ou CD79a como alternativa para identificação das células B.

Tabela 1 Sugestão de anticorpos primários de utilidade na avaliação de BMO

Antígeno	Clone (ref.1/HC)	Expressão celular relevante
CD1a	MTB-1	Célula T tímica, CL
CD2	AB75	Célula T tímica, célula NK
CD3	F7.2.38	Célula T madura
CD4	IF6	Célula T auxiliadora
CD5	4C7	Célula T madura
CD7	272	Célula T tímica
CD8	C8/144B	Célula T citotóxica
CD10	56C6	Célula B CG, CPL
CD15	MMA	Granulócitos, monócitos, CH
CD20	L26	Célula B madura, exceto o plasmócito
CD21	IF8	Subgrupo de células B, CFD
CD23	IBI2	Subgrupo de células B, CFD, CL
CD30	BerH2	Células B/T ativadas, CH
CD34	QEnd-10	Célula progenitora, célula endotelial
CD43	MT1	Célula T e mieloides
CD45	X16/99	Pan-leucocitário
CD56	IB6	Células NK/T/MM
CD61	Y2/51	MGC, célula endotelial
CD68R	PGM-1	Monócitos/macrófagos, CL
CD68	KP1	Monócitos/macrófagos, células mieloides, CL
CD79a	HM57	Célula B, plasmócitos
CD117	c-kit	Célula progenitora, promielócitos, mastócitos
CD138	MI15(4)	Plasmócito
ALK1	ALK1(2)	LGCA
BCL-2	124(3)	Subgrupo de linfócitos
BCL-6	P1F6	CG, célula B ativada
Ciclina D1	SP4	Ciclo celular (MM, LCM)
DBA.44	DBA.44	<i>Hairy cells</i> , subgrupos de células B
Granzima B	GrB-7	Célula T citotóxica
Glicoforina A	JC159	Linhagem eritrocítica
Lisozima	Policlonal	Monócitos
Triptase dos mastócitos	AA1	Mastócitos
MUM-1	MUM-1p	Plasmócitos, células B pós-CG
Mieloperoxidase	MPO-7	Linhagem granulocítica
PAX-5	Policlonal	Linfócitos B maduros e CPL-B, CH (fraco)
P27	F8	Ciclo celular
TdT	Policlonal	Células B/T imaturas
TIA-1	2G9	Célula T citotóxica
VS38c	VS38c	Plasmócito
Kappa	R10-21-F3	Cadeia leve da Ig
Lambda	N10/2	Cadeia leve da Ig
IgG	7701	IgG
IgA	NIF2	IgA
IgM	R1/69	IgM
IgD	Policlonal	IgD

BMO: biópsias de medula óssea; Ig: imunoglobulina; CL: célula de Langerhans; NK: natural killer; CG: centro germinativo; CPL: célula precursora linfóide; CH: célula de Hodgkin; CFD: célula folicular dendrítica; MM: mieloma múltiplo; MGC: megacariócitos; LGCA: linfoma de grandes células anaplásicas; LCM: linfoma de células do manto.

Nos nódulos linfoides reacionais (idosos e jovens com distúrbios autoimunes, pacientes portadores da síndrome da imunodeficiência adquirida [AIDS]), a proporção de linfócitos T/B é de cerca de 5/1 com CD8 >> CD4.

Hematogonias são células precursoras B (CD20/PAX5/CD79a/CD10/TdT positivos) em estágios variáveis de maturação, que podem aparecer em grande número (até 50% das células nucleadas) na MO em fase de recuperação imune e hematopoética após quimioterapia ou transplante de MO, em doenças congênitas ou adquiridas, compreendendo qualquer uma das três séries hematopoéticas, ou em portadores de neoplasias. São mais comuns em crianças, mas podem ocorrer também nos adultos. É importante seu reconhecimento pela possibilidade do equívoco diagnóstico com a leucemia linfóide aguda (LLA); a observação fornecida pela citometria de fluxo (CMF) e os informes clínicos podem contribuir para a interpretação correta nessa situação.

Linfomas/leucemias de linfócitos pequenos

Nesse caso, devem-se utilizar o painel e a interpretação descritos na **Tabela 2**.

- **Pitfalls**

O LF frequentemente não expressa CD10, BCL-6 e CD21 (células foliculares dendríticas) quando infiltra a MO. O linfoma difuso de grandes células (LDGCB) pode

infiltrar a MO com padrão discordante de células pequenas peritrabeculares, não sendo acompanhado de prognóstico desfavorável, como ocorre nos casos de infiltração com fenótipo concordante de células grandes.

Outra situação comum entre os processos linfoproliferativos B, em que a IHQ na BMO pode ter papel importante, refere-se ao diagnóstico diferencial entre a tricoleucemia (HCL) e o linfoma da zona marginal esplênico (LZME). A **Tabela 3** apresenta uma seleção de marcadores úteis para essa situação, utilizando-se a IHQ e a CMF.

Linfomas/leucemias de células T/natural killer (NK)

As **Tabelas 4 e 5** apresentam, respectivamente, os anticorpos úteis na investigação dos processos linfoproliferativos de células T/NK e a frequência de comprometimento da MO por seus diferentes subtipos.

Nas doenças que se apresentam com quadro leucêmico como manifestação primária, a imunofenotipagem por CMF pode ser um recurso importante para o diagnóstico.

O exame IHQ é fundamental para o diagnóstico do comprometimento da MO pelos linfomas T que não se apresentam primariamente com manifestação leucêmica, sendo, muitas vezes, representados por alterações sutis, de difícil identificação por análise morfológica isolada. Os linfomas de grandes células anaplásicas (LGCA) ALK+ e ALK- são exemplos importantes dessa situação, apresentando, muitas

Tabela 2 Perfil IHQ dos linfomas B de linfócitos pequenos e mieloma múltiplo

Diagnóstico	Padrão de infiltração + comum/- comum	CD20	CD5	CD23	Ciclina D1	Marcadores adicionais	Comentários
LLC/LL	NI/I/D	+ fraco	+	+	-	CD43+/ZAP70+/-	Centros proliferativos ocasionais
LCM	NI/NP/I	+	+	-	+	CD43+/p27-	
LZM	NI	+	-	-	-	CD43-/+	CGs ocasionais
LLPL	NI/NP	+	-/+	-	-	Ig citoplasmática	↑ mastócitos
LZME	NI/S	+	-	-	-	Ig+	
LF	NP	+	-	-	-	CD10+/BCL-6+/ CD43+	Folículos verdadeiros raros
HCL	I/D	+	-	-	+/-	DBA44+/CD25+, TRAP+, anexina A1+	Fibrose, infiltrado frouxo
MM	Variável	-/+	-/-	-	-/+	Cadeias leves Ig CD138+, CD56+/, VS38c+, CD38+	

IHQ: imuno-histoquímico; LLC/LL: leucemia linfóide crônica/linfoma linfocítico; LCM: linfoma de células do manto; LZM: linfoma da zona marginal; LLPL: linfoma linfoplasmocítico; LZME: linfoma da zona marginal esplênico; LF: linfoma folicular; HCL: tricoleucemia; MM: mieloma múltiplo; NI: nodular-intertrabecular; CGs: centros germinativos; I: intersticial; D: difuso; NP: nodular-peritrabecular; S: sinusoidal.

Tabela 3 Marcadores imunofenotípicos (CMF e IHQ) úteis para o diagnóstico diferencial de HCL, LZME e outros linfomas de linfócitos pequenos

	LZME	LLC/LL	LCM	LF	HCL	HCL-v	L.MALT
CMF							
Ig superfície forte	+++	+/-	+++	+++	+++	+++	+++
CD5	+	+++	+++	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.
CD23	+	+++	Neg.	+	Neg.	Neg.	Neg.
FMC7	+++	Neg.	+++	+++	+++	+++	+++
CD11c	++	Neg.	Neg.	Neg.	+++	+++	Neg.
CD103	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.	+++	++	Neg.
CD123	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.	+++	Neg.	Neg.
CD25	+	Neg.	Neg.	Neg.	+++	Neg.	Neg.
CD27	++	+++	+++	+++	Neg.	++	+
IHQ							
DBA44	++	+	Neg.	Neg.	+++	+++	Neg.
IgM/IgD	+++	+++	Neg.	+	+++	+	+
CD10	Neg.	Neg.	Neg.	+++	Neg.	Neg.	Neg.
BCL-6	Neg.	Neg.	Neg.	+++	Neg.	Neg.	Neg.
CCND1	Neg.	Neg.	+++	Neg.	+	Neg.	Neg.
CD5	+	+++	+++	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.
CD43	+	+++	+++	Neg.	Neg.	Neg.	+
CD23	Neg.	+++	Neg.	+	Neg.	Neg.	Neg.
CD27	++	+++	+++	+++	Neg.	++	+
Anexina A1	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.	+++	Neg.	Neg.

CMF: citometria de fluxo; IHQ: imuno-histoquímica; LZME: linfoma da zona marginal esplênico; LLC/LL: leucemia linfóide crônica/linfoma linfocítico; LCM: linfoma de células do manto; LF: linfoma folicular; HCL: tricoleucemia; HCL-v: tricoleucemia variante; L.MALT: linfoma associado ao tecido linfóide da mucosa; Ig: imunoglobulina; Neg: negativo; +: raro; ++: algumas vezes; +++: sempre.

Tabela 4 Marcadores indicados para a avaliação de linfomas/leucemias de células T/NK na MO

Marcador	Expressão em células normais
CD3	Células T, células NK
CD2	Células T
CD5	Células T
CD7	Células T, células mielóides
CD8	Células T citotóxicas
CD4	Células T auxiliares, macrófagos
CD10	Subgrupo de células B, subgrupo de células T
CD16	Células NK
CD56	Células T, células NK
CD57	Subgrupo de células
Cadeia TCR-beta	Maioria das células T
CD25	Células B e T ativadas
CD30	Células B e T ativadas
TIA-1	Grânulos citotóxicos
Granzima/perforina	Células citotóxicas T ativadas
Alk-1	Não é expresso em células T normais
CD45RO	Células T de memória, macrófagos
CD43	Células T, células mielóides, subgrupo de células B
TdT	Células B e T precursoras

NK: natural killer; MO: medula óssea; TCR-beta: cadeia beta do receptor para antígeno da célula T.

Tabela 5 Frequência do comprometimento da MO pelos processos linfoproliferativos de células T/NK

Apresentação primária	Tipo de linfoma/leucemia	Frequência de envolvimento da MO (%)
Leucêmica/disseminada	Leucemia prolinfocítica de células T	> 95
	Leucemia de linfócitos T grandes granulares	> 95
	Leucemia/linfoma de células T do adulto	60-70
	Leucemia agressiva de células NK	> 95
Nodal	Linfoma T angioimunoblástico	60-70
	Linfoma de células grandes anaplásicas	15-25
	Linfoma de células T periféricas, SOE	20-40
Extranodal	Micose fungoide	< 5
	LCGA primário da pele	< 5
	Linfoma T subcutâneo paniculite-símile	< 5
	Linfoma T tipo enteropático	< 5
	Linfoma T hepatoesplênico	< 95
	Linfoma T/NK extranodal tipo nasal	< 5

MO: medula óssea; NK: natural killer; SOE: sem outras especificações; LCGA: linfoma de grandes células anaplásicas.

vezes, infiltração sutil da MO, que pode não ser detectada ao exame histológico convencional. A pesquisa de CD30, associada a EMA e ALK por meio de exame IHQ complementar, é essencial para o estadiamento correto desses pacientes, podendo aumentar a acurácia na detecção da infiltração linfomatosa, relacionada com pior prognóstico.

Uma observação importante refere-se à leucemia dos linfócitos T grandes granulares, que frequentemente passa despercebida ao exame morfológico da BMO, sendo caracterizada ao exame IHQ por uma população neoplásica intersticial e intrasinusoidal de células T (CD3/CD8+) e por nódulos intertrabeculares de células B circundados por células T reativas (CD3/CD4+). Essa possibilidade deve ser considerada pelo patologista diante da biópsia de um paciente com granulocitopenia importante refratária ao tratamento.

Outro linfoma de células T que merece especial consideração é o angioimunoblástico, pois se apresenta, em geral, com acentuadas alterações inflamatórias e fibrose na região paratrabecular, obscurecendo as células T atípicas isoladas. Essas células T apresentam imunofenótipo caracterizado por positividade para CD3/CD4/CD10/CXCL13. Outro fator de confusão diagnóstica é a presença de plasmócitos policlonais em número aumentado e células B grandes CD20 positivas, que podem confundir-lo com o linfoma de grandes células B rico em células T e histiócitos.

O linfoma de células T hepatoesplênico é outra entidade que compromete a MO com padrão de infiltração sinusoidal, muitas vezes evidenciado apenas pela IHQ com marcadores de células T.

Caracterização das doenças proliferativas mieloides

Inúmeros marcadores que definem as linhagens celulares mieloides e suas diferentes etapas de maturação podem ser hoje identificados por IHQ ou CMF. Com isso, a imunofenotipagem das neoplasias derivadas dessas células inclui obrigatoriamente sua caracterização imunofenotípica.

SMD/LAs

Na SMD, a IHQ tem sido utilizada de rotina para duas finalidades:

- caracterização das três linhagens mieloides, auxiliando na identificação de sua desorganização arquitetural e formas atípicas/displásicas. São exemplos dessa situação a detecção de micromegacariócitos e a confirmação da linhagem granulocítica nos casos dos ALIPs, sigla para *abnormal localization of immature precursors*. Na identificação de células precursoras, caracterizam-se seu número e sua distribuição por meio dos marcadores CD34 e CD117. Deve-se lembrar que o CD117 também se expressa nos precursores eritroides. A tendência atual tem sido a de substituir a notificação dos ALIPs pela identificação de grupamentos multifocais de células progenitoras CD34+;
- diferenciação da forma hipocelular da SMD com a anemia aplástica. A imunomarcagem com CD34 e Ki67 é muito útil para a identificação de células precursoras em atividade proliferativa, favorecendo

significativamente o diagnóstico de SMD. Além disso, a identificação de micromegacariócitos também contribui para o diagnóstico de SMD.

O painel recomendado para a avaliação de um quadro suspeito ou definido de SMD deve incluir mieloperoxidase (MPO) (série granulocítica), glicoforina A (série eritrocítica), CD61 (ou CD42b, fator VIII; série megacariocítica), CD34 e CD117 (células precursoras/blastos). A **Tabela 6** mostra os marcadores mais utilizados para a linhagem megacariocítica e sua imunoexpressão em suas formas maduras e imaturas.

Nas LAs, um painel que inclua CD34, TdT, MPO, CD68 (KP-1) e CD68R (PGM-1), glicoforina A, CD61, CD42b, CD20, PAX5, CD79a, CD3 e CD1a é muito útil para a diferenciação das leucemias linfoides e mieloides, assim como para uma tentativa de subtipagem destas últimas segundo a classificação do French-American-British Group (FAB) (**Tabela 7**). As mutações recém-descritas no gene da nucleofosmina (NMP) na leucemia mieloide aguda (LMA) com cariótipo normal podem ser demonstradas por meio da expressão citoplasmática anormal da proteína pelo método IHQ com anticorpos anti-NMP. Da mesma forma, a coexpressão de marcadores B (CD79a e PAX5) caracteriza a LMA com a t(8;21). Deve ser mencionado que, hoje, a CMF é considerada o método de eleição para a imunocaracterização das leucemias, sendo a IHQ utilizada para casos em que, por alguma razão, não é possível a obtenção de células viáveis para essa finalidade, como nas LMAs com fibrose (p. ex., leucemia megacarioblástica aguda), na panmielose aguda com mielofibrose e nas LMAs relacionadas com terapia.

NMPC e NMP/MD

O diagnóstico das NMPCs, como leucemia mieloide crônica (LMC), policitemia vera (PV), trombocitemia essencial (TE) e mielofibrose primária (MF), baseia-se geralmente em um conjunto de dados clínicos, hematimétricos, morfológicos e moleculares. A IHQ, incluindo glicoforina A ou C ou hemoglobina, MPO e CD61, pode, como na SMD, auxiliar na interpretação de células morfológicamente anormais, como os micromegacariócitos, e na estimativa de sua quantidade e sua distribuição. Além disso, CD34 pode ser útil para estimar o número de blastos, particularmente diante da suspeita de evolução para uma fase acelerada ou transformação aguda.

Como representante do grupo NMP/MD, a leucemia mielomonocítica crônica (LMMC) é caracterizada basicamente pelas informações obtidas com o exame do sangue

Tabela 6 Anticorpos úteis para reconhecer megacariócitos atípicos maduros e formas blásticas

Anticorpo	Megacariócitos	
	Maduros	Imaturos (blastos)
vWF	Bom	Inadequado
CD42b	Bom	Bom
CD61	Bom	Bom
CD31 (não específico)	Bom	Bom

Tabela 7 Imunofenótipo em parafina: correlação limitada com os subtipos FAB da LMA

FAB	Marcadores
M0	CD34+; MPO+/-; CD68 (KP1)+/-; CD68R (PGM-1)-
M1/M2	CD34+/-; MPO+; CD68 (KP1)+; CD68R (PGM-1)-
M3	MPO++; HLA-DR-; CD34-; CD68 (PGM-1)-
M4	MPO+; CD68R (PGM-1)+/-; CD34-
M5	CD68R (PGM-1)+; MPO+/-; CD34+/-
M6	Hb, glicoforina A+ > 50% das células; MPO+/-; CD34+/-
M7	CD61 > 50% dos blastos; MPO-; CD34+/-

FAB: French-American-British Group; LMA: leucemia mieloide aguda; MPO: mieloperoxidase; PGM-1: clone PGM-1; HLA-DR: human leucocyte antigen-DR; Hb: hemoglobina.

periférico e aspirado de MO. Quando a biópsia é realizada, o diagnóstico diferencial inclui LMC e LMC atípica (LMCa). A utilização do CD68 não tem sido de utilidade nessa distinção, utilizando-se CD68 (clone KP1), CD68R (clone PG-M1) ou CD163. Entretanto, a identificação dos blastos com CD34 pode auxiliar na classificação dos tipos 1 (< 10% de blastos) e 2 (10%-19% de blastos) ou na transformação franca para LMA (> 20% de blastos). Além disso, CD123 tem sido útil para confirmar a presença dos nódulos de células dendríticas plasmocitoides, que só ocorrem na LMMC e não na LMC ou na LMCa. Esses nódulos mostram-se negativos para CD163 e irregularmente positivos para CD68 e CD68R.

Na mastocitose sistêmica, agora incluída no grupo das NMPCs na nova classificação da Organização Mundial da Saúde (OMS), 2008, a MO é um dos principais órgãos acometidos. Devido à fibrose, que se encontra geralmente

presente nos focos de comprometimento pelos mastócitos, a biópsia tem sido o material mais eficiente para fins diagnósticos. Os mastócitos neoplásicos, assim como seus correspondentes normais, expressam CD117 e triptase de mastócitos. Entretanto, diferentemente das células normais, em geral, são hipo ou agranulados e expressam de forma aberrante CD25 e CD2.

Investigação de doença metastática

A MO é frequentemente sede de metástases de neoplasias de mama, pulmão e próstata nos adultos e neuroblastoma e rabdomyosarcoma em crianças. Os painéis de anticorpos devem ser definidos conforme a situação clínica, merecendo lembrar que algumas vezes a imunexpressão de alguns anticorpos pode ser diferente no tumor primário e na doença metastática.

Alterações reativas da MO – identificação de agentes infecciosos

A IHQ pode auxiliar na identificação de agentes infecciosos, como o parvovírus humano B19, por meio da utilização de anticorpo específico (R92F6), além de outros agentes de infecções sistêmicas, como EBV, CMV, HHV8, micobactérias, protozoários e fungos.

Conclusão

O exame anatomopatológico da MO deve incluir, sempre que possível, o exame IHQ complementar, cujas indicação, seleção de anticorpos e interpretação exigem o conhecimento do contexto clínico, assim como informações de exames laboratoriais (incluindo sangue periférico), do esfregaço da MO, citogenéticos e moleculares, além de imunofenotipagem por CMF.

Referências

1. DOGAN, A.; MORICE, W. G. Bone marrow histopathology in peripheral T-cell lymphoma. *BJH*, v. 127, p. 140-54, 2004.
2. DUNPHY, C. H. *et al.* Analysis of immunohistochemical markers in bone marrow sections to evaluate for myelodysplastic syndromes and acute myeloid leukemias. *Appl Immunohistochem Mol Morphol*, v. 15, p. 154-9, 2007.
3. FEND, F. *et al.* Modern techniques for the diagnostic evaluation of the trephine bone marrow biopsy: methodological aspects and application. *Progress in Photochemistry and Cytochemistry*, v. 42, p. 203-52, 2008.
4. FEND, F.; KREMER, M. Diagnosis and classification of malignant lymphoma and related entities in the bone marrow trephine biopsy. *Pathobiology*, v. 74, p. 133-43, 2007.
5. FRAGA, M. *et al.* Bone marrow involvement in anaplastic large cell lymphoma. Immunohistochemical detection of minimal disease and its prognostic significance. *Am J Clin Pathol*, v. 103, p. 82-9, 1995.
6. HORNY, H. P.; SOTLAR, K.; VALENT, P. Diagnostic value of histology and immunohistochemistry in myelodysplastic syndromes. *Leukemia Research*, v. 31, p. 1609-16, 2007.
7. KREMER, M. *et al.* Immunohistochemistry in bone marrow pathology: a useful adjunct for morphologic diagnosis. *Vrchows Arch*, v. 447, p. 920-37, 2005.
8. MATUTES, E. *et al.* Splenic marginal zone lymphoma proposals for a revision of diagnosis and therapeutic criteria. *Leukemia*, v. 22, p. 487-95, 2008.
9. ORAZI, A. Histopathology in the diagnosis and classification of acute myeloid leukemia, myelodysplastic syndromes, and myelodysplastic/myeloproliferative diseases. *Pathobiology*, v. 74, p. 97-114, 2007.
10. ORAZI, A. *et al.* Chronic myelomonocytic leukemia: the role of bone marrow biopsy immunohistology. *Mod Pathol*, v. 19, p. 1536-45, 2006.
11. OSUJI, N. *et al.* Characteristic appearances of the bone marrow in T-cell large granular lymphocyte leukemia. *Histopathology*, v. 50, p. 547-54, 2007.
12. TORLAKOVIC, E. E. *et al.* Call for a European programme in external quality assurance for bone marrow immunohistochemistry; report of a European Bone Marrow Working Group pilot study. *J Clin Pathol*, v. 62, p. 547-51, 2009.

Endereço para correspondência

Maria Claudia Nogueira Zerbini
Faculdade de Medicina da Universidade de
São Paulo – Departamento de Patologia
Av. Dr. Arnaldo, 455
CEP: 01246-903 – São Paulo-SP
Tel.: (11) 3061 7415
e-mail: czerbini@usp.br