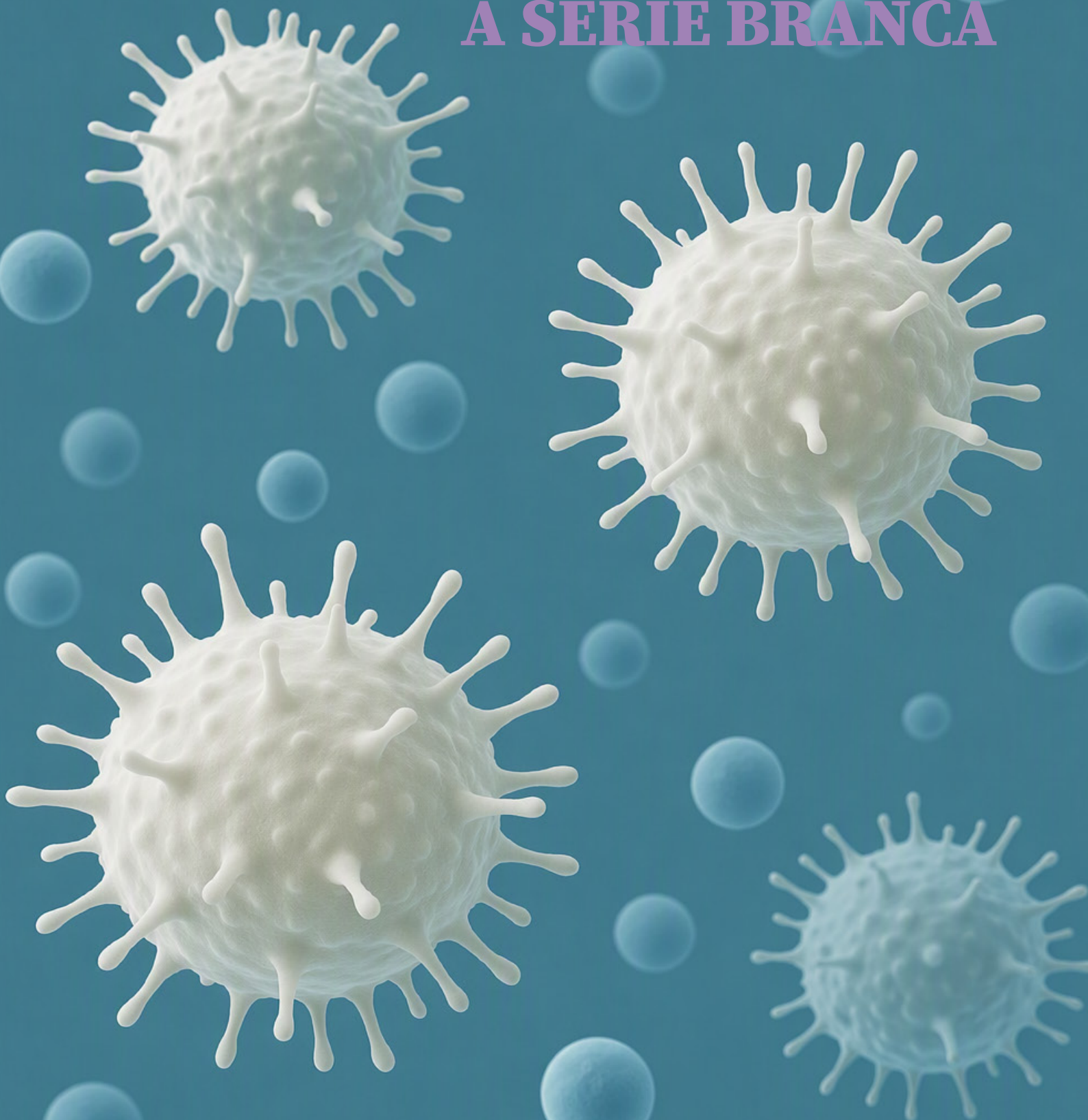


GUIA PRÁTICO DE HEMATOLOGIA CLÍNICA

A SÉRIE BRANCA



VOLUME 1



Guia prático de hematologia clínica: a série branca – Volume 1

CENTRO UNIVERSITÁRIO SÃO CAMILO

Reitor e Diretor Administrativo

Anísio Baldessin

Diretora Acadêmica

Celina Camargo Bartalotti

PRODUÇÃO EDITORIAL

Coordenadora editorial

Bruna San Gregório

Analista editorial

Cintia Machado dos Santos

Assistente editorial

Bruna Diseró

DIAGRAMAÇÃO

Cintia Machado dos Santos

Organizadora

Patrícia Aparecida Ferreira de Oliveira

Coorganizadora

Juliana Vieira dos Santos Bianchi

Autoras

Júlia Alves Tanjoni

Giovanna de Sant'ana

Giulia Amelio Hummel

Heloiza Amaral Xavier Borsato

Beatriz Teixeira Soares de Araujo

Biomedicina - 8º Semestre/2025

G971

Guia prático de hematologia clínica – a série branca: volume 1 / Organizadoras
Patrícia Aparecida Ferreira de Oliveira, Juliana Vieira dos Santos Bianchi. -- São
Paulo: Setor de Publicações - Centro Universitário São Camilo, 2026.
107 p.

Vários Autores

ISBN 978-65-84146-32-7

1. Hematologia clínica 2. Série branca 3. Morfologia celular 4. Casos clí-
nicos I. Oliveira, Patrícia Aparecida Ferreira de II. Bianchi, Juliana Vieira dos Santos
III. Título

CDD: 616.15

OLÁ!

É com satisfação que apresentamos o “*Guia prático de hematologia clínica: a série branca*”! Dividimos o material em dois volumes para garantir uma melhor assimilação do conteúdo.

O guia todo foi desenvolvido a partir de nossa vivência acadêmica no Centro Universitário São Camilo e organizado para servir como uma referência clara, confiável e acessível sobre os principais temas relacionados à série branca.

Nosso propósito é contribuir para a compreensão dos conteúdos essenciais da hematologia e oferecer apoio nos momentos em que surgirem dúvidas ao longo dos estudos.

Desejamos uma excelente leitura e
bons estudos!

NOTA DAS AUTORAS

O nosso guia é uma obra independente que dá continuidade ao “Guia prático de hematologia clínica: a série vermelha”, tendo como autores Isabella Macedo Assis, João Pedro Marques Pedrosa, Tatiana Massari Tucci, Juliana Vieira dos Santos Bianchi e Patrícia Aparecida Ferreira de Oliveira.

As imagens deste material foram produzidas a partir do laminário do Centro Universitário São Camilo, utilizando a câmera para microscópio trinocular modelo TA-0120-4K, da marca *Opton*, e a câmera modelo 12 PRO, da marca *Primecam*.

PREFÁCIO

É com grande alegria que apresentamos o “Guia prático de hematologia: a série branca”, resultado do empenho, da curiosidade científica e do comprometimento dos estudantes do curso de Biomedicina do Centro Universitário São Camilo.

A proposta deste material surge da mesma realidade que motivou o “Guia prático de hematologia clínica: a série vermelha”: uma demanda recorrente, apontada pelos próprios estudantes, por recursos acessíveis, objetivos e didáticos que apoiassem as aulas práticas e a discussão de casos clínico-laboratoriais. No contexto da série branca, essa necessidade é ainda mais evidente diante da complexidade da leucopoese, da diversidade morfológica dos leucócitos e da ampla variedade de alterações quantitativas e qualitativas que impactam diretamente a interpretação do hemograma e do esfregaço sanguíneo.

Ao identificarem essa lacuna, os autores transformaram a necessidade em ação, iniciando a construção deste conteúdo durante a monitoria da disciplina, e consolidando-o ao longo do desenvolvimento do Trabalho de Conclusão de Curso.

O resultado é um guia estruturado para favorecer o raciocínio laboratorial, com linguagem clara, foco na aplicabilidade prática e ênfase nos pontos essenciais para a rotina: reconhecimento morfológico, critérios de leitura de lâminas, correlações clínicas fundamentais e principais padrões de alterações da série branca nos contextos de alterações leucocitárias reacionais, alterações leucocitárias hereditárias, neoplasias mieloproliferativas e mielodisplásicas, neoplasias linfoproliferativas crônicas e leucemias agudas.

Acompanhamos com entusiasmo cada etapa deste projeto, desde a monitoria até o desenvolvimento do Trabalho de Conclusão de Curso, e nos orgulhamos de ver como o interesse pela hematologia foi transformado em um trabalho que, certamente, beneficiará muitos outros estudantes. Que este volume contribua para fortalecer sua segurança na identificação das células, na interpretação de achados e na tomada de decisão.

Desejamos a você uma excelente leitura e ótimos estudos!

Profa. Dra. Juliana Vieira dos Santos Bianchi

Profa. Msc. Patrícia Aparecida Ferreira de Oliveira

ÍNDICE

● Introdução	09
● Processos de maturação	10
o Granulopoesse	
o Monocitopoesse	
o Linfopoesse	
o Megacariocitopoesse	
● Alterações leucocitárias reacionais	24
o Granulações tóxicas	
o Vacuolização citoplasmática	
o Corpos de Döhle	
o Cristal verde/Cristal da morte	
o Linfócitos reativos/Atípicos	
o Plasmócitos	
● Alterações leucocitárias hereditárias	28
o Pelger-Huët	
o Alder-Reilly	
o May-Hegglin	
o Chediak-Higashi	
● Neoplasias mieloproliferativas mielodisplásicas	35
o Leucemia mieloide crônica (LMC)	
o Policitemia vera (PV)	
o Trombocitemia essencial (TE)	
o Mielofibrose primária (MF)	
o Leucemia mielomonocítica crônica (LMMC)	

ÍNDICE

• Neoplasias linfoproliferativas crônicas 50

- o Leucemia linfocítica crônica (LLC) | Linfoma linfocítico de pequenas células
- o Mieloma múltiplo (MM) / Leucemia de células plasmocitárias
- o Leucemia de células pilosas
- o Leucemia prolinfocítica de células B (B-PLL)
- o Linfoma de Hodgkin
- o Linfoma de Burkitt (LB)
- o Leucemia/Linfoma de células T do adulto (ATLL)
- o Leucemia de linfócitos grandes e granulares (LLGG)
- o Síndrome de Sèzary/Micose fungoide (SS)

• Leucemias agudas 78

- o Leucemia linfoblástica aguda (LLA)
- o Leucemia mieloide aguda (LMA)
- o Leucemia promielocítica aguda (LPA)
- o Leucemia mielomonocítica aguda

• Referências 96

INTRODUÇÃO

Este guia aborda a série branca do sangue, composta pelos leucócitos e seus precursores, elementos celulares essenciais para a manutenção da imunidade e da homeostase do organismo. Alterações em seus aspectos morfológicos, quantitativos e funcionais estão associadas a uma ampla gama de condições clínicas, incluindo infecções, processos inflamatórios, desordens imunológicas e doenças hematológicas, como leucemias e outras neoplasias mieloides e linfoides.

Além disso, este volume contempla aspectos teóricos da megacariopoeese, processo hemato-poietico responsável pela formação dos megacariócitos e, conseqüentemente, das plaquetas. A compreensão desse processo é fundamental para a avaliação integrada da hematopoeese e para o entendimento das alterações relacionadas à produção e função plaquetária.

O presente material tem como objetivo fornecer uma base teórica sólida e sistematizada acerca dessas linhagens celulares, contribuindo para a formação crítica e o aprofundamento do conhecimento em hematologia clínica. No volume 2 serão apresentados casos clínicos que possibilitarão a correlação entre os conceitos teóricos aqui discutidos e sua aplicação em situações reais da prática laboratorial e clínica.

PROCESSOS DE MATURAÇÃO



GRANULOPOESE

A granulopoese é o processo de formação dos granulócitos, que se originam na medula óssea a partir da célula-tronco hematopoiética pluripotente. Essa célula-tronco dá origem à linhagem mieloide, da qual derivam todas as células da série branca não linfoide, incluindo os granulócitos.

CARACTERÍSTICAS MORFOLÓGICAS

Ao longo da diferenciação, a célula-tronco transforma-se primeiro em uma progenitora mieloide comum (CFU-GEMM), que se diferencia em uma progenitora granulocítica-monocítica (CFU-GM). A partir daí, inicia-se a granulopoese propriamente dita, com o desenvolvimento sequencial de células imaturas até chegar aos granulócitos maduros: neutrófilos, eosinófilos e basófilos.

Esse processo é estimulado principalmente por fatores de crescimento hematopoiéticos, especialmente o G-CSF (fator estimulador de colônias de granulócitos), que promove a proliferação, diferenciação e liberação dos neutrófilos da medula óssea.



ATENÇÃO!

CROMATINA FROUXA X CROMATINA DENSE

Característica	Cromatina frouxa (eucromatina)	Cromatina densa (heterocromatina)
Aspecto no microscópio	Menos corada, clara, aspecto disperso	Mais corada, escura, aspecto compacto
Organização do DNA	DNA menos condensado	DNA fortemente condensado
Atividade gênica	Alta atividade de transcrição (genes "ativos")	Baixa ou nenhuma atividade de transcrição (genes "silenciados")
Função	Permitir acesso da maquinaria de RNA polimerase e fatores de transcrição	Proteger o DNA, manter integridade estrutural e regular expressão gênica

Célula imatura com cromatina frouxa

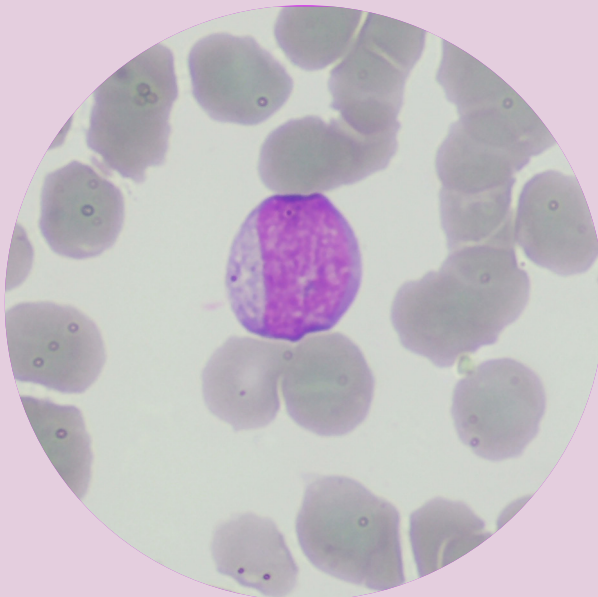


Figura 1: Mieloblasto.

Célula madura com cromatina densa

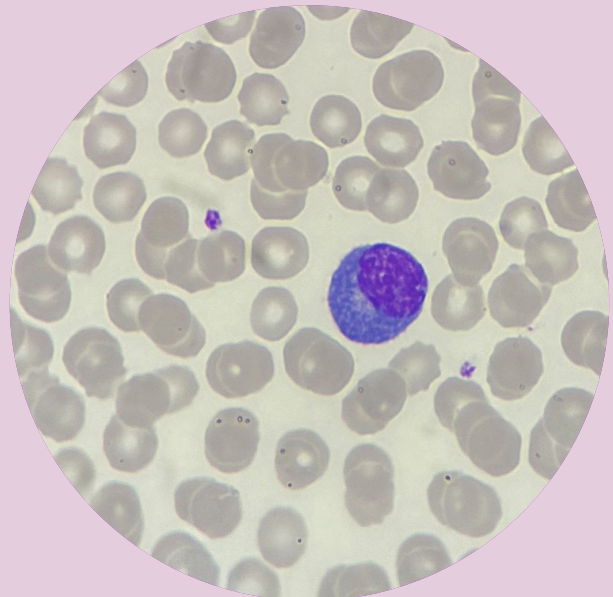


Figura 2: Plasmócito.



MIELOBLASTO

O mieloblasto mede entre 12 e 20 μm e tem uma relação núcleo-citoplasmática elevada. A célula é um pouco ovalada com o citoplasma de leve a moderadamente basofílico. O núcleo é redondo ou ovalado, com cromatina frouxa e sem grumos, podendo ter nucléolos visíveis.



Figura 3: Mieloblasto. Nucléolo sendo indicado pela seta.

PROMIELÓCITO

O promielócito é redondo ou ovalado e maior do que o mieloblasto, com diâmetro entre 15 e 25 μm . Quando comparado com o mieloblasto, percebe-se que sua relação núcleo-citoplasmática é menor, e o citoplasma, mais basófilo. A cromatina nuclear mostra-se ligeiramente condensada e os nucléolos podem ser visíveis. Seu núcleo é oval e seu citoplasma contém grânulos azurófilos.

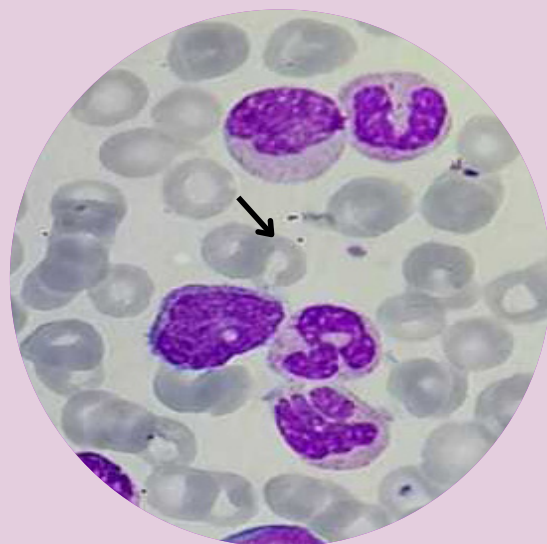


Figura 4: Promielócito. Indicado pela seta.



MIELÓCITO

O mielócito é menor do que o promielócito, com diâmetro entre 10 e 20 μm . É identificado como pertencente à linhagem neutrófila, eosinófila ou basófila pela presença de grânulos específicos ou secundários, com as características tintoriais próprias de cada linhagem. O núcleo do mielócito é oval ou arredondado; a relação núcleo-citoplasma é baixa. A cromatina mostra grau moderado de condensação, bem grumosa e heterogênea, e nucléolos não são aparentes. O citoplasma é mais acidófilo do que o do promielócito.

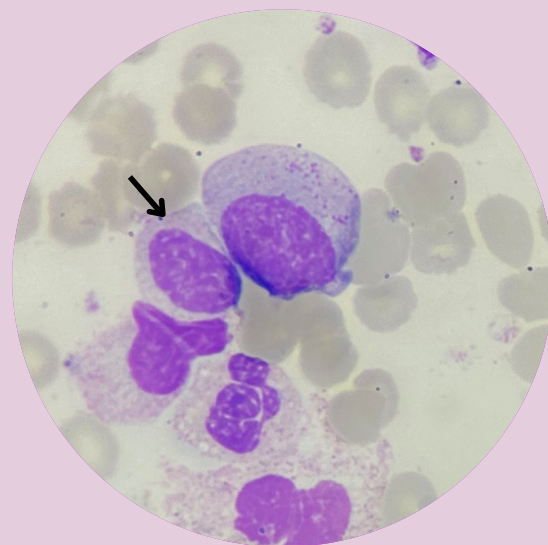


Figura 5: Mielócito. Indicado pela seta.

METAMIELÓCITO

O metamielócito tem entre 10 e 16 μm de diâmetro. A cromatina dispõe-se bem condensada e em grumos. O núcleo é conhecido por ter forma de rim ou meia-lua. Seu citoplasma apresenta muitos grânulos que são específicos para cada sublinhagem.

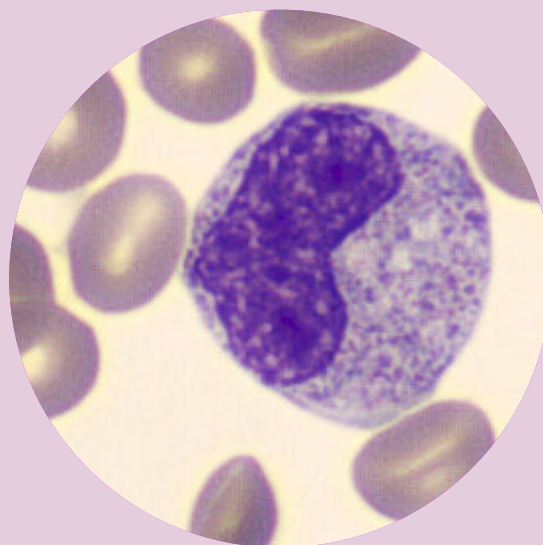


Figura 6: Metamielócito.



BASTONETE

O bastonete é considerado uma das duas formas maduras presentes normalmente na circulação. Seu núcleo é característico por ter formato em S, U ou C. É possível observar a cromatina cada vez mais condensada.

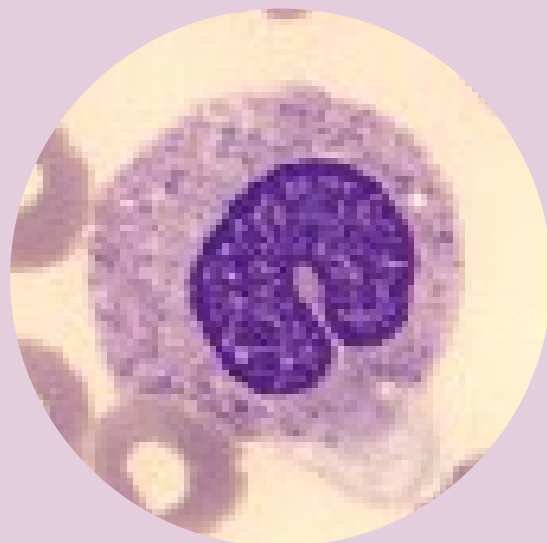


Figura 7: Bastonete.

EOSINÓFILO

O eosinófilo é um pouco maior do que o neutrófilo, com diâmetro de 12 a 17 μm . O núcleo em geral é bilobulado, mas pode ser trilobulado. Seus grânulos são esféricos e consideravelmente maiores do que os dos neutrófilos, apresentam coloração laranja avermelhada, preenchendo praticamente todo o citoplasma, que é levemente basófilo.

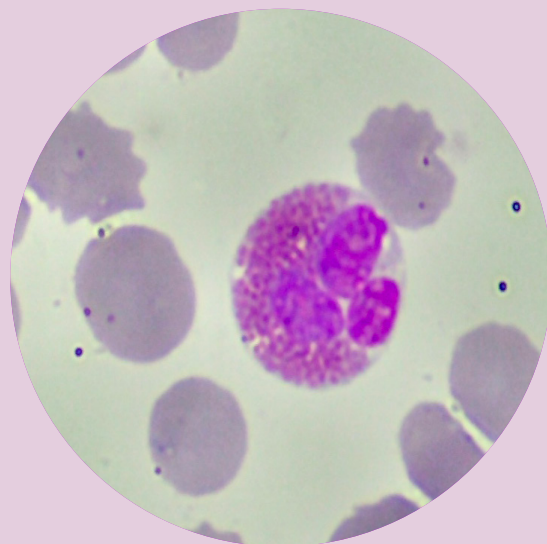


Figura 8: Eosinófilo.



BASÓFILO

O basófilo tem entre 10 e 14 μm de diâmetro. Seu núcleo é geralmente obscurecido por grânulos preto-purpúreos e, em geral, é dividido em dois a três lóbulos.

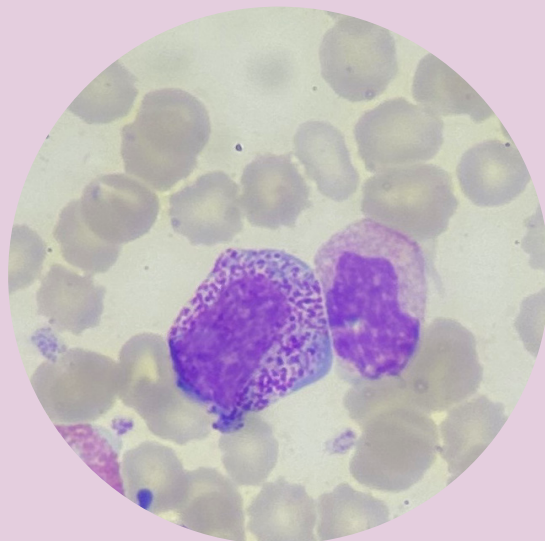


Figura 9: Basófilo.

NEUTRÓFILO

O neutrófilo maduro tem entre 12 e 15 μm de diâmetro, possui o citoplasma acidófilo, com muitos grânulos delicados. O núcleo tem a cromatina em grumos, sendo dividido em dois a cinco lóbulos distintos, ligados por estreitos filamentos de heterocromatina densa.

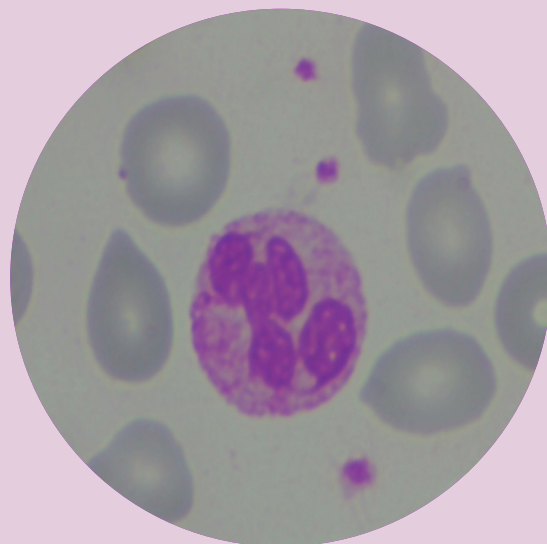


Figura 10: Neutrófilo.



MONOCITOPOESE

A monocitopoese é o processo de formação dos monócitos, um tipo de leucócito pertencente à linhagem mieloide.

CARACTERÍSTICAS MORFOLÓGICAS

Assim como os granulócitos, os monócitos originam-se na medula óssea, a partir da célula-tronco hematopoiética pluripotente. Essa célula-tronco diferencia-se em uma progenitora mieloide comum (CFU-GEMM) e, em seguida, em uma progenitora granulocítica-monocítica (CFU-GM). A partir dessa célula, a linhagem se bifurca: uma via leva aos granulócitos e a outra aos monoblastos, que marcam o início da monocitopoese propriamente dita.

MONOBLASTO

O monoblasto tem entre 15 e 25 μm de diâmetro. Seu núcleo é grande e levemente disforme, com a cromatina muito delicada e nucléolos facilmente visíveis. O citoplasma é levemente basofílico e pode ou não apresentar granulações delicadas, discretamente azurófilas.



Figura 11: Monoblasto. Nucléolos indicados pelas setas.

Fonte: imagem retirada do Atlas de Hematologia da Universidade Federal de Goiás.



PROMONÓCITO

O promonócito tem entre 12 e 25 μm de diâmetro com uma baixa relação núcleo-citoplasma. Seu núcleo tem a cromatina mais condensada e os nucléolos ainda são visíveis. O citoplasma apresenta grânulos azurófilos evidentes e numerosos, porém mais delicados quando comparados ao promielócito.

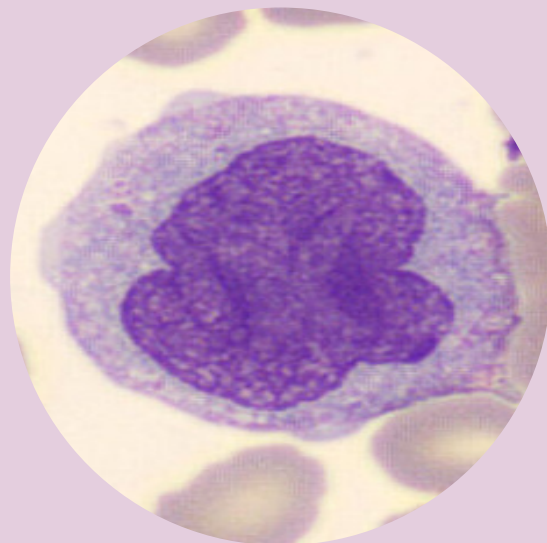


Figura 12: Promonócito.

MONÓCITO

O monócito é a maior célula madura do sangue periférico, com diâmetro entre 12 e 20 μm . Seu núcleo é irregular, geralmente lobulado, e a cromatina é densa e de aspecto rendilhado. Seu citoplasma é cinza azulado opaco, com grânulos azurófilos finos, parecendo areia fina. Normalmente, seu contorno é irregular, e o citoplasma pode ser vacuolizado.

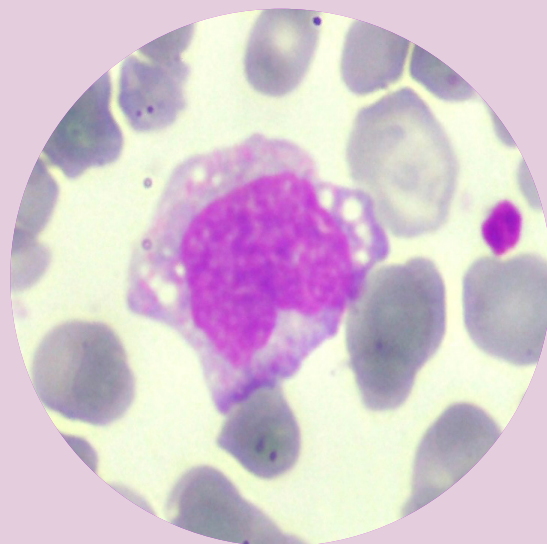


Figura 13: Monócito.



LINFOPOESE

A linfopoese é o processo responsável pela formação dos linfócitos.

CARACTERÍSTICAS MORFOLÓGICAS

Esse processo tem início na medula óssea, a partir da célula-tronco hematopoiética pluripotente – ou seja, a mesma origem das demais células do sangue. No entanto, diferentemente das linhagens mieloides, a linfopoese segue pela linhagem linfoide, gerando uma célula progenitora linfoide comum. Essa progenitora dá origem aos três principais tipos de linfócitos: os linfócitos B, os linfócitos T e as células NK (*natural killers*).

LINFOBLASTO

O linfoblasto tem entre 15 e 20 μm diâmetro. Seu núcleo é redondo, a cromatina é frouxa e é possível visualizar nucléolos. O citoplasma é escasso e levemente basófilo, o que caracteriza uma alta relação núcleo-citoplasma.

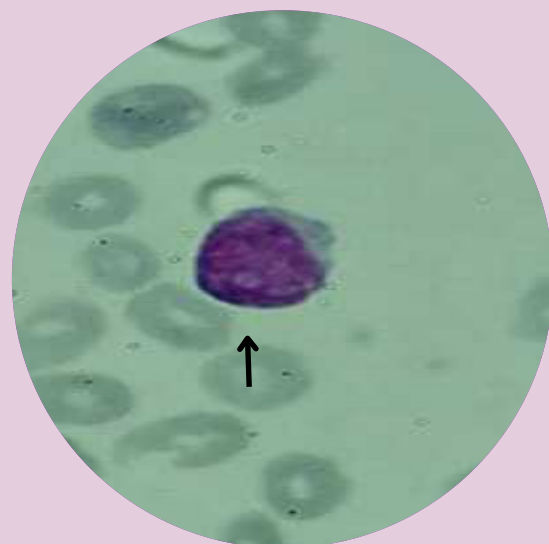


Figura 14: Linfoblasto. Nucléolo indicado pela seta.

Fonte: imagem retirada do Atlas de Hematologia da Universidade Federal de Goiás.



PROLINFÓCITO

O prolinfócito tem entre 10 e 15 μm diâmetro. Seu núcleo é redondo e, diferentemente do linfoblasto, sua cromatina não é tão frouxa. Os nucléolos são mais facilmente reconhecidos. O citoplasma é mais abundante, levemente basófilo e pode ter granulações.

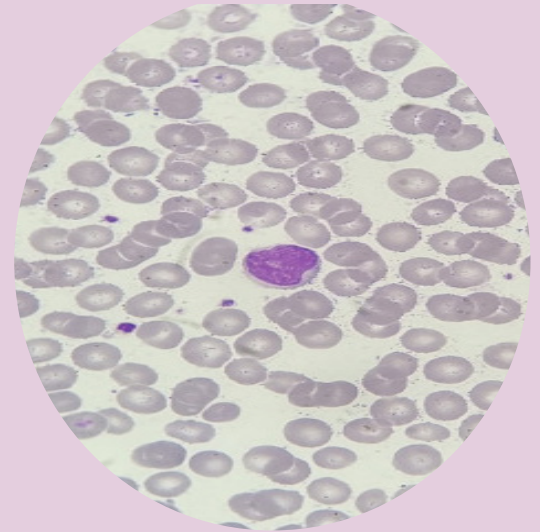


Figura 15: Prolinfócito.

LINFÓCITO

Os linfócitos têm diâmetro que varia de 10 a 16 μm , e podem ser classificados em linfócitos pequenos a grandes. Os linfócitos pequenos têm diâmetro entre 10 e 12 μm com citoplasma escasso, núcleo redondo ou ovalado e cromatina condensada; eles são predominantes no sangue periférico. Os linfócitos maiores podem ter um diâmetro de até 16 μm e constituem cerca de 10% dos linfócitos circulantes; seu citoplasma é mais abundante e podem conter grânulos. Os linfócitos pequenos apresentam contorno circular; os grandes costumam ser um pouco irregulares.

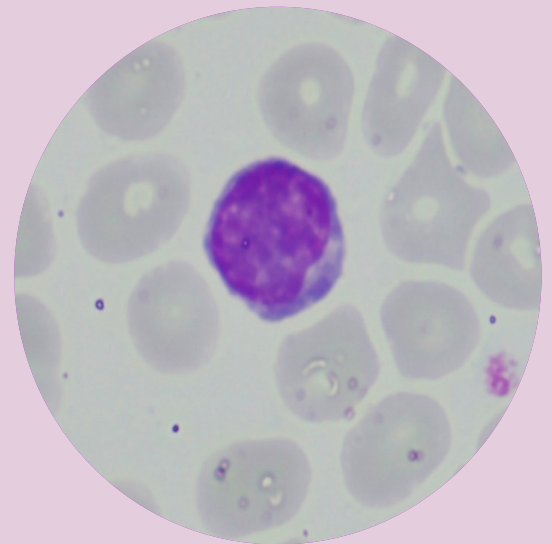


Figura 16: Linfócito.



PLASMÓCITO

O plasmócito possui formato ovalado ou arredondado, núcleo excêntrico e cromatina grosseiramente aglomerada, com o citoplasma em quantidade moderada e intensamente basófilo. Essas células podem conter produtos secretórios que aparecem como inclusões redondas ou globosas no citoplasma.

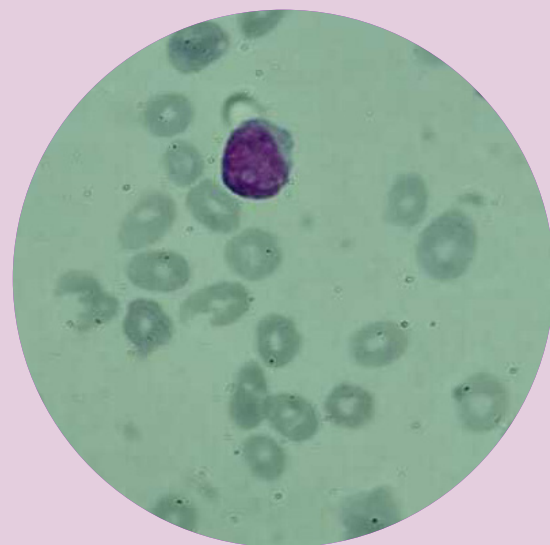


Figura 17: Plasmócito.

MEGACARIOCITOPOESE

A megacariocitopoese é o processo pelo qual as células-tronco hematopoéticas da medula óssea diferenciam-se em megacariócitos, que são células muito grandes e com núcleo multilobulado. Os megacariócitos, ao atingirem a maturidade, dão origem às plaquetas, que são liberadas na circulação sanguínea.

CARACTERÍSTICAS MORFOLÓGICAS

Durante a maturação, essas células passam pela endomitose, em que o DNA se replica sem ocorrer divisão celular, fazendo com que o núcleo aumente de tamanho e complexidade. Quando maduros, os megacariócitos posicionam-se próximos aos sinusoides da medula e liberam fragmentos do seu citoplasma, que originam milhares de plaquetas. Esse processo é regulado principalmente pela trombopoetina (TPO), produzida no fígado e nos rins, garantindo a manutenção dos níveis normais de plaquetas no sangue.



MEGACARIOBLASTO

O megacarioblasto tem diâmetro que varia de 15 a 20 μm . Seu núcleo é ovalado ou arredondado, com o padrão de cromatina difuso, geralmente com um ou mais nucléolos. Seu citoplasma possui uma intensa basofilia, ainda sem grânulos, podendo ser até difícil fazer a diferenciação entre núcleo e citoplasma.

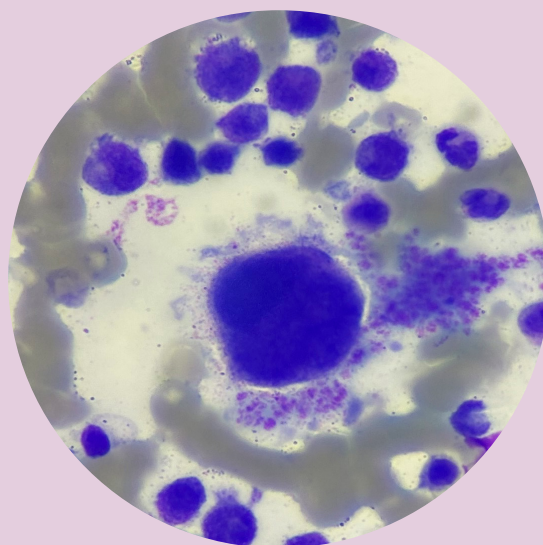


Figura 18: Megacarioblasto. Lâmina de medula óssea.

MEGACARIÓCITO

Os megacariócitos chegam a um diâmetro que varia de 50 a 100 μm . Apresentam o núcleo inicialmente ovalado que, conforme maturação, torna-se multilobulado, com seu citoplasma passando de basófilo a acidófilo, abundante e finalmente granuloso, especialmente na periferia, onde se formam projeções citoplasmáticas que se fragmentam em plaquetas.

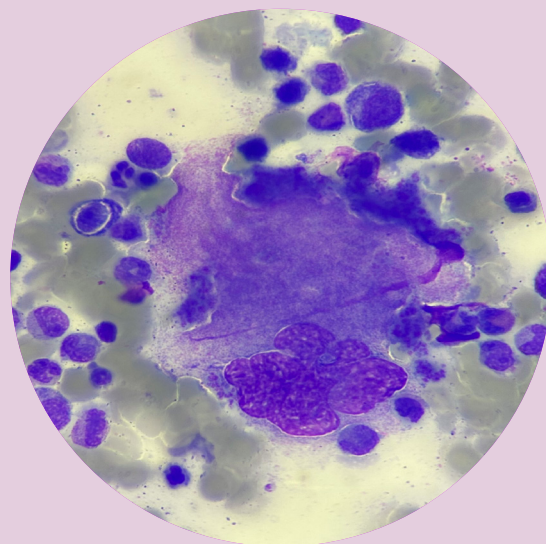


Figura 19: Megacariócito. Lâmina de medula óssea.



PLAQUETA

Plaquetas normais têm diâmetro de 1,5 a 3,0 μm . Contêm finos grânulos, dispersos no citoplasma ou concentrados no centro. O tamanho das plaquetas pode variar: plaquetas grandes, com diâmetro acima de 4 μm , são chamadas de macroplaquetas; e plaquetas excepcionalmente grandes, com diâmetro próximo aos de eritrócitos e linfócitos, são denominadas plaquetas gigantes.

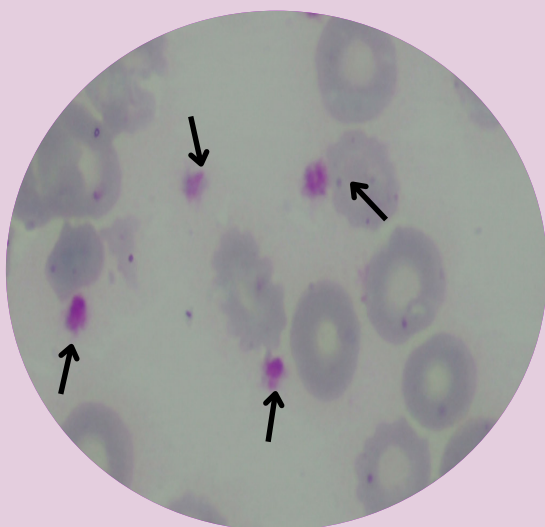


Figura 20: Plaquetas normais.
Indicadas pelas setas.

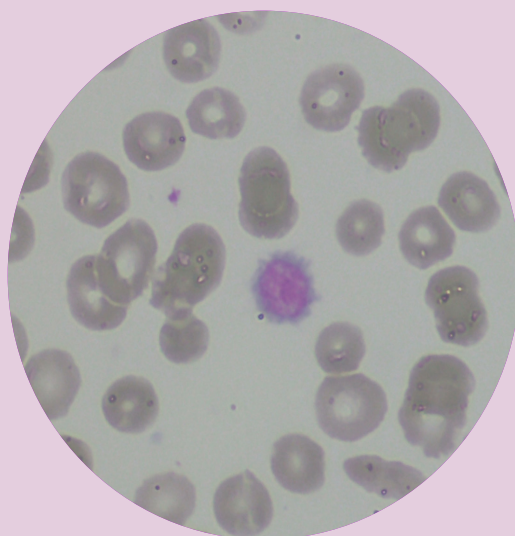


Figura 21: Macroplaqueta.

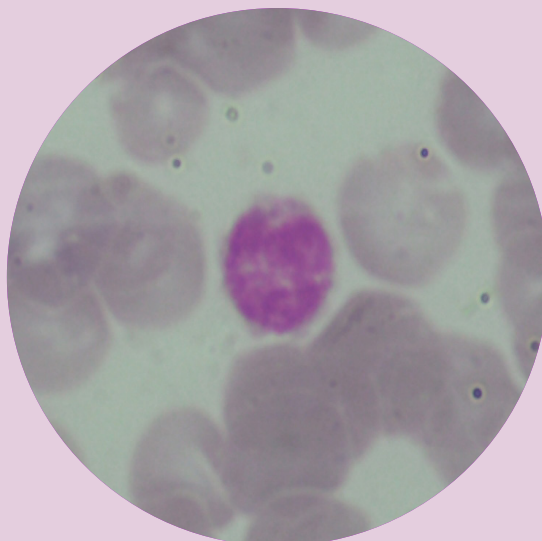


Figura 22:
Plaqueta gigante.



The background of the slide features a light purple color with several stylized, spiky virus particles scattered across it. These particles are rendered in a slightly darker shade of purple, creating a subtle, thematic pattern.

ALTERAÇÕES LEUCOCITÁRIAS REACIONAIS

GRANULAÇÕES TÓXICAS

As granulações tóxicas caracterizam-se pela presença de grânulos citoplasmáticos grandes, em maior quantidade e com coloração basofílica ou azurófila, encontrados, principalmente, em neutrófilos segmentados, bastonetes e metamielócitos. Essa condição é observada quando há uma persistência dos grânulos primários ou grânulos secundários mais “ativos”, como em casos de queimadura, infecções bacterianas, trauma grave e quando administrado o medicamento Fator Estimulador de Colônias de Granulócitos (G-CSF).

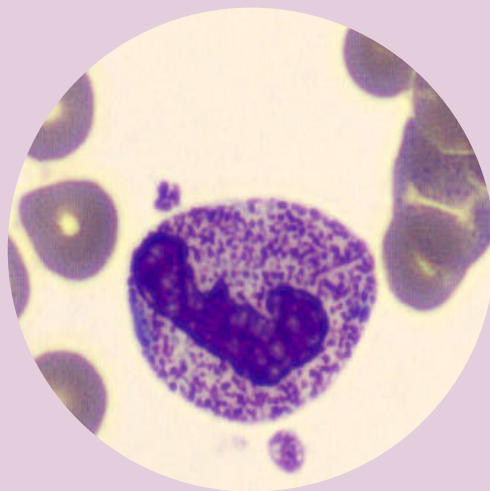


Figura 23: Granulação tóxica.
Fonte: CellWiki. CellWiki [Internet]. Disponível em: <https://www.cellwiki.net/>.

VACUOLIZAÇÃO CITOPASMÁTICA

A vacuolização citoplasmática é vista nos neutrófilos juntamente com a granulação tóxica. Ela representa uma grave lesão citoplasmática associada a processos infecciosos intensos, como infecções bacterianas severas ou quando há formação de abscesso. Esse processo ocorre devido à exocitose de material fagocitário e de conteúdo dos lisossomos.

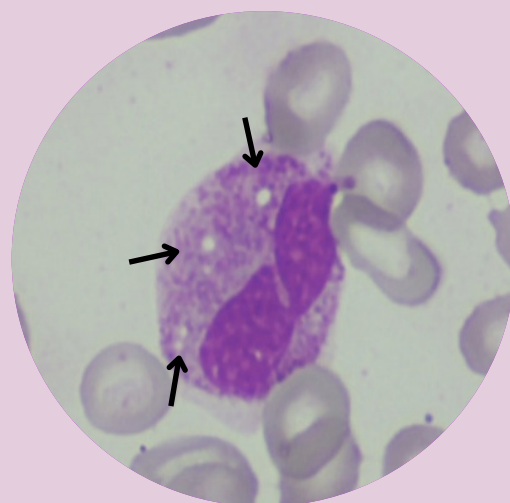


Figura 24: Vacuolização citoplasmática. Vacúolos indicados pelas setas.

CORPOS DE DÖHLE

Os corpos de Döhle são estruturas pequenas, redondas ou ovais, azuis acinzentadas claras, geralmente encontradas na periferia do neutrófilo. Ocorrem devido à liquefação do retículo endoplasmático rugoso por lesão citoplasmática.

Eles são observados principalmente em infecções bacterianas graves ou sistêmicas, mas também podem surgir em situações de dano tecidual, como em processos inflamatórios agudos, e na gravidez.

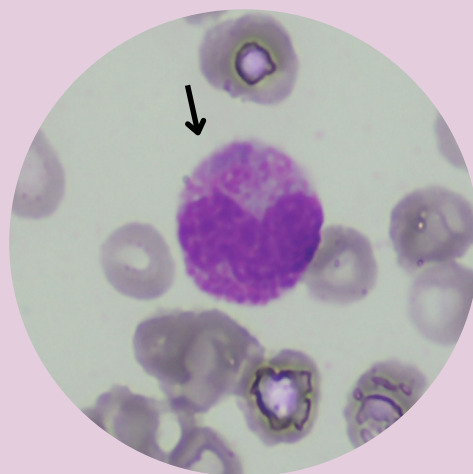


Figura 25: Corpos de Döhle. Indicado pela seta.

CRISTAL VERDE/CRISTAL DA MORTE

O cristal verde, também conhecido como cristal da morte, refere-se à presença de inclusões citoplasmáticas esverdeadas observadas em neutrófilos, geralmente em pacientes em estado clínico crítico. Essas inclusões são formadas a partir da fagocitose de lipofuscina, um pigmento resultante do desgaste celular, secretado pelos hepatócitos.

A presença dessas estruturas está associada a um prognóstico reservado e tem sido relatada como um marcador de gravidade e elevada mortalidade em casos de insuficiência hepática ou falência multissistêmica.

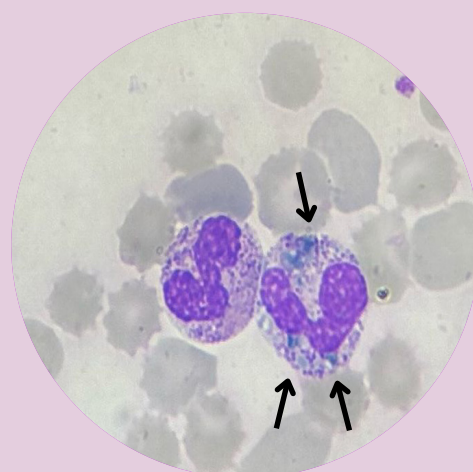


Figura 26: Cristal verde. Indicados pelas setas.



LINFÓCITOS REATIVOS/ATÍPICOS

Linfócitos reativos são células grandes com citoplasma basófilo abundante e núcleo de formato variável. Em alguns casos, um outro tipo de linfócito reativo, com cromatina menos condensada e citoplasma abundante, tem um citoplasma que parece envolver hemácias próximas. Alguns apresentam morfologia semelhante à de imunoblastos, com cromatina condensada, nucléolos e citoplasma profundamente basofílico. Surgem em diversas respostas imunológicas, como em infecções virais (hepatite, CMV, Epstein-Barr), doenças autoimunes, transplantes, imunizações e reações a medicamentos.

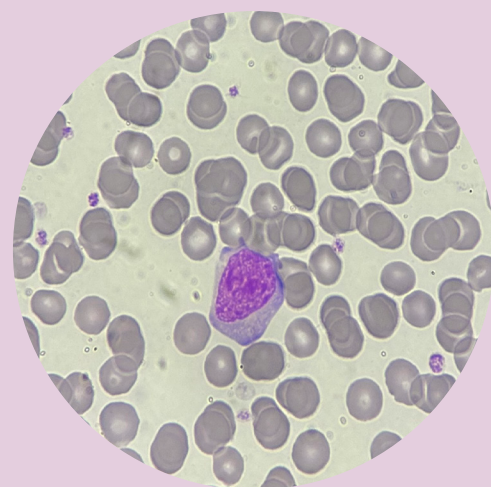


Figura 27: Linfócito reativo.

PLASMÓCITOS

Os plasmócitos em condições reacionais aparecem em situações de estímulo imunológico, como infecções e inflamações crônicas, representando uma resposta policlonal do organismo. Nesses casos, eles mantêm suas características típicas, como núcleo excêntrico, cromatina em aspecto de “raio de roda”, citoplasma basofílico e halo perinuclear, estando associados à produção de anticorpos. Diferem-se dos plasmócitos neoplásicos por serem células benignas, ligadas a um processo transitório de defesa do organismo.

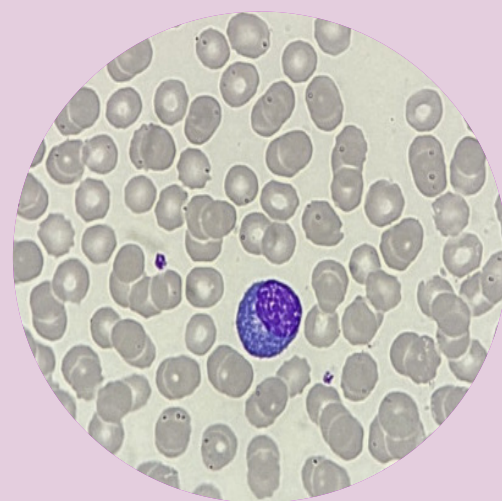


Figura 28: Plasmócito.



The background of the slide features a repeating pattern of stylized, light purple virus particles. Each particle is spherical with numerous thin, radiating spikes, resembling coronaviruses. They are distributed across the entire slide, with some appearing more prominent than others.

ALTERAÇÕES LEUCOCITÁRIAS HEREDITÁRIAS

PELGER-HUËT

A anomalia de Pelger–Huët é uma condição benigna e hereditária, com padrão autossômico dominante, resultante de mutações no gene LBR (receptor da lâmina B), localizado no cromossomo 1q41–q43. Esse gene codifica uma proteína da membrana do envelope nuclear, essencial para a estabilidade do núcleo e a interação entre a cromatina e a lâmina B.

CARACTERÍSTICAS MORFOLÓGICAS

A principal característica da anomalia é a hipossegmentação nuclear dos neutrófilos maduros, que apresentam núcleos bilobulados ou ovais, com cromatina densa e altamente condensada, refletindo uma falha na lobulação final, apesar de completarem a maturação.

ACHADOS LABORATORIAIS

No hemograma, esses neutrófilos devem ser contados normalmente como segmentados, já que funcionalmente estão maduros, apesar da morfologia alterada. Por essa anomalia ser uma alteração apenas morfológica dos neutrófilos, ela não apresenta sinais e sintomas.

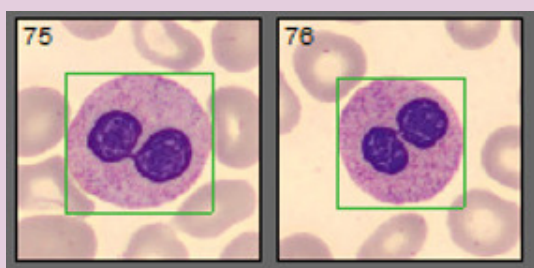


Figura 29: Anomalia de Pelger-Huët. Neutrófilo com o núcleo bilobulado.

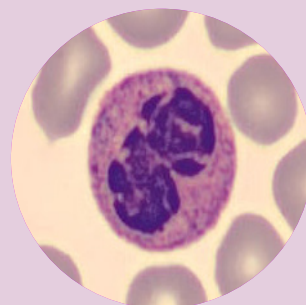


Figura 30: Anomalia de Pelger-Huët. Neutrófilo com a cromatina altamente condensada.

ALDER-REILLY

A anomalia de Alder-Reilly é uma condição hereditária autossômica recessiva, caracterizada pela presença de grânulos citoplasmáticos grosseiros de cor púrpura em granulócitos, monócitos e linfócitos. Esses grânulos são compostos por glicogênio e polissacarídeos. Apesar da aparência alterada, trata-se de uma anomalia benigna, já que as células afetadas mantêm a função normal.

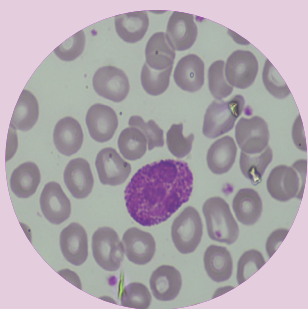


Figura 31: Anomalia de Alder-Reilly. Neutrófilo com grânulos grosseiros.

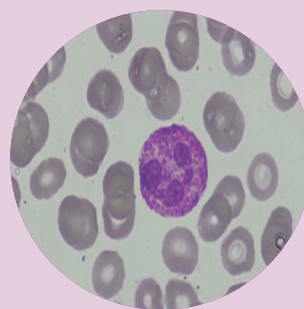


Figura 32: Anomalia de Alder-Reilly. Neutrófilo com grânulos grosseiros.

MAY-HEGLIN

A anomalia de May-Hegglin é uma doença hereditária autossômica dominante causada por mutações no gene MYH9, responsável por codificar a miosina não muscular tipo IIA. Essas mutações afetam o citoesqueleto dos megacariócitos, comprometendo a formação normal das plaquetas.

CARACTERÍSTICAS MORFOLÓGICAS

A condição é caracterizada por neutrófilos com inclusões citoplasmáticas azuladas ricas em RNA, semelhantes aos corpúsculos de Döhle, que também podem estar presentes em monócitos, eosinófilos e basófilos.



MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

Os pacientes apresentam plaquetas gigantes e trombocitopenia leve. Na maioria dos casos não há manifestações clínicas significativas e não é necessário tratamento, exceto em situações raras de sangramentos graves, quando pode ser indicada infusão de plaquetas.

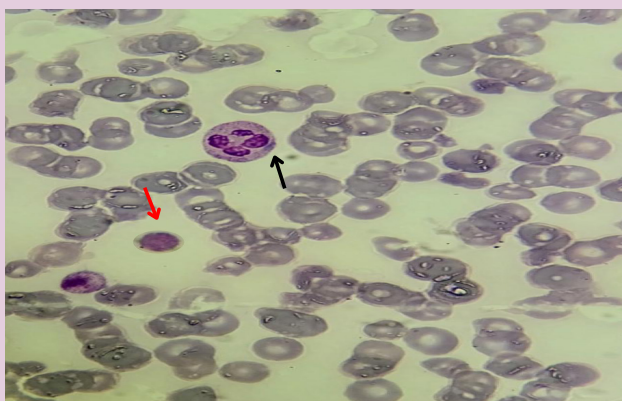


Figura 33: Anomalia de May-Hegglin. Seta preta indicando a inclusão citoplasmática presente no neutrófilo. Seta vermelha indicando a plaqueta gigante.

CHEDIAK-HIGASHI

A síndrome de Chediak-Higashi é uma doença genética autossômica recessiva rara, causada por mutações no gene *LYST*, responsável por regular o tráfego lisossomal.

FISIOPATOLOGIA

Essa mutação compromete a síntese de proteínas e afeta o armazenamento e secreção dos grânulos lisossomais em diversas células, como leucócitos, plaquetas, fibroblastos e melanócitos.

CARACTERÍSTICAS MORFOLÓGICAS

Como resultado, ocorrem lisossomas aumentados e disfuncionais, incapazes de se fundir adequadamente aos fagossomos, o que prejudica a atividade bactericida dos neutrófilos.



CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS E LABORATORIAIS

A doença é caracterizada por albinismo oculocutâneo, tendência a hematomas, infecções piogênicas recorrentes, disfunção das células NK e, em muitos casos, sintomas neurológicos progressivos.

Ao exame, observam-se grânulos intracitoplasmáticos anormalmente grandes em leucócitos, decorrentes da fusão anormal de grânulos primários (azurófilos) com grânulos secundários (específicos).

Também é comum a presença de neutropenia, quimiotaxia prejudicada e fusão fagolisossomal retardada. A forma homozigótica da doença é bastante grave, com alta taxa de mortalidade.

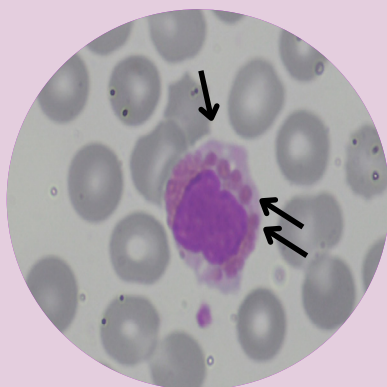


Figura 34: Anomalia de Chediak-Higashi. Grânulos intracitoplasmáticos anormalmente grandes indicados pelas setas.

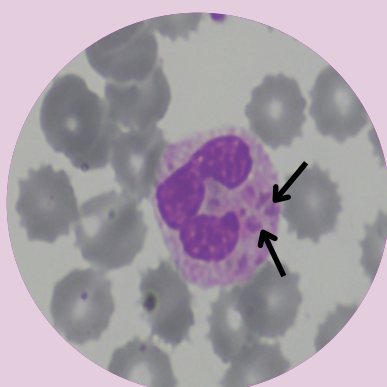
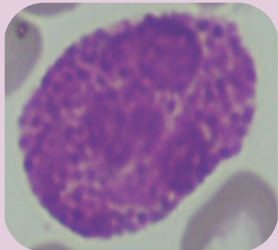
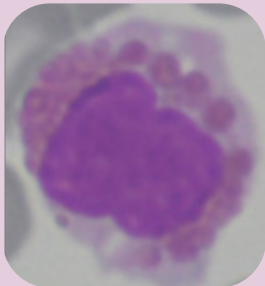


Figura 35: Anomalia de Chediak-Higashi. Grânulos intracitoplasmáticos anormalmente grandes indicados pelas setas.



QUADRO COMPARATIVO

Anormalidade	Genética	Morfologia dos grânulos ou inclusões	Células afetadas
Pelger-Huët 	Autossômica dominante	Hipossegmentação nuclear dos neutrófilos maduros com núcleos bilobulados ou ovais, cromatina densa e altamente condensada	Neutrófilos
Alder-Reilly 	Autossômica recessiva	Inclusões vermelho escuras ou purpúreas. Podem lembrar granulações tóxicas	Neutrófilos
May-Hegglin 	Autossômica dominante	Lembram os corpos de Döhle	Neutrófilos, eosinófilos, basófilos, monócitos
Chediak-Higashi 	Autossômica recessiva	Grânulos gigantes	Neutrófilos, eosinófilos, basófilos, monócitos, linfócitos



ATENÇÃO!

Em relação à seção dedicada aos **tratamentos** disponíveis, é importante destacar que a hematologia é uma área em constante evolução, marcada pelo surgimento contínuo de novos fármacos, combinações terapêuticas e abordagens emergentes.

Dessa forma, alguns tratamentos atualmente utilizados podem não estar contemplados no momento da publicação ou podem sofrer atualizações posteriores. Assim, esta seção deve ser interpretada como um panorama. Recomenda-se que o leitor consulte diretrizes recentes e fontes atualizadas para garantir acesso às recomendações terapêuticas mais atuais, preservando a precisão e a confiabilidade das informações.





NEOPLASIAS MIELOPROLIFERATIVAS MIELODISPLÁSICAS

LEUCEMIA MIELOIDE CRÔNICA (LMC)

A leucemia mieloide crônica (LMC) é uma neoplasia mieloproliferativa crônica clonal, caracterizada pela proliferação excessiva e desregulada de células da linhagem mieloide, principalmente granulócitos, em diferentes estágios de maturação.

FISIOPATOLOGIA

Consiste na translocação entre os braços longos dos cromossomos 9 e 22 na célula progenitora hematopoiética, formando o cromossomo Filadélfia, originando o gene de fusão BCR-ABL1 e codificando uma proteína híbrida anormal BCR-ABL com atividade aumentada de tirosina quinase, em que há um aumento da proliferação celular e a diminuição da apoptose, sendo sua atividade responsável pela oncogênese da LMC.

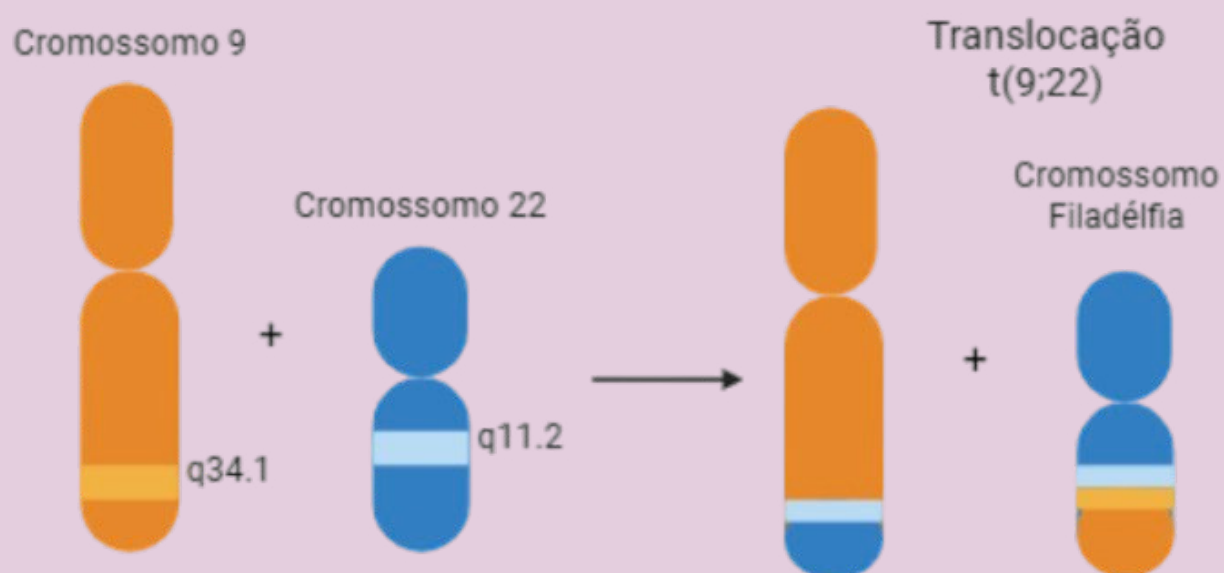


Figura 36: Translocação dos cromossomos 9 e 22. Elaborado pelas autoras, 2025.



Clinicamente, a LMC evolui por três fases:

Características	Fase crônica	Fase acelerada* (não faz parte da revisão OMS 2022, mas ainda é observada na prática clínica)	Fase blástica
Definição	Fase inicial e mais estável da doença	Transição entre as fases	Evolução para uma leucemia aguda
Duração	Média de 3 a 5 anos	Alguns meses	Média de 3 a 6 meses
Clínica	20% a 40% dos pacientes são assintomáticos; quando sintomáticos: fadiga, perda de peso, sudorese, febrícula e esplenomegalia	Sinais de progressão da doença, esplenomegalia aumentada	Febre, sudorese noturna, anorexia, perda de peso, dores ósseas, esplenomegalia aumentada e infiltração extramedular
Hemograma	Leucocitose com desvio à esquerda acima de 25.000/ μ L, basofilia e eosinofilia absolutas, anemia normocrômica e normocítica discreta e contagem de plaquetas normal ou aumentada	Aumento da basofilia absoluta e do número de células blásticas e trombocitopenia	Leucocitose (há casos de leucopenia) com presença de >20% de blastos, anemia e trombocitopenia
Mielograma	Hipercelularidade granulocítica	Hipercelular	Hipercelular com mais de 20% de blastos
Porcentagem de blastos	< 10%	10-19%	$\geq$ 20%
Prognóstico	Bom com tratamento adequado	Risco de progressão rápida	Sobrevida curta sem tratamento intensivo



DIAGNÓSTICO

O diagnóstico é realizado, inicialmente, por meio do hemograma, que geralmente revela leucocitose intensa com desvio à esquerda, além de basofilia e eosinofilia absolutas, anemia e variável número de plaquetas. O mielograma confirma a hipercelularidade da medula óssea, com predomínio da linhagem granulocítica. A confirmação diagnóstica é feita com estudos citogenéticos e moleculares que identificam o gene BCR-ABL1 ou a t(9;22).

TRATAMENTO

O tratamento da LMC é feito com os inibidores de tirosina quinase (ITKs), como o imatinibe, responsáveis por bloquear a ação enzimática da proteína BCR-ABL1, inibindo a sinalização que estimula a multiplicação celular e favorece a resistência à apoptose. O transplante de medula óssea é reservado para casos refratários, progressão para a fase blástica ou a pacientes que não respondem aos ITKs.



ESFREGAÇO SANGUÍNEO

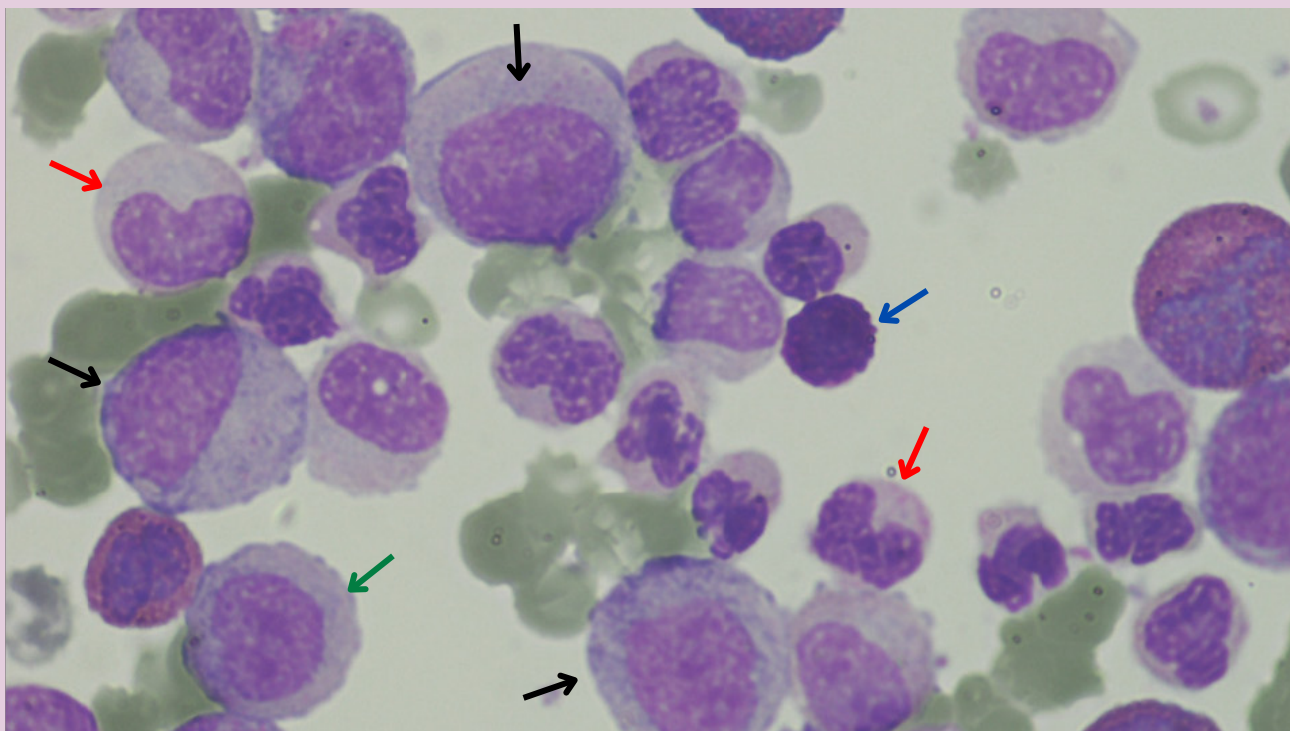


Figura 37: Lâmina do esfregaço sanguíneo de leucemia mieloide crônica. Promielócitos displásicos indicados pelas setas pretas. Mielócito indicado pela seta verde. Metamielócito indicado pela seta vermelha. Basófilo indicado pela seta azul.

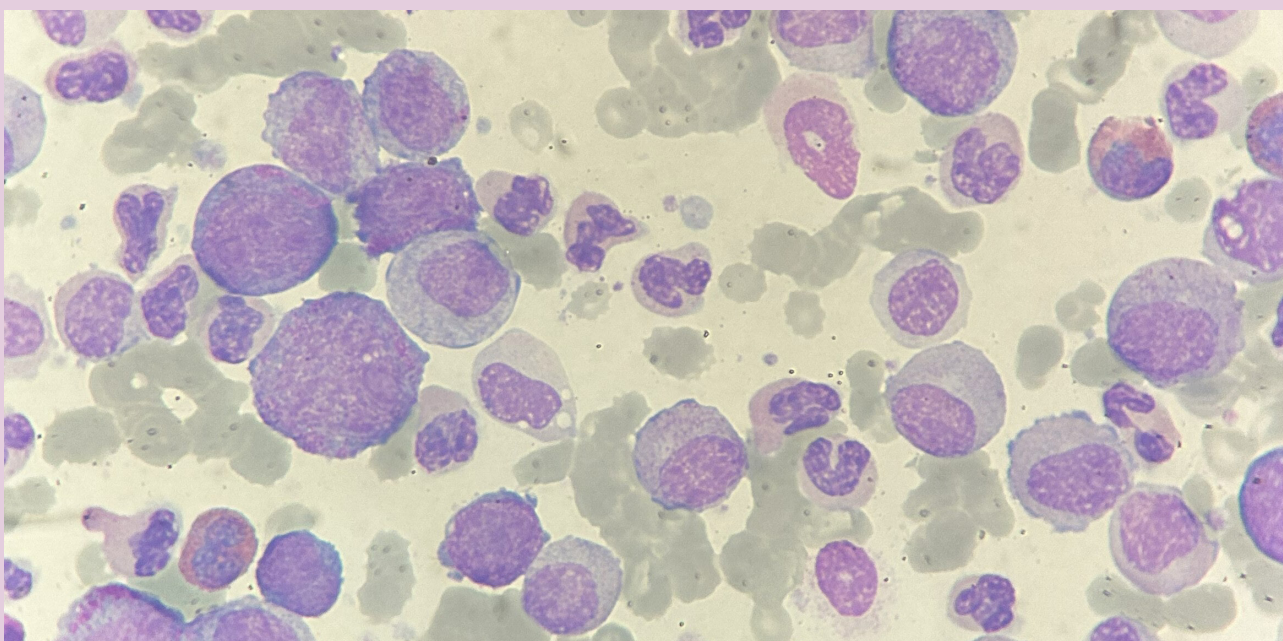


Figura 38: Lâmina do esfregaço sanguíneo de leucemia mieloide crônica.



POLICITEMIA VERA (PV)

A policitemia vera (PV) é uma neoplasia mieloproliferativa crônica (BCR-ABL1 negativa), cuja manifestação mais proeminente é o aumento da massa eritrocitária.

DIFERENÇAS

Policitemia vera	Eritrocitoses secundárias
Proliferação eritroide ocorre na ausência de eritropoetina	Proliferação eritroide ocorre em resposta a uma elevação da eritropoetina

FISIOPATOLOGIA

O curso da doença se dá pelo desenvolvimento das células eritroides derivadas da medula óssea na ausência de eritropoietina, revelando o caráter autônomo da proliferação. Cerca de 10% a 25% dos pacientes com policitemia vera apresentam anormalidades cariotípicas ao diagnóstico, sendo a mais comum delas no gene JAK2V617F (95% dos casos).

Essa mutação somática pontual no gene JAK2, com substituição da valina (V) por fenilalanina (F) na posição 617, leva a uma ativação constitutiva da proteína JAK2, mesmo na ausência de estímulo hormonal, como a eritropoietina, fazendo com que as células progenitoras da medula óssea se proliferem descontroladamente.





Figura 39: Sítio da mutação da JAK2. Retirada do *Ipsogen JAK2 MutaQuant Kit* da QIAGEN.

DIAGNÓSTICO

Clinicamente, o aparecimento da doença é insidioso, em que os sintomas podem ser inespecíficos e até ausentes. Mas, de forma geral, os pacientes relatam cefaleia, fraqueza, prurido após o banho quente, tontura, sudorese e eritromelalgia (dor em queimação nos dedos).

Nos achados laboratoriais, o hemograma revela uma alta contagem de eritrócitos, hemoglobina e hematócrito, podendo acompanhar leucocitose e trombocitose. No mielograma, a medula óssea apresenta-se hiper celular, com todas as linhagens (eritrocítica, leucocitária e plaquetária) aumentadas.

De acordo com a Organização Mundial da Saúde, o diagnóstico da policitemia vera baseia-se em critérios, em uma avaliação em que devem ser atendidos todos os 3 critérios maiores ou 2 maiores + 1 menor.



CRITÉRIOS

Maiores	Menores
• Hemoglobina elevada ou hematócrito >49% ou massa eritrocitária aumentada; • Hiper celularidade da medula óssea com panmielose; • Presença da mutação JAK2 V617F ou JAK2 éxon 12.	• Nível de eritropoetina sérica suprimida.

TRATAMENTO

O tratamento tem como objetivo reduzir o risco de trombose e controlar os sintomas. A sangria é a principal medida terapêutica inicial, sendo indicada para manter o hematócrito abaixo de 45%. Em pacientes com alto risco trombótico é indicada a terapia citorrredutora, geralmente com hidroxureia.

ESFREGAÇO SANGUÍNEO

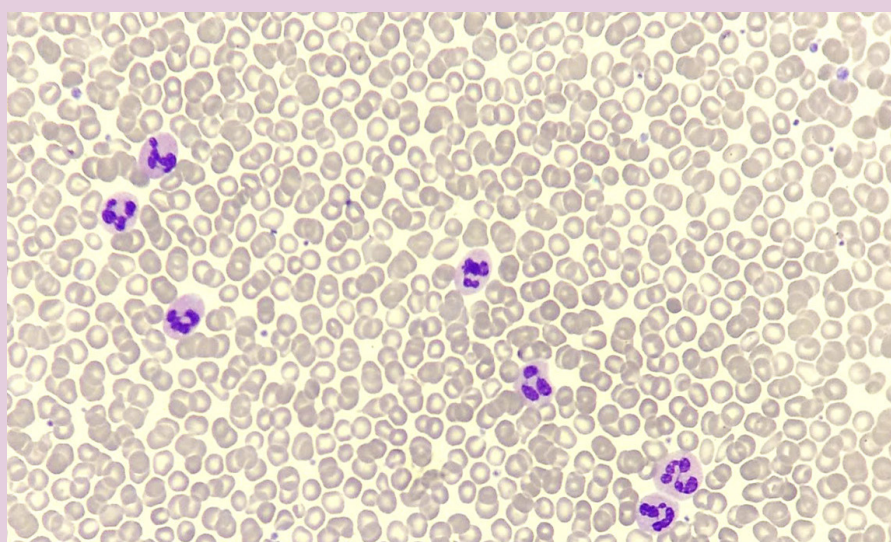


Figura 40: Lâmina do esfregaço sanguíneo de policitemia vera. Campo repleto de hemácias. Imagem retirada do Atlas de Hematologia da Universidade Federal de Goiás.

TROMBOCITEMIA ESSENCIAL (TE)

A trombocitemia essencial é uma neoplasia mieloproliferativa crônica (BCR-ABL1 negativa) que envolve, primariamente, a linhagem megacariocítica.

FISIOPATOLOGIA

Em cerca de 50% a 60% dos casos, a mutação JAK2V617F está presente, fazendo com que a proteína JAK2 permaneça ativada de forma constante, mesmo na ausência de estímulo da trombopoetina, levando à proliferação excessiva dos megacariócitos. Clinicamente, a maioria dos pacientes são assintomáticos, e, quando sintomáticos, apresentam fenômenos vasculares e hemorrágicos.

DIAGNÓSTICO

O diagnóstico da TE é feito a partir da detecção de trombocitose persistente na ausência de outras neoplasias mieloides, associada aos marcadores clonais e/ou à ausência de causas reacionais. O hemograma revela trombocitose importante, com a contagem de plaquetas igual ou superior a 450.000/ μ L. No esfregaço observa-se morfologia plaquetária anormal.

No mielograma, observa-se hipercelularidade com aumento de megacariócitos, que apresentam morfologia anormal, mas sem o aumento significativo das séries eritroide e/ou granulocítica.



De acordo com a Organização Mundial da Saúde, o diagnóstico da trombocitemia essencial baseia-se em critérios:

1. Contagem de plaquetas persistentemente $\geq 450.000/\mu\text{L}$;
2. Biópsia de medula óssea mostrando, principalmente, a proliferação da linhagem megacariocítica com número aumentado de megacariócitos grandes e maduros;
3. Ausência de critérios para policitemia vera, mielofibrose primária e outras neoplasias;
4. Demonstração da mutação JAK2V617F ou outro marcador clonal.

TRATAMENTO

O objetivo principal do tratamento da TE é a prevenção de eventos trombóticos e hemorrágicos. Dependendo do risco, as opções terapêuticas variam desde a observação cuidadosa até o uso de terapia citorrredutora, geralmente com hidroxiureia.

ESFREGAÇO SANGUÍNEO

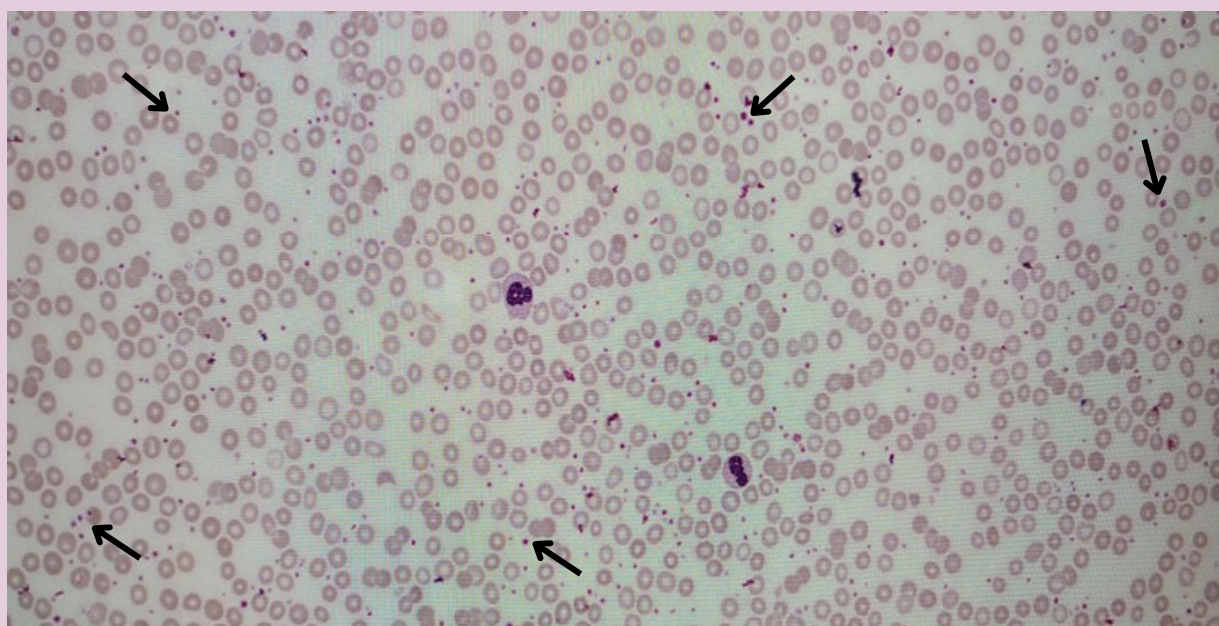


Figura 41: Lâmina do esfregaço sanguíneo de trombocitemia essencial. Campo repleto de plaquetas indicadas pelas setas.

MIELOFIBROSE PRIMÁRIA (MF)

A mielofibrose primária (MF) é uma neoplasia mieloproliferativa crônica (BCR-ABL1 negativa) caracterizada pela proliferação clonal de células mieloides na medula óssea, que resulta em fibrose e leva à destruição da medula saudável, desencadeando o desenvolvimento de hematopoese extramedular. Nessa condição ocorre proliferação de megacariócitos e granulócitos anormais na medula óssea, que liberam fatores de crescimento, estimulando a proliferação de fibroblastos.

DIAGNÓSTICO

Clinicamente, os pacientes relatam fadiga intensa, sudorese noturna, febre inexplicada, perda de peso (sintomas B) e esplenomegalia importante, devido à hematopoiese extramedular. O hemograma revela a presença de anemia, plaquetopenia e leucopenia. Além disso, é comum a presença de dacriócitos e um quadro de leucoeritroblastose, caracterizado pela presença de eritroblastos e precursores de granulócitos no sangue.

O mielograma evidencia uma medula óssea hipercelular, devido à proliferação granulocítica associada ao aumento da megacariopoiese, além de reticulina e colágeno em graus variáveis. Do ponto de vista molecular, cerca de 50% a 60% dos pacientes apresentam a mutação JAK2V617F, promovendo proliferação celular descontrolada.



O diagnóstico da mielofibrose primária é clínico-laboratorial, baseado nos critérios da Organização Mundial da Saúde, que incluem:

- Mielograma demonstrando proliferação e atipia megacariocítica;
- Presença de algum grau de fibrose medular;
- Mutação clonal;
- Exclusão de outras neoplasias mieloproliferativas ou causas secundárias de fibrose.

TRATAMENTO

O tratamento depende do risco clínico da doença. Em geral, inclui uma terapia citorreducora com hidroxiureia, inibidores da JAK1/2, como o ruxolitinib, e transplante de medula óssea – sendo o transplante, atualmente, a única opção de tratamento potencialmente curativo para pacientes com mielofibrose.

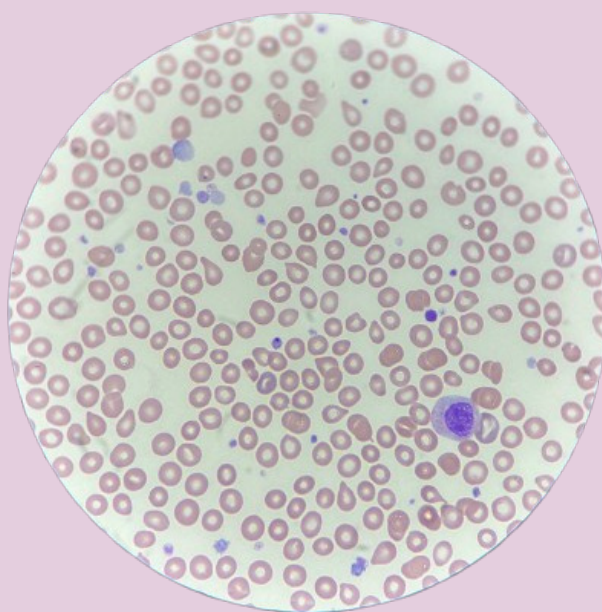


Figura 42: Lâmina do esfregaço sanguíneo de mielofibrose primária.



QUADRO COMPARATIVO

Características	Policitemia vera	Trombocitemia essencial	Mielofibrose primária
Célula predominante	Hemácias	Plaquetas	Fibrose medular, linhagem granulocítica
Hemograma	Aumento de GV, Hb e Ht	Trombocitose > 450.000/ μ L	Anemia, leucocitose variável, plaquetas irregulares e dacriócitos
Mielograma	Hiperplasia trilinear	Megacariócitos aumentados e agrupados	Fibrose reticulínica ou colágena
Mutação JAK2 V617F	Presente em >95% dos casos	Presente em 50% a 60% dos casos	Presente em 50% a 60% dos casos
Sintomas principais	Hipertensão, prurido, eritromelalgia	Trombose e hemorragias	Fadiga, perda de peso, sudorese

LEUCEMIA MIELOMONOCÍTICA CRÔNICA (LMMC)

A leucemia mielomonocítica crônica (LMMC) é um tipo de câncer sanguíneo raro que afeta as células tronco hematopoiéticas e progenitoras. A LMMC possui como principal característica a presença de monocitose tanto relativa quanto absoluta, com risco de progressão para leucemia mieloide aguda.

DIAGNÓSTICO

Clinicamente, a doença é caracterizada por cansaço e fraqueza, sudorese noturna, sangramentos, infecções recorrentes, esplenomegalia e lesões cutâneas. O hemograma revela citopenia, trombocitopenia, células mieloides imaturas e monocitose. A biópsia de medula mostra a presença de hiperplasia celular com elevada monocitose e displasia nas três linhagens celulares. No quesito molecular, a LMMC não possui uma mutação específica da doença, porém, cerca de 25-40% dos pacientes possuem anormalidades cromossômicas, sendo as mais comuns a trissomia do cromossomo 8 e a monossomia do cromossomo 7.

Por fim, do ponto de vista imunofenotípico, é possível determinar a elevada quantidade de monócitos pela presença dos marcadores de superfície CD14 e CD16. Vale ressaltar que o diagnóstico da LMMC é feito pelo conjunto de fatores positivos e exclusão de outras causas de monocitose, uma vez que não possui um achado patognomônico.

A LMMC pode ser classificada de duas formas diferentes:

- Quantidade de blastos presente no sangue periférico (SP) e na medula óssea (MO):

Tipo de LMMC	Quantidade de blastos no SP	Quantidade de blastos na MO	Presença de bastonete de Auer
LMMC 0	< 2%	< 5%	-
LMMC 1	2-4%	5-9%	-
LMMC 2	5-19%	10-19%	+



- Quantidade de glóbulos brancos presentes no sangue periférico:

Tipo de LMMC	Quantidade de glóbulos brancos
LMMC displásica	$< 13 \times 10^9/L$
LMMC proliferativa	$\geq 13 \times 10^9/L$

TRATAMENTO

A principal escolha de terapia para a LMMC é a utilização de agentes hipometilantes, como azacitidina e decitabina. Outra estratégia terapêutica é a utilização de terapia citorrredutora, como a hidroxiureia, com o objetivo de controlar o excesso de células, reduzir o baço e o fígado aumentados e aliviar sintomas. Porém, atualmente, a única opção curativa para a doença é o transplante de células-tronco hematopoiéticas alogênico.

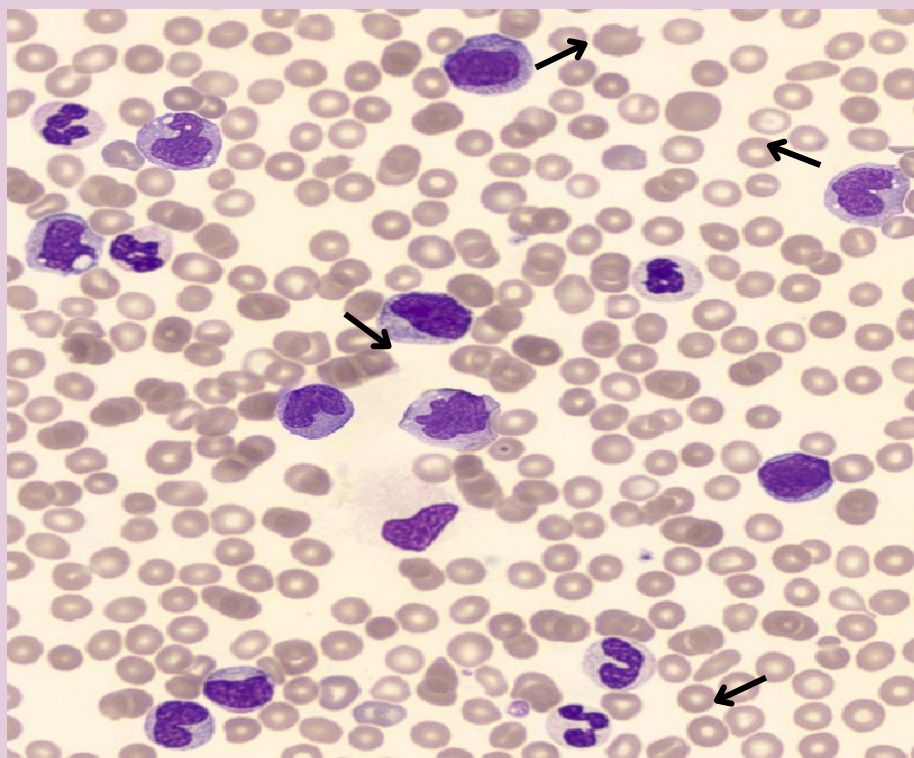
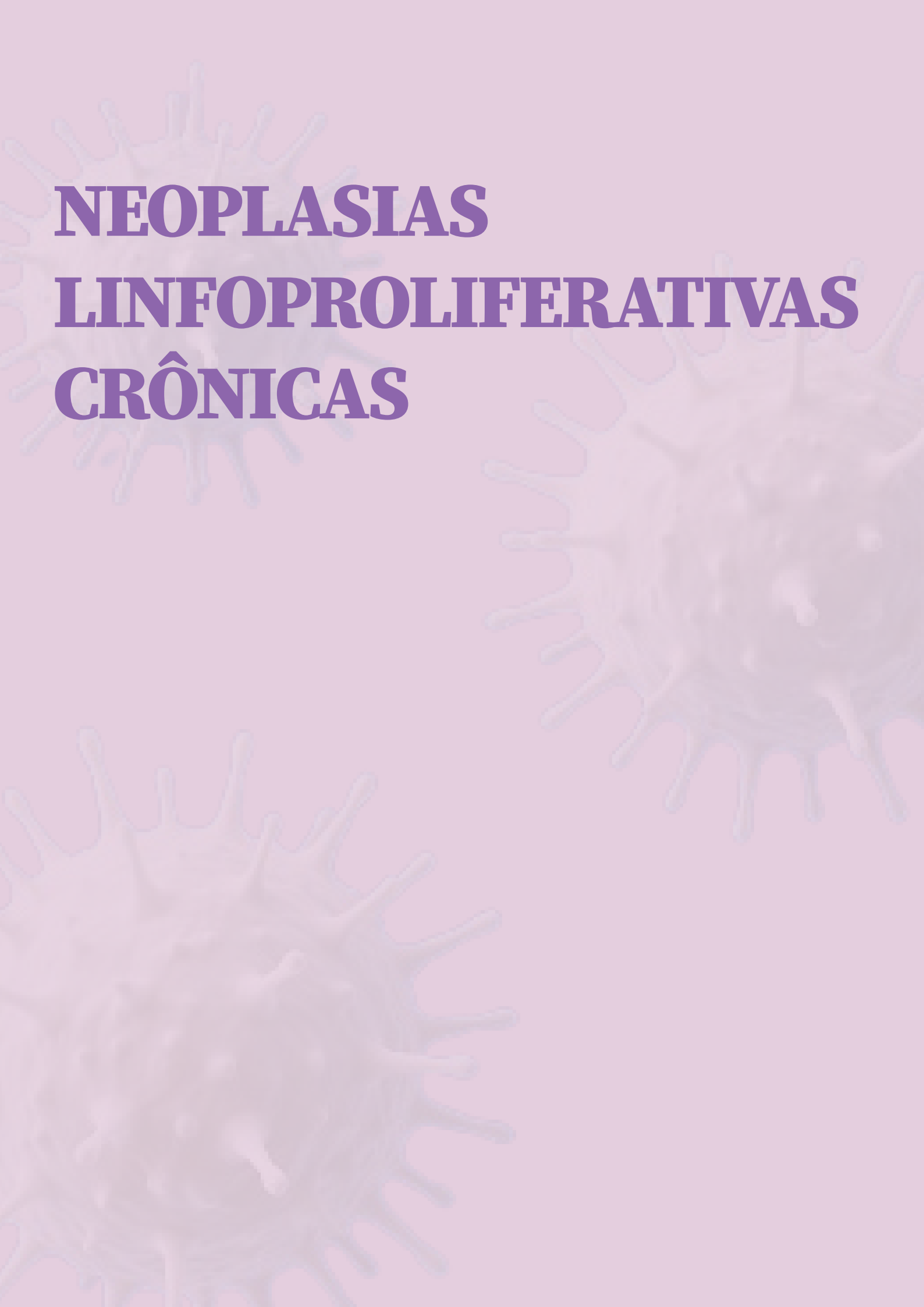


Figura 43: Lâmina do esfregaço sanguíneo de leucemia mielomonocítica crônica. Monócitos indicados pelas setas.

NEOPLASIAS LINFOPROLIFERATIVAS CRÔNICAS



LEUCEMIA LINFOCÍTICA CRÔNICA (LLC) / LINFOMA LINFOCÍTICO DE PEQUENAS CÉLULAS

A leucemia linfocítica crônica (LLC) é uma doença linfoproliferativa crônica caracterizada pela proliferação excessiva de linfócitos B CD5+. Embora essas células B sejam maduras e clonais, elas são células disfuncionais que acabam se acumulando no sangue, medula óssea e tecidos linfoides. A diferenciação entre LLC e linfoma linfocítico de pequenas células se dá pelo sítio primário de acometimento, sendo este medula óssea ou extramedular, respectivamente.

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

A sintomatologia clínica da doença é caracterizada por perda de peso, cansaço, linfadenopatia generalizada ou localizada e esplenomegalia, embora muitos pacientes sejam assintomáticos, tendo a doença detectada somente em um exame de rotina.

DIAGNÓSTICO

O hemograma revela linfocitose persistente com contagem absoluta de linfócitos superior a 5000/ μ L, que, juntamente com a presença de sombras de Gumprecht e linfócitos com aspecto de “casca de tartaruga” no esfregaço sanguíneo, indica o diagnóstico de LLC.

O mielograma evidencia uma medula hipercelular com infiltrado de linfócitos pequenos em número maior do que 30% de linfócitos.

No perfil citogenético podem ser observadas mutações, como: deleção 13q14; trissomia do cromossomo 12; deleção 11a22.3 (gene ATM)/deleção 17p13.1 (gene TP53); entre outras.



No quesito imunofenotípico:

Perfil imunofenotípico da LLC						
Cadeia Leve <i>Kappa</i> ou <i>Lambda</i> *	CD5	CD19	CD20	CD22	CD23	CD43
+	+	+	+	-/+	+	+

*As células B normais expressam imunoglobulinas com cadeias leves *Kappa* (K) e *Lambda* (λ). Nas doenças linfoproliferativas crônicas, como a LLC, as células são clonais, originadas de uma única célula. Por isso, elas expressam apenas um tipo de cadeia leve (*Kappa* ou *Lambda*), um fenômeno chamado de restrição de cadeia leve.

TRATAMENTO

O tratamento a ser adotado depende do estágio clínico da doença, que se baseia na celularidade, exames laboratoriais e número de áreas acometidas. As opções terapêuticas incluem: quimioterapia, como a ciclofosfamida; agentes alvo, como ibrutinibe e venetoclax; e imunoterapia, com medicamentos como rituximabe e obinutuzumabe. Em casos específicos, o transplante de medula óssea também pode ser considerado.



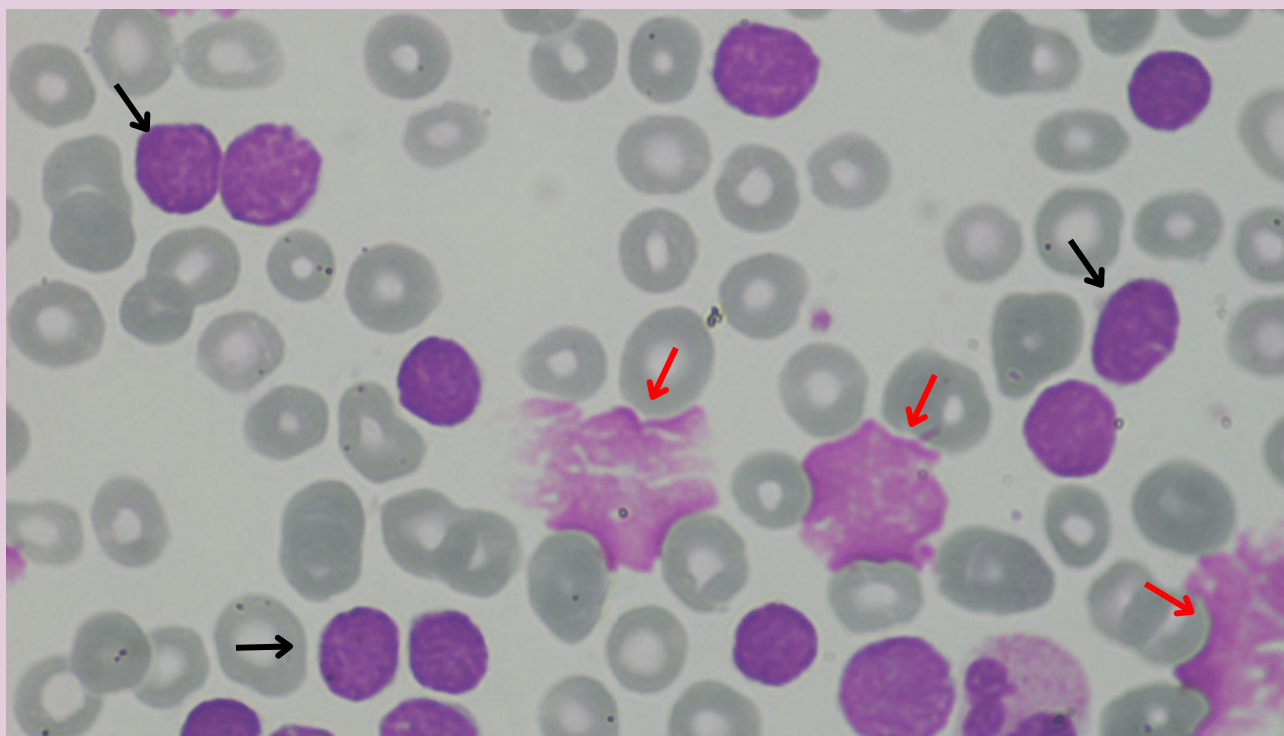


Figura 44: Lâmina do esfregaço sanguíneo de leucemia linfocítica crônica. Linfócitos indicados pelas setas pretas. Sombras de Gumprecht indicadas pelas setas vermelhas.

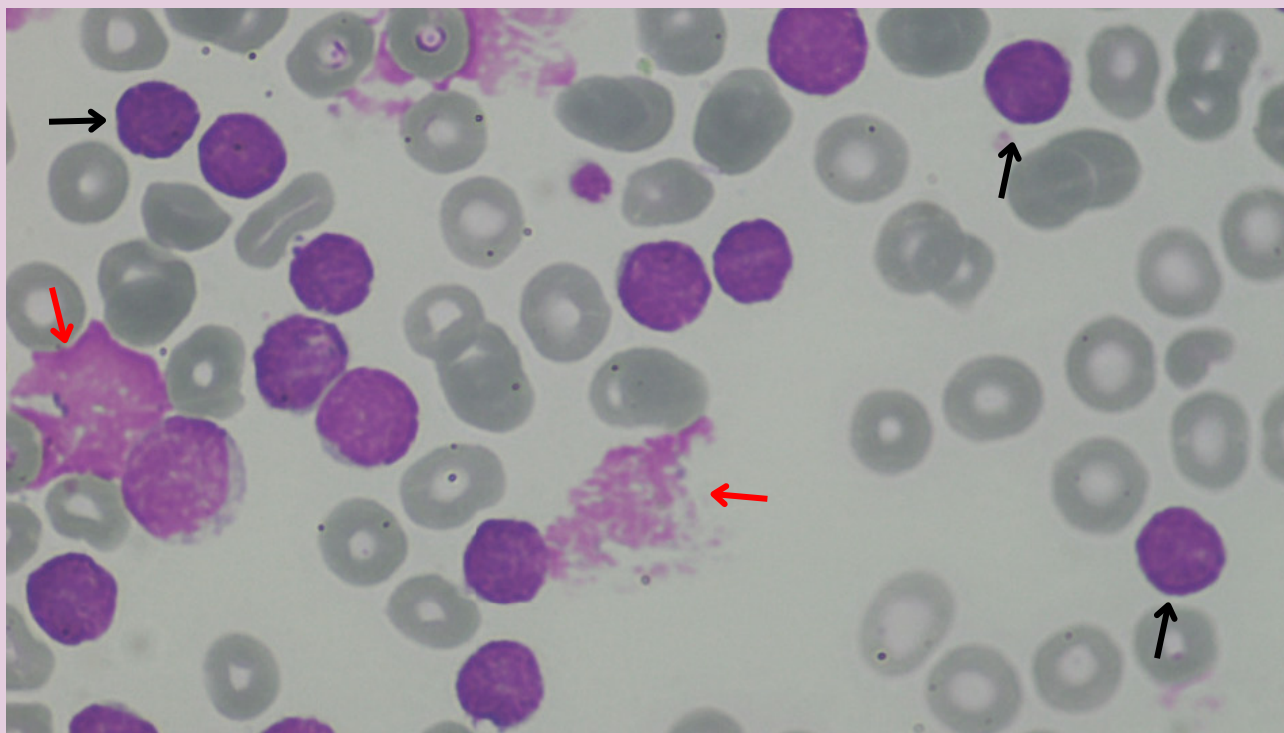


Figura 45: Lâmina do esfregaço sanguíneo de leucemia linfocítica crônica. Linfócitos indicados pelas setas pretas. Sombras de Gumprecht indicadas pelas setas vermelhas.



MIELOMA MÚLTIPLO (MM) / LEUCEMIA DE CÉLULAS PLASMOCITÁRIAS

O mieloma múltiplo (MM) é uma neoplasia incurável e biologicamente heterogênea das células plasmáticas. Caracteriza-se pela proliferação descontrolada de plasmócitos monoclonais na medula óssea, resultando na produção excessiva de imunoglobulinas intactas não funcionais ou de cadeias leves livres.

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

O acúmulo de imunoglobulinas, associado à interação aberrante das células tumorais com o microambiente medular, leva a diversas manifestações clínicas, como anemia, lesões ósseas, infecções recorrentes, hipercalcemia, insuficiência renal, fadiga e dor.

FISIOPATOLOGIA

O mieloma múltiplo (MM) geralmente se desenvolve a partir da gamopatia monoclonal de significado indeterminado (MGUS), condição em que há produção de proteína monoclonal (proteína M) por plasmócitos clonais.

A proteína M é um anticorpo anormal monoclonal secretado em grande quantidade, que aparece como um pico estreito na eletroforese. Sua presença é um dos principais marcadores da doença.



A doença caracteriza-se pela substituição da medula óssea por células plasmáticas malignas, reduzindo a produção normal de células sanguíneas e causando anemia e fadiga, além de levar a um desequilíbrio entre a produção de osteoclastos e osteoblastos, provocando lesões líticas, fraturas e hipercalcemia, que pode comprometer a função renal. O acúmulo de proteína M nos rins agrava a insuficiência renal, enquanto o comprometimento do sistema imune aumenta a suscetibilidade a infecções graves.

DIAGNÓSTICO

O diagnóstico inclui hemograma, painel metabólico com função renal e cálcio e dosagem de LDH, β 2-microglobulina, imunofenotipagem, eletroforese de proteínas séricas com quantificação da proteína M, imunofixação e cadeias leves livres séricas (FLCs).

Na urina, realiza-se a coleta de 24 horas para análise de proteína total, eletroforese e imunofixação. O aspirado de medula óssea é essencial e inclui imuno-histoquímica e/ou citometria de fluxo e análise citogenética e FISH, que deve avaliar alterações como del(13q), del(17p), t(4;14), t(11;14), t(14;16) e ganho de 1q21.

No hemograma, observa-se anemia normocítica e normocrômica e se há presença de Rouleaux. Na medula óssea, há hiper celularidade com infiltração plasmocitária superior a 10%, sendo possível identificar plasmócitos normais, células bizarras, multinucleadas ou com sinais de imaturidade. A velocidade de hemossedimentação (VHS) está frequentemente aumentada, assim como os níveis séricos de cadeias leves livres *Kappa* ou *Lambda*.



- No quesito imuno-histoquímica/imunofenotipagem:

Perfil imunofenotípico da MM					
CD56	CD38	CD138	CD319	CD19	CD45
+	+	+	+	-	-

TRATAMENTO

O tratamento depende do risco da doença e das condições clínicas do paciente. Em geral, pacientes recém-diagnosticados são tratados com uma combinação de quimioterapia e corticosteroides. Além disso, o transplante autólogo de células-tronco hematopoiéticas (ASCT) é uma importante estratégia terapêutica.

O ASCT não apenas reduz a carga tumoral, como também promove respostas imunológicas significativas, como a depleção linfocitária, o *priming* de células T via morte celular imunogênica e a modulação inflamatória do microambiente medular alterado.

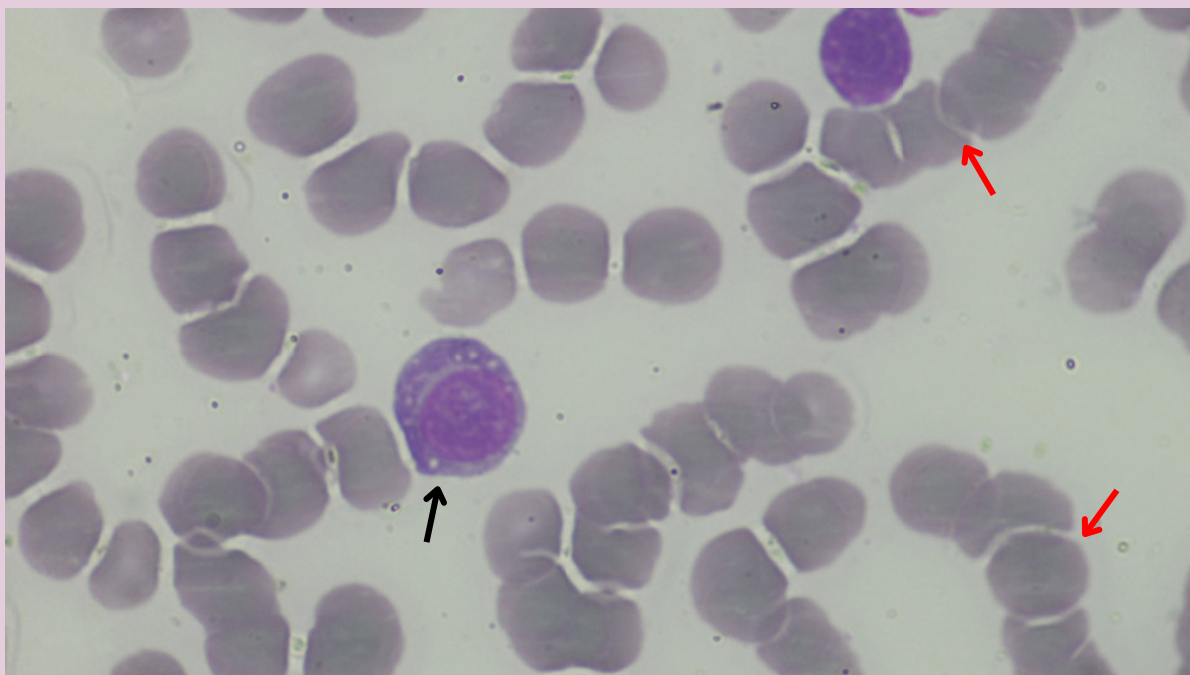


Figura 46: Lâmina do esfregaço sanguíneo de mieloma múltiplo. Plasmócito anômalo indicado pela seta preta. Hemácias em Rouleaux indicadas pelas setas vermelhas.

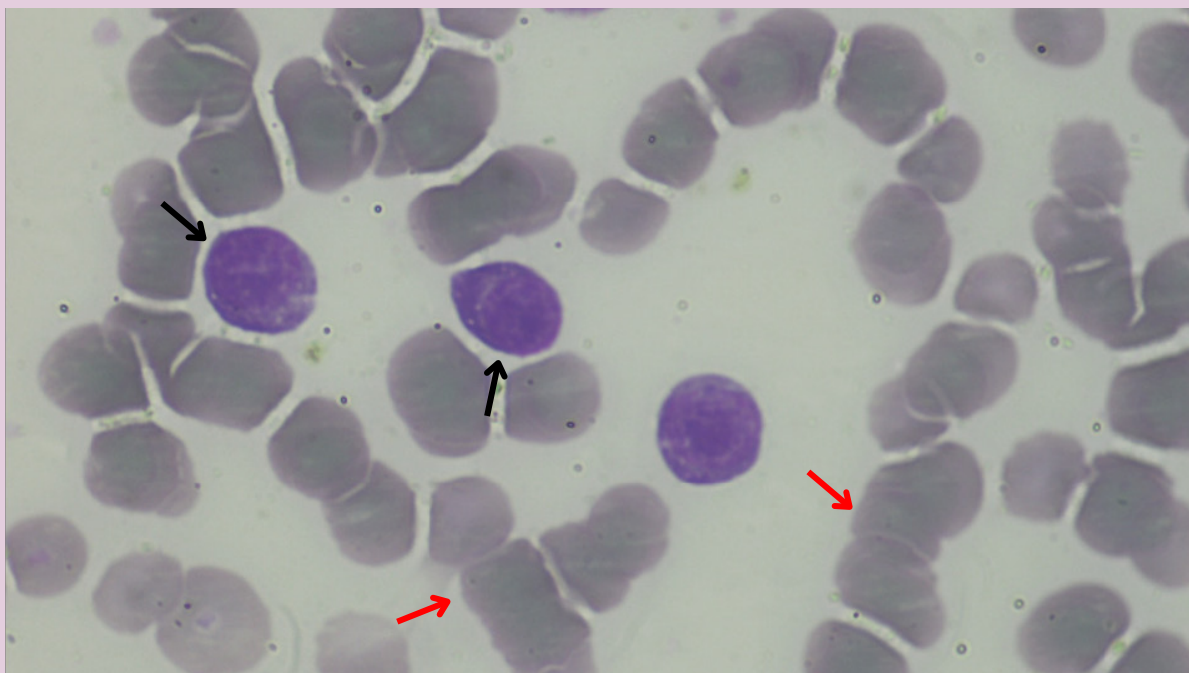


Figura 47: Lâmina do esfregaço sanguíneo de mieloma múltiplo. Plasmócito anômalo indicado pela seta preta. Hemácias em Rouleaux indicadas pelas setas vermelhas.

LEUCEMIA DE CÉLULAS PILOSAS

A leucemia de células pilosas (LCP) ou tricoleucemia é um tipo raro de câncer sanguíneo caracterizado por afetar principalmente os linfócitos B. Sua principal característica é a presença de linfócitos B maduros com projeções citoplasmáticas, que parecem “pelos” quando observadas em esfregaço sanguíneo e de medula óssea.

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

Em relação à clínica da doença, os pacientes frequentemente apresentam fadiga, infecções recorrentes e esplenomegalia.



DIAGNÓSTICO

O hemograma indica pancitopenia, uma condição caracterizada pela diminuição de glóbulos vermelhos, brancos e plaquetas. No esfregaço sanguíneo é observada a presença de linfócitos B anormais com projeções citoplasmáticas. O mielograma revela uma medula normocelular/hipercelular com a presença de infiltração de células pilosas características da doença. Também pode ser observado fibrose.

Embora essa doença não possua uma mutação específica, muitos pacientes apresentam a mutação no gene BRAF V600E, estando relacionada com o crescimento e a sobrevivência das células leucêmicas.

- No quesito do perfil imunofenotípico:

Perfil imunofenotípico da LCP					
Cadeia Leve <i>Kappa</i> ou <i>Lambda</i> *	CD5	CD19	CD20	CD23	CD105
+	Baixo/Ausente	+	+	Baixo/Ausente	+

*A clonalidade da leucemia de células pilosas (LCP) é demonstrada pela expressão de apenas um tipo de cadeia leve de imunoglobulina (*Kappa* ou *Lambda*) pelas células neoplásicas, evidenciando que elas derivam de um único clone celular.



TRATAMENTO

O tratamento da LCP envolve abordagens terapêuticas bem definidas. Os análogos de nucleosídeos purínicos, como a cladribina e a pentostatina, são considerados as terapias de primeira linha, proporcionando respostas sustentadas na maioria dos casos.

Além disso, a adição do anticorpo monoclonal rituximabe tem se mostrado eficaz, especialmente em pacientes que não respondem adequadamente às terapias iniciais ou que apresentam recidivas da doença.

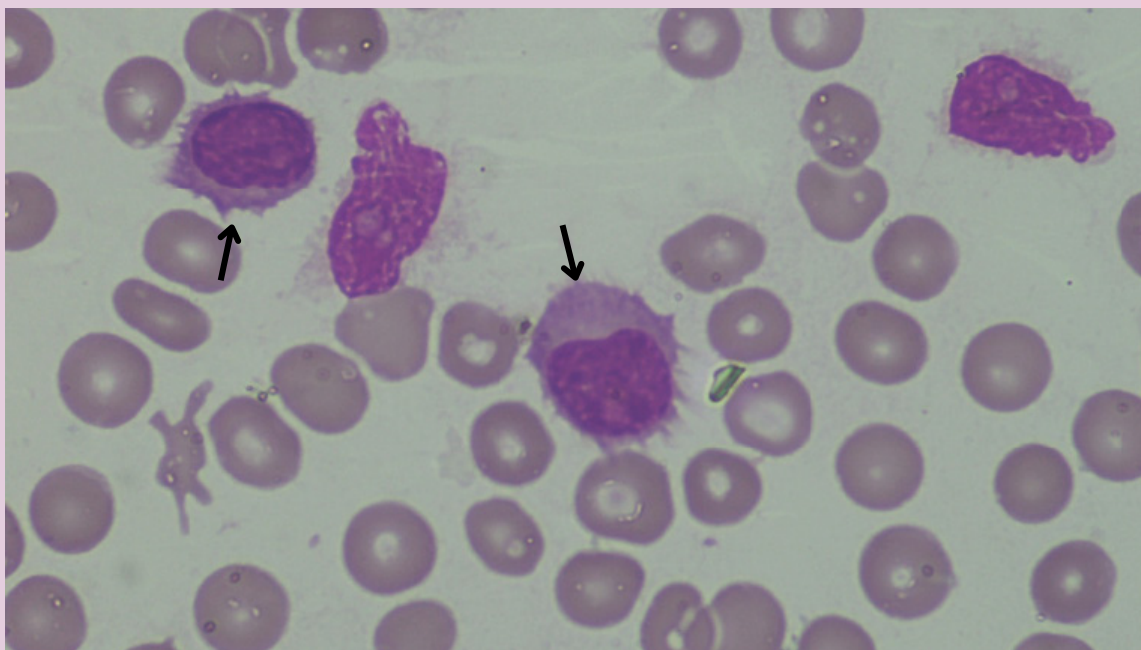


Figura 48: Lâmina do esfregaço sanguíneo de leucemia de células pilosas. As células pilosas estão indicadas pelas setas.



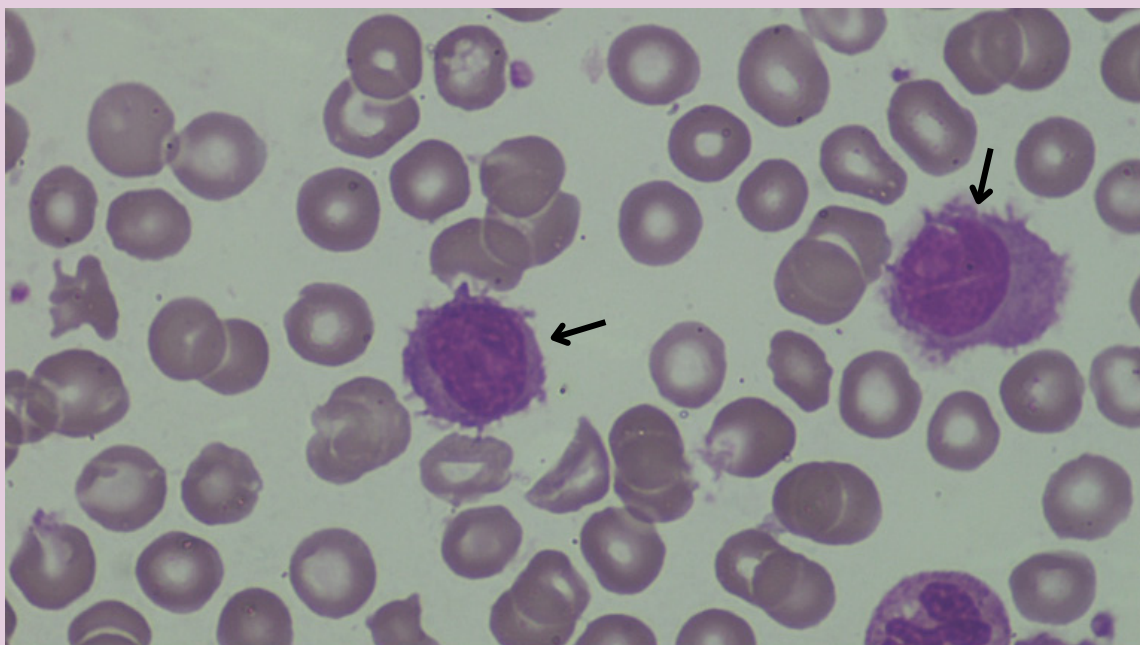


Figura 49: Lâmina do esfregaço sanguíneo de leucemia de células pilosas. As células pilosas estão indicadas pelas setas.

LEUCEMIA PROLINFOCÍTICA DE CÉLULAS B (B-PLL)

A leucemia prolinfocítica de células B (B-PLL) é uma neoplasia rara e agressiva, caracterizada pela presença de grande quantidade de prolinfócitos circulantes, que são linfócitos B maduros anormais.

CLASSIFICAÇÃO

Atualmente, a B-PLL não faz parte da classificação da Organização Mundial da Saúde (OMS) de 2022 para tumores hematológicos. No entanto, ela ainda é reconhecida por outras entidades, como a Classificação de Consenso Internacional (ICC) de 2023.

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

O quadro clínico da doença manifesta-se por meio da perda de peso, sudorese noturna e esplenomegalia.



DIAGNÓSTICO

O hemograma revela leucocitose com alta taxa de prolinfócitos (> 55%) e a análise da medula mostra hiper celularidade com alta infiltração de linfócitos neoplásicos característicos da doença (prolinfócitos).

O perfil citogenético ainda não é claro, porém, frequentemente, se apresenta com mutações em TP53 e c-MYC, podendo apresentar também anomalias cromossômicas, como: 11q2, 13q2 e 14q2. A imunofenotipagem também é de extrema importância não só para diagnosticar, como também para diferenciá-la de outros tipos de leucemia.

Perfil imunofenotípico da B-PLL		
Positivo	Negativo	Variável
Imunoglobulina M de superfície	CD10	CD5
CD19	CD11c	CD23
CD20	CD23	
CD22	CD25	
CD79b	CD56	
	CD103	
	CD123	



TRATAMENTO

O tratamento da B-PLL ainda não apresenta diretrizes específicas devido a sua raridade, porém, usa-se regimes semelhantes aos da LLC. Para pacientes sem mutações em TP53 ou deleção de 17p, as opções incluem fludarabina, ciclofosfamida e rituximabe (FCR), ou bendamustina e rituximabe (BR).

Em casos com mutações em TP53 ou deleção do 17p, o ibrutinibe é a escolha principal. Rituximabe pode ser utilizado nos pacientes que não são elegíveis para a quimioterapia ou como tratamento paliativo; e ibrutinibe, idelalisib e venetoclax são usados em doenças refratárias. O transplante de células-tronco hematopoiéticas pode ser considerado para pacientes elegíveis.



Figura 50: Lâmina do esfregaço sanguíneo de leucemia prolinfocítica de células B.

LINFOMA DE HODGKIN

O linfoma de Hodgkin (LH) é um tumor hematológico maligno que afeta comumente os gânglios linfáticos e o sistema linfático, tendo origem nas células B. Entre os fatores etiológicos, o vírus Epstein-Barr (EBV) é o mais associado ao desenvolvimento da doença.



CLASSIFICAÇÃO

O linfoma de Hodgkin (LH) é classificado em dois subtipos principais: linfoma de Hodgkin clássico (cHL), caracterizado pela presença de células de Reed-Sternberg típicas; e linfoma de Hodgkin com predominância linfocitária nodular, no qual estão presentes variantes da célula de Reed-Sternberg, conhecidas como células *popcorn*.

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

A manifestação clínica mais comum do LH é o surgimento de uma tumoração cervical indolor, de consistência elástica, resultante do aumento de um ou mais linfonodos. Em alguns casos, os gânglios podem se tornar levemente dolorosos à palpação ou após ingestão de álcool, sintoma pouco frequente, mas altamente sugestivo de LH. Na ausência de linfadenomegalia periférica, pode-se identificar uma massa mediastinal em exames de imagem, geralmente motivados por sintomas respiratórios.

Cerca de 25% dos pacientes apresentam sintomas sistêmicos, conhecidos como sintomas B, que têm valor prognóstico: febre, sudorese noturna e perda de mais de 10% do peso corporal em até seis meses. A febre costuma começar de forma baixa e vespertina, podendo evoluir para quadros mais graves em fases ativas da doença.

Um padrão clássico, embora atualmente raro, é a febre de Pel-Ebstein, caracterizada por episódios de febre alta intercalados com períodos afebris. Outros sintomas, como prurido, fadiga e dor associada ao consumo de álcool, também podem ocorrer, mas não têm valor prognóstico e, por isso, não são classificados como sintomas B.



DIAGNÓSTICO

Entre os achados laboratoriais, pode-se observar leucocitose/neutrofilia e anemia, especialmente em casos com doença extensa, ambos associados a pior prognóstico. A anemia de doença crônica é frequente em fases avançadas, mas formas mais graves podem resultar de infiltração medular, fibrose, hiperesplenismo ou até anemia hemolítica autoimune.

Além disso, marcadores inflamatórios, como a velocidade de hemossedimentação (VHS), costumam estar elevados e são úteis tanto no diagnóstico quanto no monitoramento da resposta terapêutica.

Outros achados laboratoriais incluem eosinofilia (frequente em pacientes com prurido), trombocitose, linfopenia (relacionada a prognóstico desfavorável) e alterações mais raras, como neutropenia autoimune, síndrome hemofagocítica e púrpura trombocitopênica trombótica.

O diagnóstico definitivo do linfoma de Hodgkin deve ser estabelecido por biópsia de tecido linfático acometido. O ideal é a retirada completa de um linfonodo para avaliação histopatológica por um hematopatologista experiente.

A escolha do local para a biópsia deve ser feita em conjunto entre o clínico e o cirurgião, a fim de garantir um material adequado e representativo da lesão para análise.



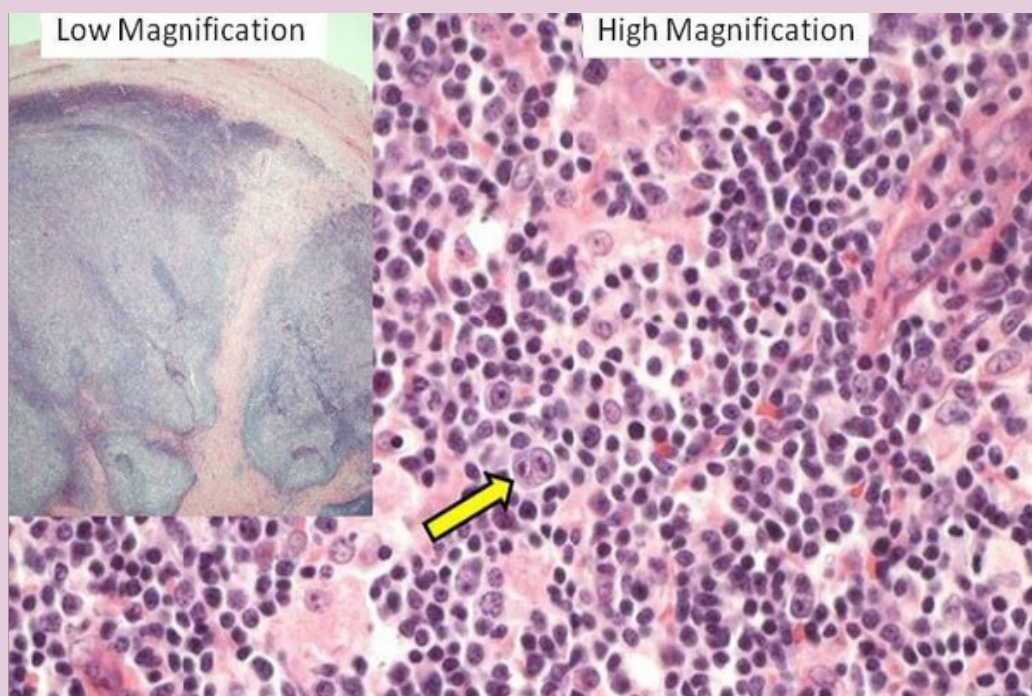


Figura 51: Lâmina de biópsia de linfonodo – linfoma de Hodgkin. Extraído do guia on-line *Hematology Outlines*.

LINFOMA DE BURKITT (LB)

O linfoma de Burkitt (LB) é um linfoma não Hodgkin agressivo que se origina das células B maduras. O desenvolvimento da doença está frequentemente relacionado ao vírus Epstein-Barr (EBV) e ao vírus da imunodeficiência humana (HIV), além de estar ligado a alterações genéticas que levam à superexpressão do oncogene c-MYC.

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

A doença manifesta-se por meio de sintomas clínicos, como sudorese noturna, perda de peso, fadiga, dor abdominal e inchaço dos gânglios linfáticos. O diagnóstico do LB é geralmente realizado por meio de biópsias de tecido, que revelam a presença de células B altamente proliferativas.



DIAGNÓSTICO

O diagnóstico do linfoma de Burkitt baseia-se na biópsia do tecido acometido, evidenciando proliferação difusa de linfócitos B de médio porte, com alto índice mitótico e padrão histológico típico em “céu estrelado”, resultante da presença de macrófagos intercalados entre as células tumorais. Nos achados laboratoriais podem estar presentes leucocitose, anemia e trombocitopenia, além de elevação do ácido úrico e da lactato desidrogenase (LDH), refletindo a intensa taxa de proliferação e lise celular característica da doença.

Na citogenética, frequentemente, observa-se uma translocação no cromossomo 8 $t(8;14)(q24;q32)$, sendo essa uma mutação do oncogene c-MYC. E a imunofenotipagem pode demonstrar a expressão de marcadores como CD19 e CD20, além da ausência do CD5.

TRATAMENTO

O tratamento do linfoma de Burkitt envolve quimioterapia intensiva e combinada, utilizando drogas como metotrexato, citarabina e ciclofosfamida. Embora jovens e crianças tenham altas taxas de cura (70-90%), pacientes idosos, com envolvimento do sistema nervoso central ou recaídas, enfrentam mais desafios.

Nesses casos mais difíceis, o transplante de células-tronco hematopoéticas pode ser uma opção para combater a doença refratária ou recidivada.



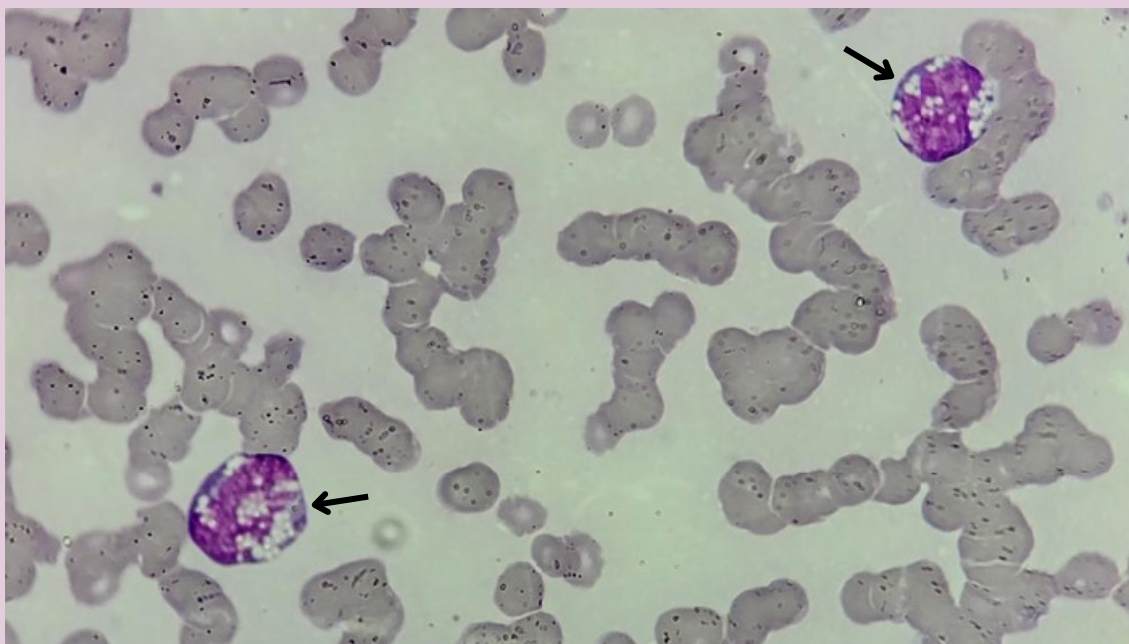


Figura 52: Lâmina do esfregaço sanguíneo de linfoma de Burkitt. Células de Burkitt com vacúolos citoplasmáticos múltiplos indicadas pelas setas.



Figura 53: Lâmina de esfregaço sanguíneo de linfoma de Burkitt.

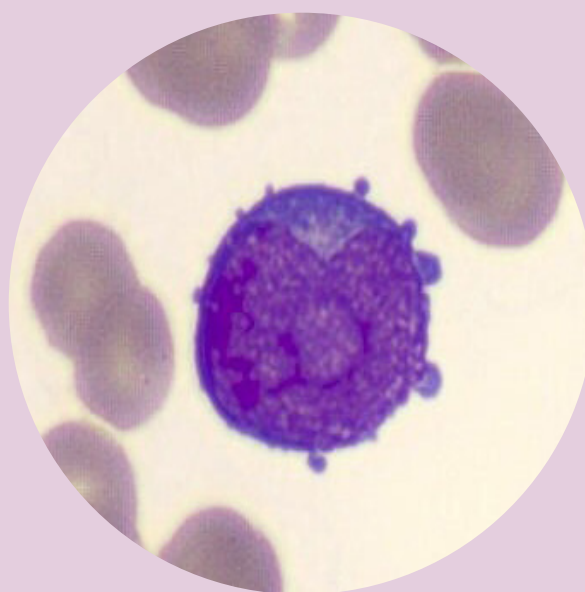


Figura 54: Lâmina de esfregaço sanguíneo de linfoma de Burkitt.

Imagens extraídas de CellWiki [Internet].
Disponível em: <https://www.cellwiki.net/>



LEUCEMIA / LINFOMA DE CÉLULAS T DO ADULTO (ATLL)

A leucemia de células T do adulto (ATLL) é um câncer sanguíneo raro e agressivo que se origina das células T maduras. O aparecimento da doença está relacionado com a exposição ao vírus linfotrópico de células T humanas tipo 1 (HTLV-1), responsável por infectar células T CD4+ por meio da integração viral no genoma do hospedeiro. Embora a maioria dos pacientes afetados pelo vírus seja assintomática, uma minoria desenvolve doenças relacionadas à infecção, como a ATLL.

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

A forma clínica da doença pode se manifestar por meio de sudorese noturna, perda de peso, linfadenopatia, hepatoesplenomegalia e lesões cutâneas. Porém, a maneira como se manifesta depende do estágio da doença.

DIAGNÓSTICO

Para determinar o diagnóstico, geralmente, são realizados hemograma, mielograma, biópsia de linfonodo, imunofenotipagem e testes de biologia molecular que mostram o vírus integrado ao genoma do paciente. De acordo com a classificação de Shimoyama, os principais achados são:



Características	Forma indolente	Forma crônica	Forma linfomatosa	Forma aguda
Acometimento	Pode comprometer a pele e pulmões	Pode comprometer fígado, baço, pele e pulmões	Acometimento linfonodal extenso	Comprometimento do SNC, ossos, TGI, fígado, baço, pele e pulmões
Hemograma	Ausência de linfocitose Ausência ou presença inferior a 5% de linfócitos anormais (<i>flower cells</i>)	Linfocitose absoluta com mais de 4×10^9 /litro Entre 5% e 15% de linfócitos anormais	Ausência de linfocitose 1% ou menos de linfócitos anormais (<i>flower cells</i>)	Elevada quantidade de linfócitos anômalos com aspecto de <i>flower cells</i> Manifesta-se como leucemia aguda
Medula óssea	Normal ou com infiltração mínima de linfócitos Células anômalas muito raras	Infiltração discreta a moderada Linfócitos anômalos em menor proporção	Normocelular/ Hiper celular Infiltração variável, geralmente focal ou mínima	Infiltração discreta a moderada Linfócitos anômalos em menor proporção
Linfonodos	Biópsia de linfonodo raramente necessária Linfonodo normal	A infiltração de células malignas no linfonodo é menos densa e mais irregular A arquitetura pode estar parcialmente preservada	Linfadenopatia proeminente e generalizada Arquitetura nodal apagada por linfócitos T anômalos	Substituição extensa e difusa da arquitetura normal do linfonodo por células T malignas
Prognóstico	Muito bom	Bom	Ruim	Muito ruim



Do ponto de vista imunofenotípico:

Perfil imunofenotípico da ATLL						
CD3	CD4	CD5	CD7	CD8	CD20	CD25
+	+	+	-	-	-	+

TRATAMENTO

O tratamento da ATLL varia conforme o subtipo da doença, o estado de saúde do paciente e a possibilidade de transplante. Para formas agressivas (linfoma ou aguda), a quimioterapia combinada é o tratamento inicial, com transplante alogênico de células-tronco recomendado como consolidação após a resposta.

Já para as formas indolentes (crônica e *smoldering*), o manejo pode incluir observação, quimioterapia, interferon alfa e zidovudina. Em casos de doença recidivada/refratária, opções como mogamulizumab e lenalidomida são utilizadas, e outras drogas, como pralatrexato, podem ser consideradas.

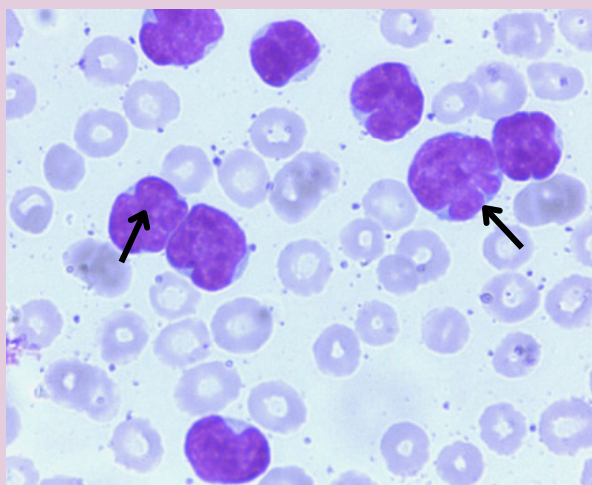


Figura 55: Lâmina de esfregaço sanguíneo de linfoma de células T do adulto. *Flower cells* indicadas pelas setas.



Figura 56: Lâmina de esfregaço sanguíneo de linfoma de células T do adulto. *Flower cells*.

Imagens retiradas do Atlas de Hematologia da Universidade Federal de Goiás.

LEUCEMIA DE LINFÓCITOS GRANDES E GRANULARES (LLGG)

A leucemia de linfócitos grandes e granulares (LLGG) é uma neoplasia clonal rara. Ela pode ser derivada da expansão clonal persistente de linfócitos T citotóxicos maduros ou de células *natural killer* (NK) no sangue devido à estimulação antigênica crônica.

CLASSIFICAÇÃO

De acordo com a OMS, a LLGG pode ser dividida em três diferentes subtipos, sendo:

- Leucemia linfocítica de células T grandes e granulares (T-LGL);
- Leucemia agressiva de células NK;
- Distúrbio linfoproliferativo crônico do tipo de célula NK.

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

Entre os sintomas clínicos, os pacientes podem apresentar esplenomegalia, hepatomegalia e linfadenopatia. A associação com doenças autoimunes também é frequente em pacientes com leucemia linfocítica de grandes células granulares T (T-LGL), sendo descrita sua coexistência com artrite reumatoide, que pode estar presente em até 30% dos casos, além de síndrome de Sjögren, lúpus eritematoso sistêmico e tireoidite de Hashimoto.



DIAGNÓSTICO

O hemograma revela anemia, neutropenia crônica ($<1500/\mu\text{L}$), trombocitopenia e linfocitose ($>5000/\mu\text{L}$); no esfregaço é observada uma elevada quantidade de linfócitos granulares, com número médio de $4000/\mu\text{L}$.

A medula óssea pode ser normocelular, hiperclular e, em alguns casos, até hipocelular. Além disso, observa-se infiltração de linfócitos anormais característicos da doença (granulares). Como a doença ocorre devido à estimulação antigênica, nesse caso, é importante realizar exames sorológicos que apresentam, geralmente, um aumento de Fas-L, fator reumatoide e anticorpos antineutrofílicos.

A imunofenotipagem é muito importante para determinar a clonalidade, assim como a origem da doença.

Perfil imunofenotípico da LLGG de linhagem T							
CD3	CD4	CD5	CD7	CD8	CD16	CD57	TCR1b
+	-	+	+	+	+	+	+

Perfil imunofenotípico da LLGG de linhagem NK			
CD3	CD16	CD56	TCR1b
-	+	+	-

O diagnóstico de leucemia LGL deve ser suspeitado em todos os pacientes com citopenias inexplicadas e números elevados de LGLs por morfologia e/ou por citometria de fluxo.



TRATAMENTO

O tratamento da LLGG visa aliviar sintomas e melhorar a qualidade de vida, sendo a terapia imunossupressora (IST) direcionada contra linfócitos citotóxicos a base do tratamento de ambos os subtipos. Ela é indicada para citopenias graves e condições autoimunes associadas. As opções de primeira linha incluem metotrexato (MTX) em baixa dose, ciclofosfamida (CTX) e ciclosporina (CsA). G-CSF pode ser usado para neutropenia febril grave.

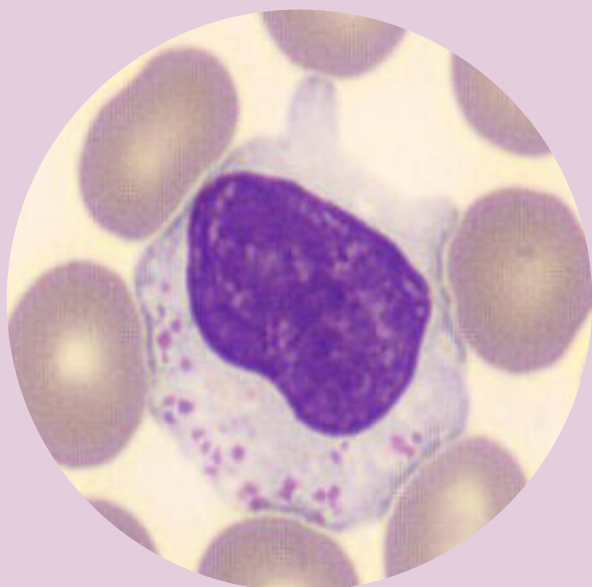


Figura 57: Lâmina de esfregaço sanguíneo de leucemia de linfócitos grandes e granulares.

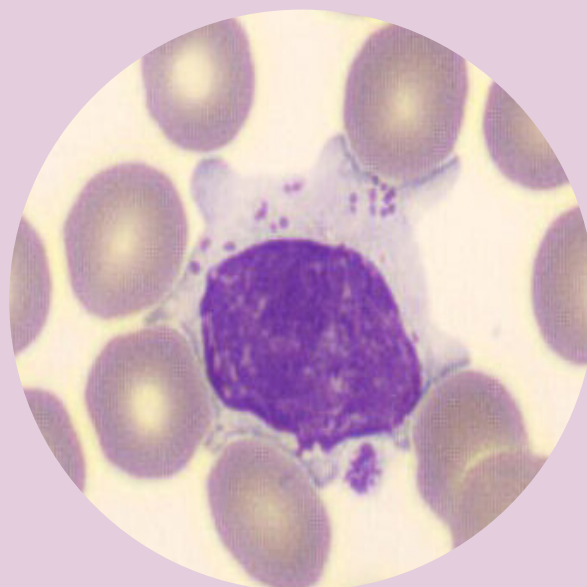


Figura 58: Lâmina de esfregaço sanguíneo de linfoma de linfócitos grandes e granulares.

Imagens extraídas de CellWiki [Internet].
Disponível em: <https://www.cellwiki.net/>



SÍNDROME DE SÈZARY/MICOSE FUNGOIDE (SS)

A síndrome de Sèzary (SS) é uma forma rara, agressiva e leucêmica de linfoma cutâneo de células T (LCCT), pertencente aos grupos dos linfomas cutâneos primários não Hodgkin. Esses linfomas desenvolvem-se inicialmente na pele, sem envolvimento extracutâneo ao diagnóstico.

CLASSIFICAÇÃO

Os linfomas cutâneos primários não Hodgkin podem ser divididos em duas formas principais:

- Forma indolente, representada pela micose fungoide (MF), que geralmente apresenta evolução lenta e bom prognóstico em seus estágios iniciais;
- Forma agressiva, representada pela síndrome de Sèzary (SS), que cursa com manifestações leucêmicas, progressão sistêmica e pior prognóstico.

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

Os principais sintomas são eritrodermia, linfadenopatia, alopecia, unhas hipertrofiadas, ectrópio, ceratodermia palmoplantar e liquenificação da pele.

A SS caracteriza-se clinicamente pela tríade clássica de eritrodermia esfoliativa generalizada, linfadenopatia periférica e presença de linfócitos T neoplásicos circulantes (células de Sèzary) com núcleo cerebriforme.



FISIOPATOLOGIA

A causa da síndrome não é completamente compreendida. Acredita-se que a estimulação antigênica crônica de células T por células apresentadoras de antígenos leva ao acúmulo progressivo de mutações genéticas, culminando na transformação neoplásica. O antígeno desencadeante dessa ativação contínua permanece indefinido e provavelmente varia entre os pacientes.

Há associação com infecções virais, como os vírus linfotrópicos humanos do tipo 1 e 2 (HTLV-I/II), embora não seja uma relação causal comprovada. As células malignas da SS são linfócitos T CD4⁺ que expressam receptores de *homing* cutâneo (CCR4, CLA) e linfonodal (CCR7, L-selectina), com fenótipo de célula T de memória central.

DIAGNÓSTICO

Em relação ao diagnóstico, nas alterações hematológicas é comum observar anemia normocítica normocrômica, linfocitose e, em estágios avançados, neutropenia e trombocitopenia. A leucocitose pode estar presente e, em casos mais graves, pode evoluir para hiperleucocitose, embora menos frequentemente que nas leucemias agudas.

No esfregaço de sangue periférico é característica a presença de: linfócitos T neoplásicos circulantes, conhecidos como células de Sèzary; linfócitos de pequeno a médio tamanho, com núcleo convoluto (cerebriforme), cromatina densa e citoplasma claro.

A análise da medula óssea geralmente é reservada para casos com comprometimento hematológico significativo (estágio B2) ou quando há alterações laboratoriais sem explicação. A medula pode se apresentar hipercelular, com infiltração de linfócitos T CD4⁺ anômalos. A partir de testes citogenéticos é feita a identificação da população monoclonal de linfócitos T CD4⁺. A partir disso é feita a imunofenotipagem, que demonstra:



Perfil imunofenotípico da síndrome de Sèzary

TRBC-1	TRBC-2	CD3	CD4	CD45RO	CD26	CD7
+	+	+	+	+	-	-

Também é realizada a biópsia de pele que, associada à histopatologia e imuno-histoquímica, complementa o diagnóstico. Os achados cutâneos típicos incluem infiltrado linfocitário dérmico, epidermotropismo leve a ausente e infiltração difusa por células de Sèzary com núcleos cerebriformes.

TRATAMENTO

O tratamento da síndrome de Sèzary é sistêmico desde o início devido ao seu caráter agressivo e leucêmico. Nos estágios IVA1 e IVA2, sem comprometimento visceral, a primeira escolha costuma ser a fotoférese extracorpórea, frequentemente associada a modificadores da resposta biológica, como o interferon alfa e os retinoides, especialmente o bexaroteno. Essas terapias têm efeito imunomodulador e citotóxico seletivo sobre as células T malignas.

Nos casos mais avançados, com envolvimento visceral (estágio IVB), utilizam-se inibidores de histona desacetilase, como vorinostat ou romidepsina, e terapias alvo, como o brentuximabe vedotina, indicado em casos com expressão de CD30, e o mogamulizumabe, direcionado contra CCR4.

Em situações refratárias ou recidivantes, o transplante alogênico de medula óssea é considerado o único tratamento potencialmente curativo. A escolha terapêutica deve ser individualizada, considerando o estadiamento, a extensão da doença e a resposta do paciente às abordagens anteriores.

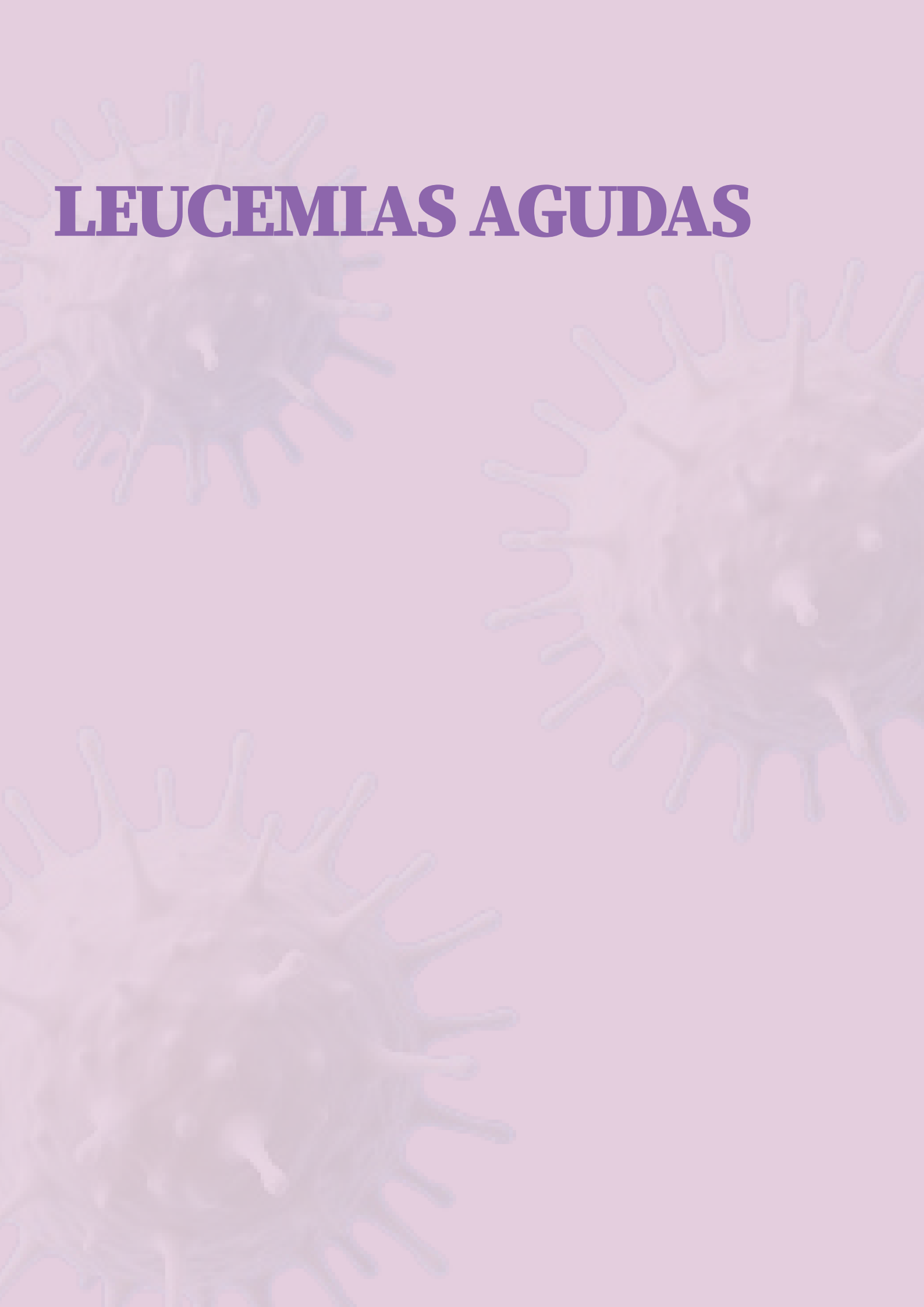




Figura 59: Lâmina de esfregaço sanguíneo de síndrome de Sèzary. Na seta, células de Sèzary; linfócitos de pequeno a médio tamanho, com núcleo convoluto, cromatina densa e citoplasma claro.



LEUCEMIAS AGUDAS



LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA (LLA)

A leucemia linfoblástica aguda (LLA) é uma proliferação maligna de precursores de células B ou progenitores linfoides T bloqueados em um estágio inicial de diferenciação, que podem invadir a medula óssea, o sangue e locais extramedulares, proliferando e substituindo células hematopoiéticas normais. Trata-se de uma doença maligna comumente infantil, mas que também pode acometer adultos. Por mais que a LLA e o linfoma linfoblástico compartilhem aspectos genéticos e morfológicos, ambos se diferenciam pela extensão do envolvimento medular.

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

Os principais sintomas dos pacientes estão relacionados à fadiga, fraqueza, febre, hepatomegalia, esplenomegalia e linfadenopatia. Devido a manifestações hematológicas, os pacientes frequentemente desenvolvem anemia, trombocitopenia e neutropenia.

Além disso, existem manifestações específicas para LLA-T, como a massa mediastinal com sintomas compressivos (tosse, dispneia, dor torácica, síndrome da veia cava superior) e derrames pleurais e pericárdicos.



DIAGNÓSTICO

Nas alterações hematológicas é frequente observar anemia normocítica normocrômica, trombocitopenia, neutropenia, leucocitose ou hiperleucocitose ($>100 \times 10^9/L$), que ocorre em 10-30% dos casos em adultos e 18% em crianças. No esfregaço sanguíneo há presença abundante de blastos circulantes. A medula óssea geralmente apresenta-se hipercelular com uma grande infiltração de blastos linfóides.

De acordo com a OMS, a presença de $\geq 20\%$ de blastos na medula ou sangue periférico é critério diagnóstico para leucemia aguda. A citogenética convencional, associada à FISH e RT-qPCR, é de extrema importância para identificar as alterações genéticas relevantes, como a presença do gene de fusão BCR::ABL1 (LLA Ph+), que impacta diretamente o prognóstico e direciona o tratamento.

Porém, ainda é necessária a realização da imunofenotipagem para estabelecer realmente o diagnóstico específico para LLA e seus subtipos B ou T. Os resultados obtidos são:

Perfil imunofenotípico – LLA de linhagem B (LLA-B)									
CD19	CD22	CD79a	CD10	PAX5	TdT	CD34	CD20	CD45	IgMcy
+	+	●	±	+	+	±	±	±	±

Obs.: a maioria dos casos expressa múltiplos marcadores de linhagem B. A expressão de CD34 e CD20 pode variar conforme o grau de maturação da célula.



Perfil Imunofenotípico – LLA de Linhagem T (LLA-T)									
CD3	CD7	CD2	CD5	CD1a	CD4/ CD8	TdT	CD34	CD45	CD3cy
±	+	●	±	±	±	+	±	+	±

Obs.: em LLA-T, a expressão dos marcadores depende do estágio de maturação do linfoblasto. Em subtipos, como o fenótipo tímico precoce (ETP-LLA), há expressão de marcadores imaturos e ausência de CD1a, CD8 e CD5 forte.

TRATAMENTO

O tratamento padrão da LLA é iniciado com uma fase de indução da remissão, utilizando poliquimioterapia intensiva, geralmente com vincristina, corticosteroides, antraciclina e L-asparaginase, visando a redução dos blastos a menos de 5% na medula óssea.

Após a remissão, o paciente segue para a fase de consolidação e intensificação, com esquemas quimioterápicos mais agressivos e administração intratecal para profilaxia do sistema nervoso central.

A terapia de manutenção é prolongada por 2 a 3 anos com drogas em baixas doses, como metotrexato e mercaptopurina, com o objetivo de prevenir recaídas.

Nos casos de LLA Ph+ há indicação de inibidores de tirosina quinase (ITKs), como imatinibe ou dasatinibe, associados à quimioterapia convencional. O transplante de células-tronco hematopoéticas é indicado para pacientes com fatores de alto risco ou recaída precoce. Pacientes refratários ou com recidiva podem ser tratados com imunoterapias, como o blinatumomabe (anticorpo biespecífico) ou células CAR-T, além de participarem de ensaios clínicos com terapias alvo, baseadas em alterações moleculares específicas.



ANORMALIDADES

As principais anormalidades que interrompem a diferenciação normal dos progenitores linfoides B ou T são:

Anormalidades	Exemplo	Descrição	Prognóstico
Aneuploidia	Hiperdiploidia (>50 cromossomos)	Células com múltiplos cromossomos extras, comum em crianças	Bom
Rearranjo Cromossômico	t(12;21)(p13;q22) – ETV6-RUNX1	Fusão dos genes ETV6 e RUNX1, bloqueando a diferenciação linfoide	Bom, recaídas tardias
Rearranjo Cromossômico	t(9;22)(q34;q11) – BCR::ABL1 (LLA Ph ⁺)	Fusão BCR::ABL1 ativa tirosina quinase que estimula proliferação e inibe apoptose	Ruim
Alteração no N° de cópias gênicas	Deleção do gene IKZF1	Perda de função do fator de transcrição Ikaros, essencial para linfócitos B	Variável (frequentemente bom)
Mutação de Sequência	Mutação no gene NOTCH1	Ativação da via NOTCH, promovendo proliferação de linfoblastos T	Ruim, resistência frequente
Desregulação da Expressão Gênica	LLA tipo Ph- <i>like</i> (sem BCR::ABL1)	Perfil genético semelhante à LLA Ph ⁺ , com alterações em tirosina quinases (JAK2, ABL1, etc.)	Ruim, tratamento com inibidores de tirosina quinase melhora sobrevida



CLASSIFICAÇÃO

A classificação da LLA teve início com a classificação FAB (*French-American-British*), que se baseava principalmente no aspecto morfológico das células leucêmicas, dividindo a doença em três subtipos principais: L1, L2 e L3.

L1	Blastos médios a grandes. Mais comum em crianças.
L2	Células basofílicas e vacuolizadas grandes e heterogêneas com o nucléolo bem evidente. Mais comum em adultos.
L3	Essa classificação não é mais utilizada, já que é muito mais imunológica do que morfológica. Ela está relacionada diretamente com o Linfoma de Burkitt. Blastos muito grandes, basofílicos e vacuolizados, além de expressarem imunoglobulina de superfície, por isso são consideradas células maduras.

Já a classificação da OMS adota uma abordagem mais moderna e abrangente, classificando a LLA de acordo com fatores imunofenotípicos, citogenéticos e moleculares. A LLA não deve ser diferenciada morfolologicamente em LLA-B e LLA-T, uma vez que, no microscópio, são todos blastos. Essa diferenciação é confirmada na imunofenotipagem.

Dessa forma, a OMS consegue fornecer uma descrição mais precisa e detalhada da doença, considerando não apenas as características físicas das células, como também as alterações genéticas e moleculares que influenciam o prognóstico e o tratamento.



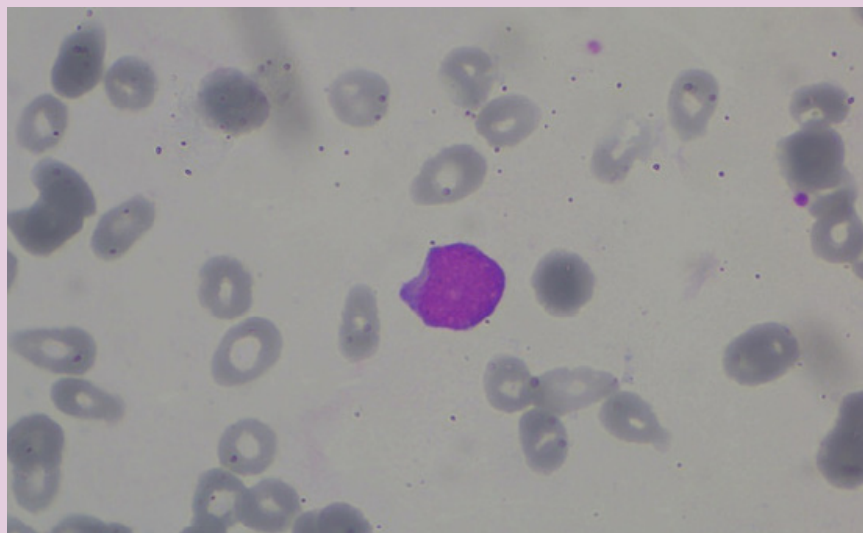


Figura 60: Blasto típico de leucemia linfoblástica aguda tipo B.

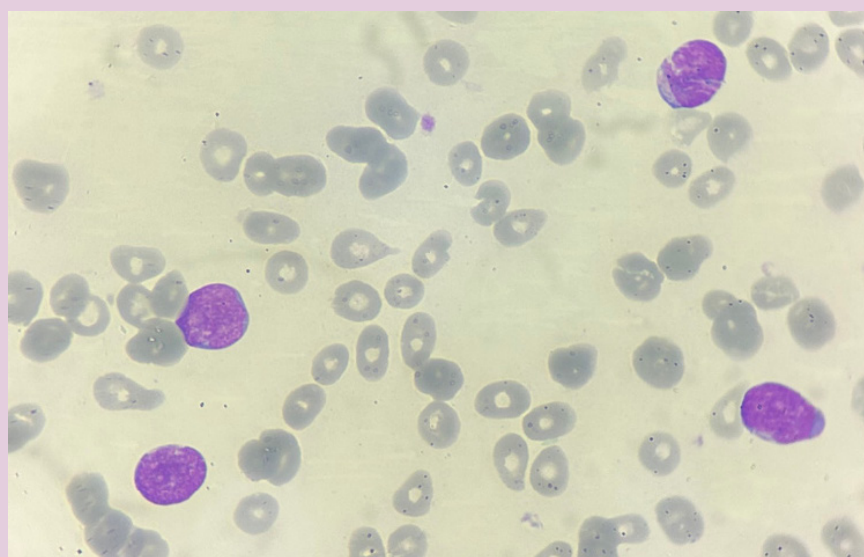


Figura 61: Lâmina do esfregaço sanguíneo de leucemia linfoblástica aguda tipo B.

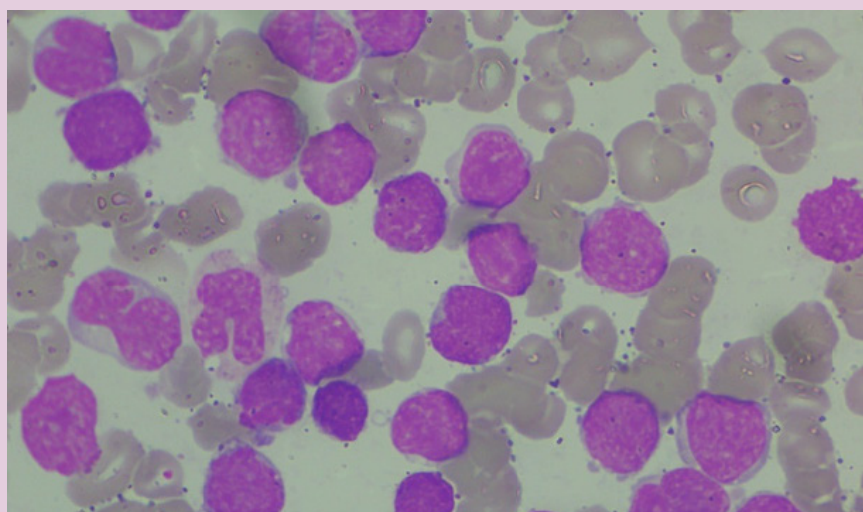


Figura 62: Lâmina do esfregaço sanguíneo de leucemia linfoblástica aguda tipo T.



LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA (LMA)

A leucemia mieloide aguda (LMA) é uma neoplasia maligna que se origina na medula óssea e ocorre devido à proliferação anormal dos progenitores hematopoiéticos. Essas células imaturas são incapazes de se diferenciarem e maturarem, além de não responderem a reguladores naturais de proliferação e morte celular.

CLASSIFICAÇÃO

A classificação da leucemia mieloide aguda evoluiu ao longo dos anos, sendo inicialmente descrita pela classificação FAB, que se baseia principalmente nas características morfológicas das células leucêmicas. Essa classificação dividia a LMA em diferentes subtipos, de M0 até M7.

No entanto, a abordagem da Organização Mundial da Saúde é mais moderna e abrangente, classificando a LMA não apenas com base nas características morfológicas, mas também considerando fatores imunofenotípicos, citogenéticos e moleculares.

Abaixo, segue uma breve correlação entre as duas classificações:



- M0 | LMA com diferenciação mínima
- M1 | LMA sem maturação
- M2 | LMA com maturação
- M3 | Leucemia promielocítica aguda com a fusão PML-RARA (LPA)
- M4 | Leucemia mielomonocítica aguda
- M5 | Leucemia monocítica aguda
- M6 | Leucemia eritroide aguda ou eritroleucemia aguda
- M7 | Leucemia megacarioblástica aguda

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

Os pacientes de LMA frequentemente apresentam sintomas relacionados à falha da hematopoiese normal. Os mais comuns incluem: fadiga, palidez e fraqueza; infecções recorrentes; e sangramentos e hematomas. Com menos frequência são observados também hepatomegalia, esplenomegalia, linfadenopatia, hipertrofia de gengivas e dor óssea.

DIAGNÓSTICO

No hemograma é comum observar: anemia normocítica e normocrômica; leucocitose e trombocitopenia. O esfregaço sanguíneo revela uma elevada quantidade de blastos, que podem ser granulares ou agranulares e possuir bastonete de Auer, um achado patognomônico da LMA.

A medula óssea revela-se hipercelular com infiltração de blastos que, assim como no sangue periférico, se presente acima de 20% já é critério diagnóstico de LMA, de acordo com a OMS.



A citogenética é importante para determinar as alterações cromossômicas e as mutações genéticas existentes. Acredita-se que a LMA seja decorrente de um acúmulo progressivo de múltiplas mutações genéticas, como aquelas nos genes RUNX, NPM1, FLT3, IDH1/2, entre outros. A identificação dessas mutações é essencial não apenas para estabelecer o prognóstico, como também para orientar a escolha do tratamento mais adequado para cada paciente.

Em relação ao perfil imunofenotípico, é observado:

Perfil imunofenotípico – LMA								
CD13	CD33	MPO	CD117	CD15	CD34	HLA-DR	CD7	CD20
+	+	●	+	+	+	+	-	-

TRATAMENTO

O tratamento padrão da LMA é iniciar com uma terapia de indução, geralmente quimioterapia citotóxica baseada no regime “7+3”, que consiste na combinação de 7 dias contínuos de citarabina com 3 dias de antraciclina.

Para pacientes que não são aptos para a quimioterapia, podem ser utilizadas terapias alvo, como inibidor de BCL-2 (venetoclax) e inibidores de IDH1/IDH2 (ivosidenibe, enasidenibe). Uma vez que os pacientes alcançam a remissão, passam por uma terapia de consolidação, podendo ser à base de quimioterapia ou com a realização do transplante.



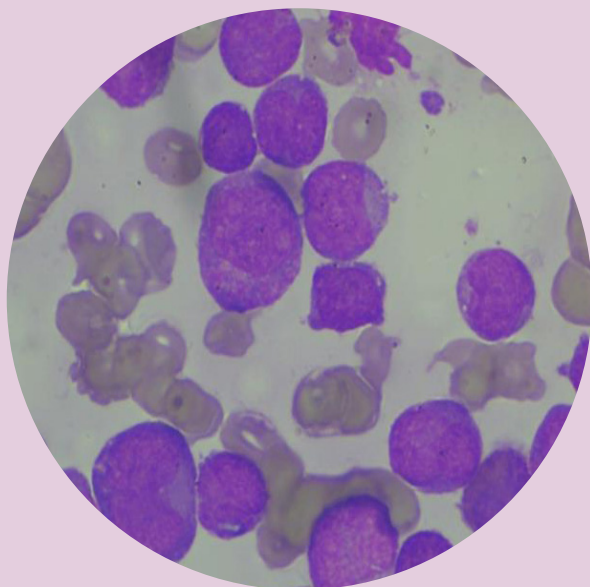


Figura 63: Lâmina do esfregaço sanguíneo de leucemia mieloide aguda.

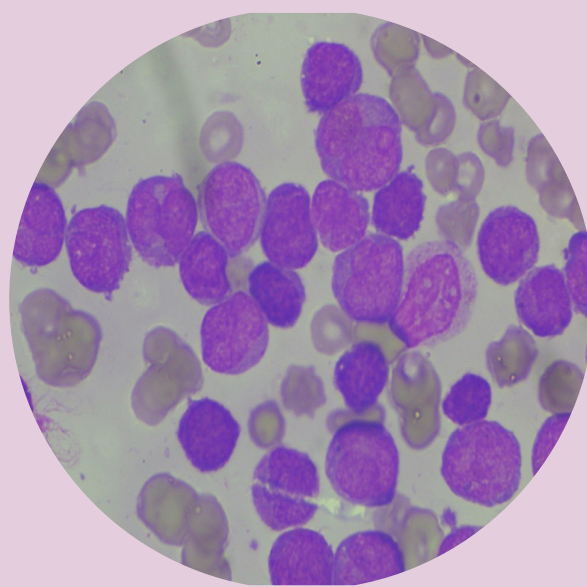


Figura 64: Lâmina do esfregaço sanguíneo de leucemia mieloide aguda.

LEUCEMIA PROMIELOCÍTICA AGUDA (LPA)

A leucemia promielocítica aguda (LPA) ou LMA M3 é um subtipo de leucemia mieloide aguda caracterizada por um bloqueio na diferenciação das células mieloides no estágio de promielócito. Tal bloqueio leva ao acúmulo de promielócitos anormais na medula óssea e sangue periférico, interferindo na produção normal de células sanguíneas.

FISIOPATOLOGIA

A principal alteração associada ao desenvolvimento da LPA é a translocação $t(15;17)(q24;q21)$, que resulta na fusão dos genes PML (do cromossomo 15) e RARA (Receptor Alfa do Ácido Retinoico, no cromossomo 17).



MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

Pacientes com essa leucemia têm como principais sintomas febre, fadiga, palidez, infecções recorrentes, sangramentos gengivais, equimoses, menorragia, epistaxe e hemorragias graves. Existem dois subtipos possíveis:

Subtipo	Característica
LPA hipergranular (clássica)	Subtipo mais comum. Traz consigo alterações como: leucopenia, promielócitos com grânulos citoplasmáticos abundantes, escuros e grandes com a presença de bastonetes de Auer e alta presença de <i>faggot cells</i> .
LPA hipogranular (microgranular ou M3v)	Subtipo menos comum. Traz consigo alterações como: leucocitose, promielócitos com núcleo irregular e granulação fina e baixa presença de <i>faggot cells</i> .

DIAGNÓSTICO

O hemograma revela anemia normocítica normocrômica, trombocitopenia e alterações na contagem de leucócitos, que podem ser leucopenia na forma hipergranular ou leucocitose na forma hipogranular. O esfregaço evidencia uma grande quantidade de promielócitos anormais, com frequentes grânulos citoplasmáticos proeminentes e núcleos bilobados. Um achado típico da LPA são as chamadas *faggot cells*, que são promielócitos com múltiplos bastonetes de Auer agrupados. A medula óssea encontra-se hipercelular, com infiltração por promielócitos neoplásicos.



Embora o critério da OMS para diagnóstico de leucemia mieloide aguda seja a presença de $\geq 20\%$ de blastos na medula óssea ou sangue periférico, a LPA é exceção, pois pode ser diagnosticada independentemente da contagem de blastos, desde que esteja presente a translocação t(15;17) ou o gene de fusão PML-RARA. A citogenética e a biologia molecular demonstram a presença da translocação t(15;17)(q24;q21), que é considerada patognomônica da LPA.

A imunofenotipagem apresenta:

Perfil imunofenotípico – LPA ou LMA M3						
CD13	CD33	MPO	CD117	CD15	CD34	HLA-DR
+	+	+	+	-	-	-

TRATAMENTO

O tratamento padrão da leucemia promielocítica aguda baseia-se na terapia de diferenciação, que utiliza o ácido transretinoico (ATRA). O ATRA age promovendo a maturação dos promielócitos leucêmicos, revertendo o bloqueio da diferenciação celular causado pela proteína de fusão PML-RARA.

Além do ATRA, o arsênico trióxido (ATO) tem sido incorporado aos regimes terapêuticos modernos, potencializando a eficácia do tratamento e melhorando os resultados clínicos. Em casos considerados de alto risco, a quimioterapia pode ser associada ao ATRA e ao ATO para aumentar as chances de remissão completa. Durante a fase inicial do tratamento, é essencial o suporte transfusional, assim como o manejo cuidadoso da coagulação, devido ao elevado risco de complicações hemorrágicas associadas à LPA.



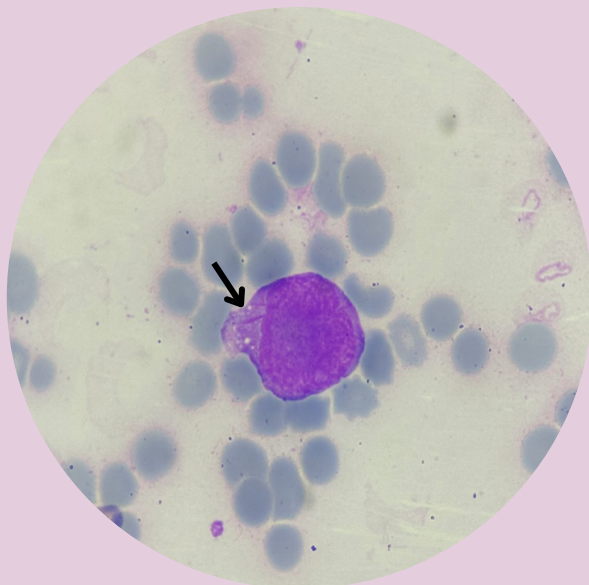


Figura 65: *Faggot cells*. Bastonete de Auer indicado pela seta.

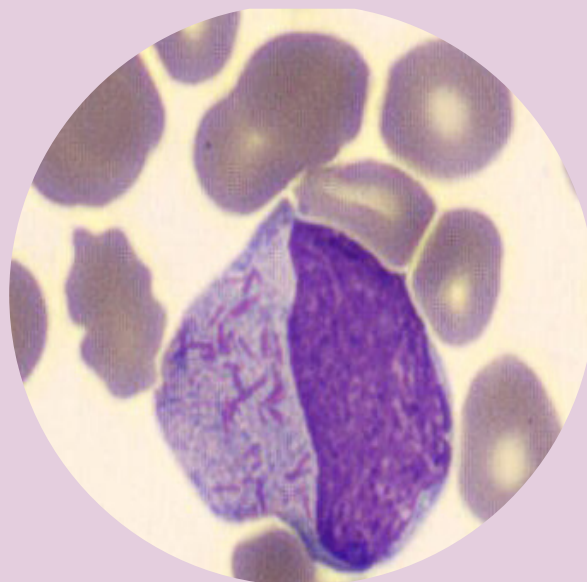


Figura 66: *Faggot cells*. Bastonete de Auer indicado pela seta.

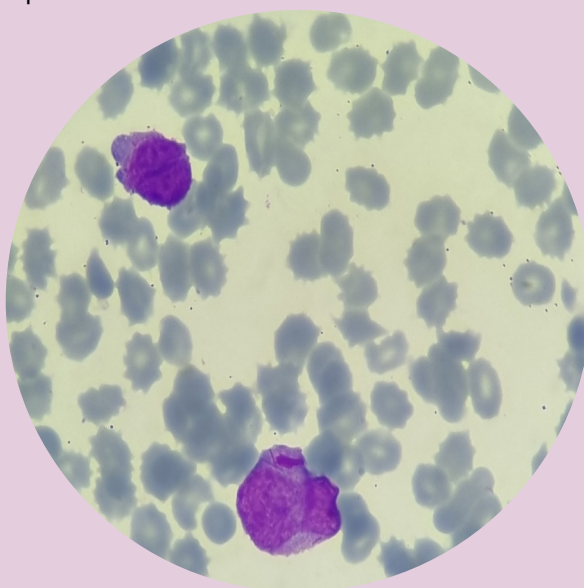


Figura 67: Leucemia promielocítica aguda.

LEUCEMIA MIELOMONOCÍTICA AGUDA

A leucemia mielomonocítica aguda é um subtipo de LMA caracterizado pela proliferação descontrolada de precursores mieloides e monocíticos. Para diagnóstico é necessário que pelo menos 20% das células nucleadas da medula e/ou do sangue periférico possuam mieloblastos, monoblastos e promonócitos. Essa variação é responsável por cerca de 15-25% dos casos de LMA, com média de diagnóstico por volta dos 50 anos.

FISIOPATOLOGIA

A leucemia mielomonocítica aguda é frequentemente associada com a translocação genética entre os cromossomos 9 e 11, que resulta na fusão gênica MLLT3-KMT2A (MLL). Tal alteração leva a uma ativação anormal de genes envolvidos na diferenciação e proliferação celular, favorecendo o acúmulo de células mielomonocíticas imaturas. Morfologicamente, há um padrão com predomínio monocítico. Além disso, a infiltração leucêmica pode ocorrer em tecidos extramedulares, como baço e linfonodos.

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

Os sinais e sintomas são inespecíficos e decorrem principalmente da falência medular e da infiltração extramedular. Entre os mais frequentes estão febre, palidez, fadiga, infecções recorrentes, sangramentos e hematomas, linfadenopatia, esplenomegalia, dores ósseas e articulares, perda de peso e sudorese noturna.

DIAGNÓSTICO

O hemograma revela anemia normocítica normocrômica, trombocitopenia e alterações na contagem de leucócitos, que podem se manifestar como leucocitose (mais comum) ou, em casos menos frequentes, leucopenia. O esfregaço evidencia monocitose absoluta, com valores frequentemente acima de 5.000/uL, além de blastos tipo I e II e promonócitos. Também é comum observar desvio à esquerda da série mieloide, com neutrófilos imaturos. A medula óssea apresenta-se hipercelular, com predomínio de mieloblastos, monoblastos e promonócitos, cuja soma deve ser $\geq 20\%$ das células nucleadas para o diagnóstico da doença.



Geralmente, os mieloblastos apresentam alta relação núcleo/citoplasma, cromatina frouxa, nucléolos evidentes e grânulos azurófilos, podendo conter bastonetes de Auer. Já os monoblastos são maiores, com citoplasma amplo e basofílico, grânulos finos, cromatina frouxa e nucléolos proeminentes. E, por fim, os promonócitos exibem um citoplasma cinza azulado, grânulos azurófilos dispersos e núcleo irregular com nucléolos.

A citogenética frequentemente revela a translocação t(9;11) (p22;q23), gerando a fusão gênica MLLT3-KMT2A (MLL). Essa alteração está associada a prognóstico desfavorável, especialmente em adultos, e pode demandar estratégias terapêuticas mais agressivas.

A imunofenotipagem demonstra:

Perfil imunofenotípico – LMA M4									
CD13	CD33	CD34	CD117	HLA-DR	CD14	CD64	CD11b	CD11c	CD36
+	+	+	+	+	+	+	+	+	+

A citoquímica auxilia na identificação da linhagem celular por meio da detecção de enzimas ou componentes específicos presentes no citoplasma dos blastos. Entre as técnicas utilizadas, destacam-se a mieloperoxidase (MPO), o Sudan Black B, a α -naftil butirato esterase (esterase inespecífica) e a Naftol AS-D acetato esterase, além da pesquisa de lisozima.



TRATAMENTO

O tratamento da LMA-M4 baseia-se na quimioterapia intensiva padrão “7+3”, que combina antraciclina por 3 dias e citarabina por 7 dias. Após a remissão, realiza-se quimioterapia de consolidação, geralmente com altas doses de citarabina, para eliminar células leucêmicas residuais. Casos com mutações específicas podem se beneficiar de terapias alvo, como inibidores de BCL-2 (venetoclax), FLT3 (midostaurina) e IDH1/IDH2 (enasidenibe, ivosidenibe). Em pacientes de alto risco, pode-se indicar o transplante alogênico de medula óssea.

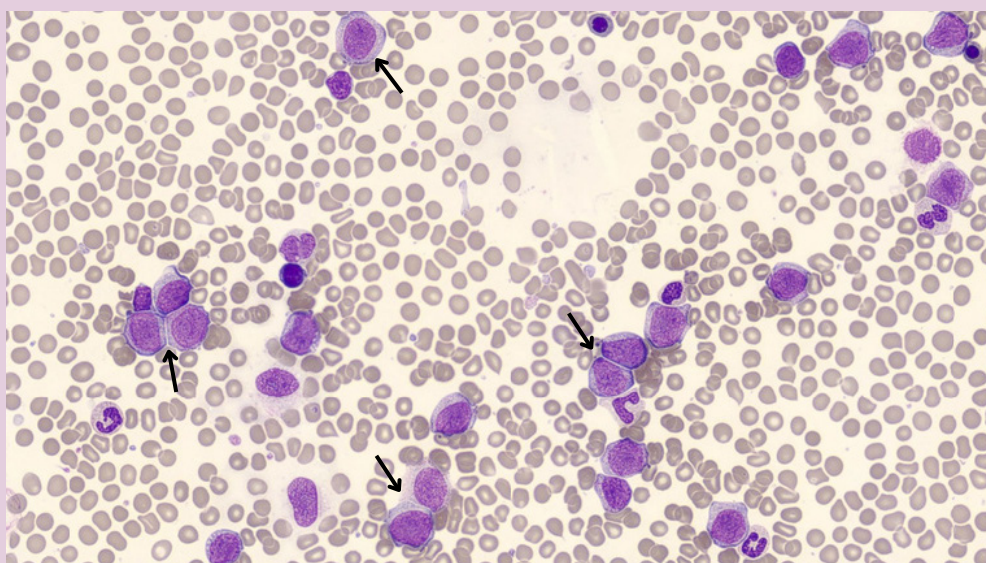


Figura 68: Lâmina de esfregaço sanguíneo de leucemia mielomonocítica aguda. Blastos com componentes monocíticos indicados pelas setas. Fonte: CellWiki. CellWiki [Internet]. Disponível em: <https://www.cellwiki.net/>.

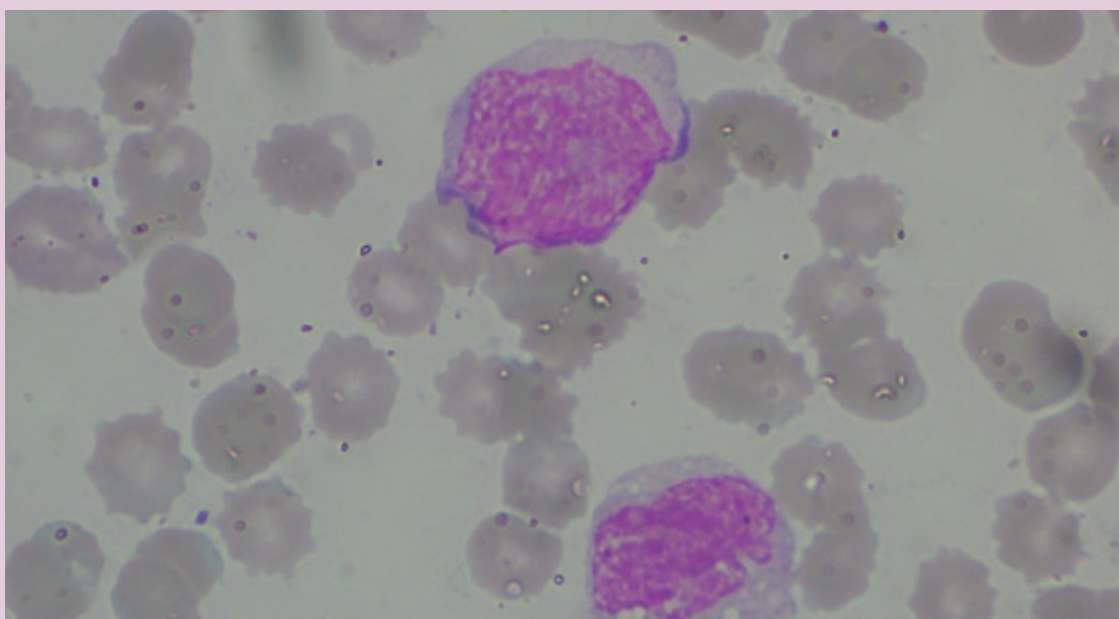


Figura 69: Blasto com componente monocítico. Fonte: CellWiki. CellWiki [Internet]. Disponível em: <https://www.cellwiki.net/>.



Ficamos muito felizes que você tenha chegado até o fim deste guia!

Esperamos que o conteúdo tenha contribuído para a sua compreensão da hematologia clínica da série branca – volume 1. 😊

No **volume 2**, você encontrará casos clínicos inéditos, acompanhados de suas resoluções detalhadas, auxiliando tanto na preparação para provas quanto na aplicação prática do conhecimento diretamente na bancada.

Agradecemos pela leitura e convidamos você a continuar explorando conosco no próximo volume!

REFERÊNCIAS

ADAMS, J.; NASSIRI, M. Acute Promyelocytic Leukemia: A Review and Discussion of Variant Translocations. **Archives of Pathology & Laboratory Medicine**, v. 139, n. 10, p. 1308–1313, 1 out. 2015. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26414475/>. Acesso em: 7 mar. 2025.

AHMADZADEH, A. *et al.* BRAF mutation in hairy cell leukemia. **Oncology Reviews**, 23 set. 2014. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4419648/>. Acesso em: 19 abr. 2026.

AJITKUMAR, A.; YARRARAPU, S. N. S.; RAMPHUL, K. Chediak Higashi Syndrome. **PubMed**. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK507881/>. Acesso em: 24 mar. 2025.

ALBAGOUSH, S. A.; AZEVEDO, A. M.; SHUMWAY, C. Cancer, Multiple Myeloma. **PubMed**. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK534764/>. Acesso em: 7 mar. 2025.

ALCÂNTARA, K. C. *et al.* Faculdade de Farmácia, Universidade Federal de Goiás. **Atlas de Hematologia**. Goiânia. Disponível em: <https://hematologia.farmacia.ufg.br/>. Acesso em: 4 ago. 2025.

ARMITAGE, J. O. *et al.* Non-Hodgkin lymphoma. **The Lancet**, v. 390, n. 10091, p. 298–310, jul. 2017. Disponível em: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(16\)32407-2/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(16)32407-2/fulltext). Acesso em: 10 mar. 2025.

ASSIS, I. M. *et al.* **Guia prático de hematologia clínica** — A série vermelha. São Paulo: Centro Universitário São Camilo, 2025. Disponível em: <https://saocamilosp.br/wp-content/uploads/2025/07/GUIA-PRATICO-DE-HEMATOLOGIA-CLINICA-FINAL.pdf>. Acesso em: 15 ago. 2025.

BAIN, B. J. **Células sanguíneas: um guia prático**. 5ª ed. Porto Alegre: Artmed, 2016.

BAIN, B. Dohle bodies. **ScienceDirect** — Topics in Medicine and Dentistry. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/topics/medicine-and-dentistry/dohle-bodies>. Acesso em: 3 ago. 2025.

BANDAR, B. Toxic granulation. **American Society of Hematology Image Bank**. Disponível em: <https://imagebank.hematology.org/image/64404/toxic-granulation>. Acesso em: 3 ago. 2025.

BOLLMANN, P. W.; GIGLIO, A. DEL. Chronic myeloid leukemia: past, present, future. **Einstein (São Paulo)**, v. 9, n. 2, p. 236–243, jun. 2011. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S1679-45082011RB2022>. Acesso em: 6 mar. 2025.

BORTOLHEIRO, T. C.; CHIATTONE, C. S. Leucemia mieloide crônica: história natural e classificação. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, v. 30, p. 3–7, 1 abr. 2008. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rbhh/a/JmqbBTkmz936bZPV8ncdZjN/>. Acesso em: 7 mar. 2025.

BRITTEN, O. *et al.* MLL-Rearranged Acute Leukemia with t(4;11)(q21;q23)—Current Treatment Options. Is There a Role for CAR-T Cell Therapy? **Cells**, v. 8, n. 11, 29 out. 2019.

CALABRETTO, G; TERAMO, A. *et al.* Neutropenia and Large Granular Lymphocyte Leukemia: From Pathogenesis to Therapeutic Options. **PubMed**, v. 10, n. 10, p. 2800–2800, 2021. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34685780/>. Acesso em: 3 mar. 2025.

CALDERAN, P. H. O. *et al.* Estudo da anomalia de Pelger-Huët em núcleo familiar. **Rev. Bras. Hematol. Hemoter.**, v.30, n.1, p. 68-69, jan. 2008. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S1516-84842008000100018>. Acesso em: 31 mai. 2025.

CASTANEDA, O.; BAZ, R. Multiple Myeloma Genomics – A Concise Review. **Acta Medica Academica**, v. 48, n. 1, p. 57–67, 2019. Disponível em: <http://www.ama.ba/index.php/ama/article/view/358/pdf>. Acesso em: 3 mar. 2025.

CHAUFFAILLE, M. DE L. L. F. Citogenética e biologia molecular em leucemia linfocítica crônica. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, v. 27, p. 247–252, 1 dez. 2005. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S1516-84842005000400006>. Acesso em: 27 mai. 2025.

CHAUHAN, S. *et al.* Plasma cell leukemia. **Journal of Family Medicine and Primary Care**, v. 7, n. 2, p. 461, 2018. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/>

[PMC6060942/](https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6060942/). Acesso em: 17 mar. 2025.

CHAVES, M. A. F. *et al.* Relato de um caso clínico: leucemia linfóide aguda (LLA). **Hematology, Transfusion and Cell Therapy**, v. 42, p. 439, nov. 2020. Disponível em: <https://www.htct.com.br/pt-relato-de-um-caso-clinico-articulo-S2531137920310245>. Acesso em: 23 mai. 2025.

COELHO, C. S. F. *et al.* Relato de caso: mieloma múltiplo diagnosticado em paciente jovem e com eletroforese de proteínas normal. **Revista Eletrônica Acervo Científico**, v. 11, p. e3420, jul de 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.25248/reac.e3420.2020>. Acesso em: 30 abr. 2025.

COOK, L. B. *et al.* Revised Adult T-Cell Leukemia-Lymphoma International Consensus Meeting Report. **Journal of Clinical Oncology**, v. 37, n. 8, p. 677–687, 2019. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30657736/>. Acesso em: 3 mar. 2025.

COURVILLE, E. L. *et al.* Green neutrophilic inclusions are frequently associated with liver injury and may portend short-term mortality in critically ill patients. **Laboratory Medicine**, v. 48, n. 1, p. 18–23, fev. 2017. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC5903543/>. Acesso em: 2 ago. 2025.

DE LARREA, C. F. *et al.* Plasma cell leukemia: consensus statement on diagnostic requirements, response criteria and treatment recommendations by the International Myeloma Working Group. **Leukemia**,

v. 27, n. 4, p. 780–91, 2013. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4112539/#S2>. Acesso em: 18 mar. 2025.

DELLA-PIAZZA, M. C. *et al.* Policitemia vera na infância: relato de caso. **Hematology, Transfusion and Cell Therapy**, v. 45, n. 4, p. 567, 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.1040>. Acesso em: 21 abr. 2025.

DOBBIN, J. A.; GADELHA, M. I. P. Mesilato de imatinibe para tratamento da leucemia mieloide crônica. **Rev. Bras. Cancerol.**, v. 48, n. 3, p. 429-438. Disponível em: <https://rbc.inca.gov.br/index.php/revista/article/view/2219>. Acesso em: 6 mai. 2025.

EL BRIHI, J.; PATHAK, S. **Normal and Abnormal Complete Blood Count With Differential**. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK604207/>. Acesso em: 19 abr. 2025.

EL HUSSEIN, S. *et al.* Chronic Myelomonocytic Leukemia: Hematopathology Perspective. **Journal of Immunotherapy and Precision Oncology**, v. 4, n. 3, p. 142–149, 18 jun. 2021. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35663104/>. Acesso em: 13 mar. 2025.

FADEL, A. P. Investigação laboratorial de LLA. **Ac&T Científica**, v. 1, n. 2, p. 10, 2010. Disponível em: https://www.ciencianews.com.br/arquivos/ACET/IMAGENS/revista_virtual/hematologia/artapfadel.pdf. Acesso em: 10 mai. 2025.

FAILACE, R.; FERNANDES, F. **Hemograma**: manual de interpretação. 6ª ed. Porto Alegre: Artmed, 2015.

FARIAS, M. G.; CASTRO, S. M. Diagnóstico laboratorial das leucemias linfoides agudas. **J. Bras. Patol. Med. Lab**, v. 40, p. 2, abril, 2024. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S1676-24442004000200008>. Acesso em: 8 mai. 2025.

FERREIRA, M. *et al.* Fratura patológica no mieloma múltiplo: relato de caso. **Perspectivas Médicas**, v. 27, n. 1, p. 42-44, 2016. Disponível em: <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=243246722006>. Acesso em: 21 abr. 2025.

FOREST, M. *et al.* Pure erythroid leukemia. **Clin Case Rep**, v. 8, n. 12, p. 3598-3599, 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33363996/>. Acesso em: 10 mai. 2025.

FROTA, L. A. L.; FILHO, H.; ALENCAR, M. Leucemia mieloide crônica: um relato de caso. **Hematology, Transfusion and Cell Therapy**, v. 45, p. 212-213, out de 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.445>. Acesso em: 6 mai. 2025.

GEBRIN, L. C.; ZOTTMANN, F. S.; SILVA, J. Leucemia linfocítica crônica: um relato de caso em jovem. **Hematology, Transfusion and Cell Therapy**, v. 45, p. 939-940, out de 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.1689>. Acesso em: 6 mai. 2025.

GOWIN, K. *et al.* Plasma cell leukemia: A review of the molecular classification, diagnosis, and evidenced-based treatment. **Leukemia Research**, v. 111, p. 106687, dez. 2021. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0145212621001880?via%3Dihub>. Acesso em: 3 mar. 2025.

GRÁNDEZ, N. *et al.* Síndrome de Chediak-Higashi: reporte de un caso Chediak-Higashi syndrome: case report. **Folia dermatol Peru**, v.20, n.1, p. 19-22, 2009. Disponível em: https://sisbib.unmsm.edu.pe/bvrevistas/fofia/vol20_n1/pdf/a04v20n1.pdf. Acesso em: 9 mar. 2025.

GUNASEKERA, K. *et al.* Bone marrow findings of essential thrombocythemia and primary myelofibrosis. **American Journal of Clinical Pathology**, v. 157, n. 4, p. 518–526, 2022. Disponível em: <https://academic.oup.com/ajcp/article/157/4/518/6541763>. Acesso em: 8 mai. 2025.

GUNDESEN, M. T. *et al.* Plasma Cell Leukemia: Definition, Presentation, and Treatment. **Current Oncology Reports**, v. 21, n. 1, jan. 2019. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6349791/>. Acesso em: 7 mar. 2025.

GUO, K.; MACHLUS, K. R.; CAMACHO, V. The many faces of the megakaryocytes and their biological implications. **Current Opinion in Hematology**, v. 31, n. 1, p. 1–5, 2024. Disponível em: <https://doi.org/10.1097/MOH.0000000000000793>. Acesso em: 19 abr. 2026.

HOFFBRAND, A. V. *et al.* Color Atlas of Clinical Hematology: **Expert Consult**. 4th ed. Philadelphia (PA): Mosby/Elsevier; 2010.

HOFFBRAND, A. V. *et al.* **Fundamentos em hematologia**. 5ª ed. Porto Alegre: Artmed, 2009.

HOFFMAN, R. *et al.* **Hematology: Basic Principles and Practice**. 7th ed. Philadelphia (PA): Elsevier; 2018.

INTERMESOLI, T. *et al.* Lymphoblastic Lymphoma: a Concise Review. **Current Oncology Reports**, v. 24, n. 1, p. 1–12, jan. 2022. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s11912-021-01142-1>. Acesso em: 24 jul. 2025.

ITZYKSON, R. *et al.* Diagnosis and Treatment of Chronic Myelomonocytic Leukemias in Adults. **HemaSphere**, p. 1, nov. 2018. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31723789/>. Acesso em: 13 mar. 2025.

JIMENEZ, J. J. *et al.* Acute promyelocytic leukemia (APL): a review of the literature. **Oncotarget**, v. 11, n. 11, p. 992–1003, 25 fev. 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.18632/oncotarget.27513>. Acesso em: 24 jul. 2025.

JOHNSON, A. E. *et al.* Case report: A case of classic hairy cell leukemia with CNS involvement treated with vemurafenib. **Front Oncol**, v. 112, 2023. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9877286/>. Acesso em: 10 mai. 2025.

JUNG, S.-H.; LEE, J.-J. Update on primary plasma cell leukemia. **Blood Research**, v. 57, n. S1, p. S62–S66, 30 abr. 2022. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9057670/>. Acesso em: 7 mar. 2025.

KASEB, H. *et al.* T-Cell Prolymphocytic Leukemia. **StatPearls**, 2023. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31082044/>. Acesso em: 5 mar. 2025.

KAWASHIMA, J. *et al.* Treatment landscape of primary myelofibrosis: current standards and new options. **PubMed**, 2023. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36680511/>. Acesso em: 15 mai. 2025.

KAY, N. E; HANSON, C. A. B-cell prolymphocytic leukemia has 3 subsets. **Blood**, v. 134, n. 21, p.1777–1778, 2019. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31751477/>. Acesso em: 3 mar. 2025.

KAZANDJIAN, D. Multiple myeloma epidemiology and survival: A unique malignancy. **Seminars in Oncology**, v. 43, n. 6, p. 676–681, 2016. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC5283695/>. Acesso em: 3 mar. 2025.

KENICHI, I. *et al.* A Rare Clinical Case of Secondary Central Nervous System Involvement without Transformation in Hairy Cell Leukemia: A Case Report and Literature Review. **Acta Haematol**, v. 147, n. 4, p. 482–488, 2024. Disponível em: <https://doi.org/10.1159/000535066>. Acesso em: 8 mai. 2025.

KHOURY, J. D. *et al.* The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Myeloid and Histiocytic/Dendritic Neoplasms. **Leukemia**, v. 36, p. 1703–1719, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/s41375-022-01613-1>. Acesso em: 17 set. 2025.

KOEHRER, S; BURGER, J. A. Chronic Lymphocytic Leukemia: Disease Biology. **Acta haematologica**, v. 147, n. 1, p. 8–21, 2023. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11753505/>. Acesso em: 25 mai. 2025.

KOTOWSKI, A. *et al.* Leucemia promielocítica aguda. **Disciplinarum Scientia**, v. 8, n. 1, p. 69–89, 2016. Disponível em: <https://periodicos.ufn.edu.br/index.php/disciplinarumS/article/view/919>. Acesso em: 10 mai. 2025.

KUMAR. A. *et al.* A Case of Hairy Cell Leukemia Variant: Literature Analysis With Focus on Unmet Needs. **Cureus**, v. 15, n.10, 2023. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10651060/>. Acesso em: 5 mai. 2025.

KWON, J. Diagnosis and treatment of chronic myelomonocytic leukemia. **BLOOD RESEARCH**, v. 56, n. S1, p. S5–S16, 30 abr. 2021. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33935030/>. Acesso em: 13 mar. 2025.

LAMY, T; MOIGNET, A; LOUGHRAN, T. P. LGL leukemia: from pathogenesis to treatment. **Blood**, v. 129, n. 9, p. 1082–1094,

2017. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28115367/>. Acesso em: 3 mar. 2025.

LEITE, A. B.; SILVA, H. F.; NOGUEIRA, O. L. Trombocitemia essencial. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, v. 23, n. 1, p. 49-50, 2001. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S1516-84842001000100007>. Acesso em: 10 mai. 2025.

LEUKEMIA & LYMPHOMA SOCIETY. Myeloproliferative Neoplasms: In Detail. [S.l.]: LLS, 2025. Disponível em: <https://llsorg.widen.net/view/pdf/juiq8xkd2b/os-booklet-mpn-detaiosps81.pdf>. Acesso em: 17 jun. 2025.

LOPEZ, B. A. *et al.* Anagrelide in the management of essential thrombocythemia: a systematic review and meta-analysis. **International Journal of Hematology**, v. 122, n. 1, p. 45–56, jul. 2025. DOI: 10.1007/s12185-025-03959-5. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40057935/>. Acesso em: 17 jun. 2025.

LICHTMAN, M. A. *et al.* **Williams Manual of Hematology** 10th ed. New York: McGraw-Hill; 2022.

LIU, F. S.; HUANG, H. L. Case report: One case of acute myeloid leukemia M3 with atypical morphology. **Front Oncol**, v. 14, 2024. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38567145/>. Acesso em: 10 mai. 2025.

LOBO, L. *et al.* Diagnosis and management of acute promyelocytic leukemia: Brazilian consensus guidelines on behalf of the Brazilian

Association of Hematology, Hemotherapy and Cellular Therapy. **Hematology, Transfusion and Cell Therapy**, maio 2024. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38890097/>. Acesso em: 24 jul. 2025.

LOPES, N. R.; ABREU, M. T. C. L. Inibidores de tirosina quinase na leucemia mieloide crônica. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, v.31, n.6, p.449-453, 2009. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rbhh/a/ZsZY8z3p9Y94JRyrRRmYWwSJ/abstract/?lang=pt>. Acesso em: 15 abr. 2025.

LORENZI, T. F. **Manual de hematologia: propedêutica e clínica**. 4ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2006.

MALARD, F.; MOHTY, M. Acute lymphoblastic leukaemia. **The Lancet**, v. 395, n. 10230, p. 1146–1162, 4 abr. 2020. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)33018-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)33018-1). Acesso em: 24 jul. 2025.

MANNAN, A. *et al.* Genotypic and Phenotypic Characteristics of Acute Promyelocytic Leukemia Translocation Variants. **Hematology/Oncology and Stem Cell Therapy**, v. 13, n. 4, p. 189–201, 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32473106/>. Acesso em: 3 mar. 2025.

MAUAD, M. *et al.* Transplante de medula óssea em neoplasias mieloproliferativas: indicações e resultados. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, 2010. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rbhh/a/cVcSTYBRsXxLZgGHQcpHxqk>. Acesso em: 14 mai. 2025.

MEDICAL MASTERCLASS CONTRIBUTORS; FIRTH, J. Haematology: multiple myeloma. **Clinical medicine** (London, England), v.19, n.1, p.58–60, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.7861/clinmedicine.19-1-58>. Acesso em: 26 mai. 2025.

MEHTA-SHAH, N.; RATNER, L.; HORWITZ, S. M. Adult T-Cell Leukemia/Lymphoma. **Journal of Oncology Practice**, v. 13, n. 8, p. 487–492, 2017. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6366298/>. Acesso em: 3 mar. 2025.

MENAKURU, S. R. *et al.* De-Novo B-Cell Prolymphocytic Leukemia. **Journal of Hematology**, v. 12, n. 2, p. 82–86, 2023. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37187496/>. Acesso em: 5 mar. 2025.

MINCIACCHI, V. R.; KUMAR, R.; KRAUSE, D. S. Chronic Myeloid Leukemia: A Model Disease of the Past, **Present and Future. Cells**, v. 10, n. 1, p. 117, 2021. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7827482/>. Acesso em: 5 fev. 2025.

MINNIE, S. A.; HILL, G. R. Immunotherapy of multiple myeloma. **Journal of Clinical Investigation**, v. 130, n. 4, p. 1565–1575, 2020. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7108923/>. Acesso em: 3 mar. 2025.

MIYASHIRO, D.; SANCHES, J. A. Mycosis fungoides and Sézary syndrome: clinical presentation, diagnosis, staging, and therapeutic management. **Frontiers in Oncology**, v. 13, 14 abr. 2023. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37124514/>. Acesso em: 12 mar. 2025.

MOHAMED, S. A. *et al.* Caso de anomalia adquirida ou pseudo-Pelger-Huët, **Oxford Medical Case Reports**, Volume 2015, Edição 4, abril de 2015, Páginas 248–250. Disponível em: <https://doi.org/10.1093/omcr/omv025>. Acesso em: 9 abr. 2025.

MORETTI, M. P. *et al.* Policitemia vera: relato de caso. **Arquivos Catarinenses de Medicina**, v. 37, n. 3, p. 76-79, 2008. Disponível em: <https://www.acm.org.br/revista/pdf/artigos/570.pdf>. Acesso em: 21 abr. 2025.

MUNDEL, C. *et al.* Anomalia de Pelger-Huët: um relato de caso pediátrico. **Resid. Pediatr.**, v. 12, n.4, p. 1-3, 2022. Disponível em: <https://www.residenciapediatrica.com.br/article/1210/anomalia-de-pelger-huet-um-relato-de-caso-pediatrico>. Acesso em: 5 mai. 2025.

NAING, P. T.; KAUR, A.; LYNCH, D. T. Burkitt lymphoma. In: StatPearls [Internet]. **Treasure Island (FL): StatPearls**; atualizado em 17 fev. 2025. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK538148/>. Acesso em: 15 jun. 2025.

NASCIMENTO, A. C. K. V. *et al.* Trombocitemia essencial: terapêutica. **Associação Brasileira de Hematologia, Hemoterapia e Terapia Celular**, 2018. Disponível em: <https://amb.org.br/wp-content/uploads/2021/09/TROMBOCITEMIA-ESSENCIAL-TERAPEUTICA-FINAL-2018.pdf>. Acesso em: 25 abr. 2025.

NETO, E. G. *et al.* COVID-19 em paciente com leucemia mieloide aguda: um relato de caso. **Hematology, Transfusion and Cell Therapy**,

2020. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7604058/>. Acesso em: 12 abr. 2025.

OLIVEIRA, P. A. F. de. Estudo do perfil morfológico e imunofenotípico dos linfócitos do sangue periférico de pacientes portadores de micose fungoide nas fases precoce e avançada. 2005. **Dissertação (Mestrado em Dermatologia) — Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2005.** Disponível em: <https://teses.usp.br/teses/disponiveis/5/5133/tde-04012006-100321/en.html>. Acesso em: 20 set. 2025.

ONAK, C. *et al.* Mycosis fungoides and Sézary syndrome. **SERVAL (Université de Lausanne)**, v. 19, n. 9, p. 1307–1334, 1 set. 2021. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34541796/>. Acesso em: 12 mar. 2025.

OSMAN, A. E. G.; DEININGER, M. W. Chronic Myeloid Leukemia: Modern therapies, current challenges and future directions. **Blood Reviews**, v. 49, p. 100825, mar. 2021. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33773846/>. Acesso em: 7 mar. 2025.

PAGLIARO, L. *et al.* Acute lymphoblastic leukaemia. **Nature Reviews Disease Primers**, v. 10, n. 1, artigo 41, 13 jun. 2024. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s41572-024-00525-x>. Acesso em: 24 jul. 2025.

PATNAIK, M. M.; TEFFERI, A. Chronic myelomonocytic leukemia: 2024 update on diagnosis, risk stratification and management. **American Journal of Hematology**, v. 99,

n. 6, 7 mar. 2024. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38450850/>. Acesso em: 7 mar. 2025.

PELCOVITS, A.; NIROULA, R. Acute myeloid leukemia: A review. **PubMed**. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32236160/>. Acesso em: 19 abr. 2026.

PINHEIRO, D. M. *et al.* Leucemia linfóide aguda tipo B: relato de um caso sem transplante de medula óssea. **Anais do Seminário Científico do UNIFACIG**, n. 5, 2019. Disponível em: <https://www.pensaracademico.unifacig.edu.br/index.php/semiariocientifico/article/view/1488>. Acesso em: 10 mai. 2025.

PUI, C. H.; EVANS, W. E. Acute Lymphoblastic Leukemia. **N Engl J Med**, v. 339, n. 9, p. 605–615, 27 ago. 1998. Disponível em: <https://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJM199808273390907>. Acesso em: 7 mar. 2025.

RAHUL, E. *et al.* Large granular lymphocytic leukemia: a brief review. **American Journal of Blood Research**, v. 12, n. 1, p. 17–32, 2022. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8918699/>. Acesso em: 3 mar. 2025.

RAI, K. R.; JAIN, P. Chronic lymphocytic leukemia (CLL)-Then and now. **American Journal of Hematology**, v. 91, n. 3, p. 330–340, 2016. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/ajh.24282>. Acesso em: 13 mai. 2025.

RINALDI, I.; WINSTON, K. Chronic

Myeloid Leukemia, from Pathophysiology to Treatment-Free Remission: A Narrative Literature Review. **Journal of Blood Medicine**, v. 14, p. 261–277, 2023. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10084831/>. Acesso em: 5 fev. 2025.

RYAN, M. M. Acute Promyelocytic Leukemia: A Summary. **Journal of the Advanced Practitioner in Oncology**, v. 9, n. 2, p. 178–187, 1 mar. 2018. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30588352/>. Acesso em: 7 mar. 2025.

SAPKOTA, S.; SHAIKH, H. Non-Hodgkin Lymphoma. **PubMed**. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32644754/>. Acesso em: 10 mar. 2025.

SCORDINO, T. Reactive lymphocyte. **American Society of Hematology Image Bank**. Disponível em: <https://imagebank.hematology.org/image/60515/reactive-lymphocyte>. Acesso em: 3 ago. 2025.

SHAH, S. S. *et al.* Familial Pelger–Huet Anomaly. **Indian Journal of Hematology and Blood Transfusion**, v. 32, n. S1, p. 347–350, 25 jan. 2015. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27408433/>. Acesso em: 17 mar. 2025.

SILBERSTEIN, J.; TUCHMAN, S.; GRANT, S. J. What Is Multiple Myeloma? **JAMA**, v. 327, n. 5, p. 497, 1 fev. 2022. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35103765/>. Acesso em: 7 mar. 2025.

SILVA, P. H. da *et al.* **Hematologia labora-**

torial: teoria e procedimentos. 1ª ed. Porto Alegre: Artmed; 2015.

SILVA, R. O. P. e *et al.* Mieloma múltiplo: características clínicas e laboratoriais ao diagnóstico e estudo prognóstico. **Rev. Bras. Hematol. Hemoterapia**, v.31, n.2, p.63–68, mar., 2009. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S1516-84842009005000013>. Acesso em: 25 mai. 2025.

SILVA, D. *et al.* Leucemia linfocítica crônica em gestante: relato de caso e breve revisão. **Hematology, Transfusion and Cell Therapy**, v. 46, p. 325, out de 2024. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.htct.2024.09.545>. Acesso em: 6 mai. 2025.

SILVA, E. W. *et al.* Relato de caso: trombocitemia essencial em paciente jovem. **ScienceDirect**, v. 45, n. 4, p. 186, 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.402>. Acesso em: 10 mai. 2025.

SILVA, F. A. *et al.* Leucemia eritroide pura: um relato de caso. **Science Direct**, v. 44, n. 2, p. 182–183, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.htct.2022.09.308>. Acesso em: 10 mai. 2025.

SOKOL, L.; LOUGHRAN, T. P. Large granular lymphocyte leukemia and related disorders. **The Oncologist**, v. 11, n. 3, p. 263–273, 2006. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15169980/>. Acesso em: 3 ago. 2025.

SOOS, M. P. *et al.* Blue-green neutrophilic inclusion bodies in the critically ill patient. **Clinical Case Reports**, v. 7, n. 6, p. 1249–

1252, 2019. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6552944/>. Acesso em: 1º ago. 2025.

SOSSELA, F. R.; ZOPPAS, B. C. DE A.; WEBER, L. P. Chronic Myeloid Leukemia: clinical aspects, diagnosis and main changes observed in complete blood count. **Revista Brasileira de Análises Clínicas**, v. 49, n. 2, 2017. Disponível em: <https://www.rbac.org.br/wp-content/uploads/2017/08/RBAC-vol-49-2-2017-ref.-543-finalizado.pdf>. Acesso em: 7 mar. 2025.

SOUZA, E. *et al.* May Hegglin: diagnóstico pouco conhecido de trombocitopenia macroplaquetária. **Hematology, Transfusion and Cell Therapy**. 2024 Oct 19;46:S157–8. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2531137924005972>. Acesso em: 18 abr. 2025.

STABER, P. B. *et al.* Consensus criteria for diagnosis, staging, and treatment response assessment of T-cell prolymphocytic leukemia. **Blood**, v. 134, n. 14, p. 1132–1143, 2019. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31292114/>. Acesso em: 5 mar. 2025.

STAHL, M.; TALLMAN, M. S. Acute promyelocytic leukemia (APL): remaining challenges towards a cure for all. **Leukemia & Lymphoma**, v. 60, n. 13, p. 3107–3115, 2019. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31842650/>. Acesso em: 3 mar. 2025.

STUBBINS, R. J. *et al.* Management of Acute Myeloid Leukemia: A Review for General Practitioners in Oncology. **Current**

Oncology, v. 29, n. 9, p. 6245–6259, 30 ago. 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/curroncol29090491>. Acesso em: 24 jul. 2025.

STUVER, R. *et al.* Treatment of Adult T-Cell Leukemia/Lymphoma: Established Paradigms and Emerging Directions. **Current Treatment Options in Oncology**, v. 24, n. 8, p. 948–964, 2023. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37300656/>. Acesso em: 3 mar. 2025.

TANEJA, A.; RETTEW, A. C.; MASTER, S. R. Cancer, Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL). **PubMed**. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470433/>. Acesso em: 7 mar. 2025.

TEFFERI, A. Biology and treatment of primary myelofibrosis. **Hematology – American Society of Hematology Education Program**, v. 2007, n. 1, p. 346–354, 2007. Disponível em: <https://ashpublications.org/hematology/article/2007/1/346/19229/Biology-and-Treatment-of-Primary-Myelofibrosis>. Acesso em: 4 mai. 2025.

TEFFERI, A.; BARBUI, T. Polycythemia vera: 2024 update on diagnosis, risk-stratification, and management. **American Journal of Hematology**, v. 98, n. 9, p. 1465–1487, set. 2023. DOI: 10.1002/ajh.27002. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37357958/>. Acesso em: 14 mar. 2025

TEFFERI, A.; VANNUCCHI, A. M.; BARBUI, T. Polycythemia vera: historical oversights, diagnostic details, and therapeutic views. **Leukemia**, v. 35, n. 12, p. 3339–3351, dez. 2021. DOI: 10.1038/s41375-021-01401-

3. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34480106/>. Acesso em: 14 mar. 2025.

TEFFERI, A.; VANNUCCHI, A. M.; BARBUI, T. Essential thrombocythemia: 2024 update on diagnosis, risk stratification, and management. **American Journal of Hematology**, v. 99, n. 4, p. 697–718, abr. 2024. DOI: 10.1002/ajh.27216. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ajh.27216>. Acesso em: 23 mar. 2025.

TEFFERI, A.; VARDIMAN, J. W. Classification and diagnosis of myeloproliferative neoplasms: the 2008 World Health Organization criteria and point-of-care diagnostic algorithm. **PubMed**, 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32354563/>. Acesso em: 6 mai. 2025.

TERRA, B.; MAIA, A. M. Leucemia de grandes linfócitos granulares. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, v. 32, n. 2, p. 141–148, 2010. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S1516-84842010005000034>. Acesso em: 19 abr. de 2026.

TREMBLAY, D. *et al.* Diagnosis and Treatment of Polycythemia Vera: A Review. **JAMA**, v. 333, n. 2, p. 153–160, 14 jan. 2025. DOI: 10.1001/jama.2024.20377. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39556352/>. Acesso em: 14 mar. 2025.

TERWILLIGER, T.; ABDUL-HAY, M. Acute lymphoblastic leukemia: a comprehensive review and 2017 update. **Blood Cancer J.** 7, e577, 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/bcj.2017.53>. Acesso em: 7 mar. 2025.

THE AMERICAN SOCIETY OF HEMATOLOGY. Treatment of Burkitt lymphoma in adults: clinical, pathologic and genomic feature. **Current Hematologic Malignancy Reports**, v. 16, p. 1–9, 2021. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33171490/>. Acesso em: 15 jun. 2025.

TORABI, A.; NARESH, K. N. T-cell prolymphocytic leukemia/lymphoma with TCRB::TCL1 translocation. **Blood**, v. 142, n. 1, p. 119, 2023. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37410504/>. Acesso em: 5 mar. 2025.

TORII, Y. *et al.* Uma variante única do cromossomo Filadélfia de três vias t(4;9;22) (q21;q34;q11.2) em um paciente recém-diagnosticado com leucemia mieloide crônica em fase crônica: um relato de caso e revisão da literatura. **J Med Case Reports** 15, 285 (2021). Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s13256-021-02885-4>. Acesso em: 28 de mai. 2025.

ULLAH, F. *et al.* Large Granular Lymphocytic Leukemia: Clinical Features, Molecular Pathogenesis, Diagnosis and Treatment. **Cancers**, v. 16, n. 7, p. 1307, 2024. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38610985/>. Acesso em: 3 mar. 2025.

UNTANU, R. V.; VAJPAYEE, N. May Hegglin Anomaly. **PubMed**. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK441952/>. Acesso em: 24 mar. 2025.

VAKITI, A.; PADALA, S. A.; SINGH, D. Sezary Syndrome. **PubMed**. 2022. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29763049/>. Acesso em: 12 mar. 2025.

VAKITI, A.; REYNOLDS, S. B.; ME-WAWALLA, P. Acute Myeloid Leukemia. In: StatPearls. **Treasure Island (FL): StatPearls**; 2025 Jan–. Atualizado em: 27 abr. 2024. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK507875/>. Acesso em: 12 abr. 2025.

VAKITI, A.; REYNOLDS, S. B.; ME-WAWALLA, P. Primeiro diagnóstico de leucemia mieloide aguda em paciente com COVID-19: relato de caso. **Hematology, Transfusion and Cell Therapy**, 2021. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8530671/>. Acesso em: 12 abr. 2025.

WANG, Z.-Y.; CHEN, Z. Acute promyelocytic leukemia: from highly fatal to highly curable. **Blood**, v. 111, n. 5, p. 2505–15, 2008. Disponível em: [https://ashpublications.org/blood/article/111/5/2505/109933/Acute-](https://ashpublications.org/blood/article/111/5/2505/109933/Acute-promyelocytic-leukemia-from-highly-fatal-to-highly-curable)

[promyelocytic-leukemia-from-highly-fatal-to](https://ashpublications.org/blood/article/111/5/2505/109933/Acute-promyelocytic-leukemia-from-highly-fatal-to-highly-curable). Acesso em: 7 mar. 2025.

YAMASHITA, T. *et al.* Mycosis fungoides and Sézary syndrome: clinical, histopathological and immunohistochemical review and update. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, v. 87, p. 817–830, 1 dez. 2012. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/abd/a/krPVRrmXd-NCwKvgZkQDbS9J/>. Acesso em: 12 mar. 2025.

YILMAZ, M.; KANTARJIAN, H.; RAVANDI, F. Acute promyelocytic leukemia current treatment algorithms. **Blood Cancer Journal**, v. 11, n. 6, p. 1–9, 2021. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s41408-021-00514-3> . Acesso em: 3 mar. 2025.

ZAGO, M. A.; FALCÃO, R. P; PASQUINI, R. **Tratado de Hematologia**. São Paulo: Atheneu, 2013.



CENTRO UNIVERSITÁRIO
SÃO CAMILO