

LUIZ FERNANDO LOPES *n/881*

*ESTADOS PRÉ-LEUCÊMICOS NA INFÂNCIA:
ESTUDO CLÍNICO E HEMATOLÓGICO*

Tese apresentada ao Curso de Pos-Graduação
na Faculdade de Ciências Médicas da Universidade
Estadual de Campinas - UNICAMP para obtenção
de Título de Mestre.

Disciplina de Hematologia
Departamento de Clínica Médica

Orientadora: Prof. Dra. Irene Lorand-Metze *t*

Campinas
1994

UNIDADE	BC
N.º CHAMADA:	
V.	EX
TOMBO	30/21070
PROC.	286/94
C	☐
D	☒
PREÇO	CR\$ 800,00
DATA	25/02/94
N.º CPD	

CM-00054679-6

Lopes, L. F.

Estados pré-leucêmicos na infância
estudo clínico e hematológico / Luiz Fernando Lopes.
Campinas, UNICAMP, 1994.
111 p.

1. Mielodisplasia - Síndrome. 2. Pré-leucemia - Infância
3. Leucemia mielóide crônica. 4. Leucemias - Infância

" Viemos aqui cumprir a nossa missão;
não a de juizes de nosso tempo,
a de investigadores,
a de descobridores;
ligar a natureza humana à natureza histórica.
Não estamos atrás de movimentos,
estamos atrás de descobrimentos.
Para achar água é preciso descer terra adentro,
encharcar-se no lodo,
mas há os que preferem olhar os céus,
esperar pelas chuvas."

Odwaldo Viana Filho

ESTE TRABALHO É DEDICADO

- À memória de meu inesquecível pai Manolo
pela amizade , pelo exemplo
- À minha mãe Alzira
por compreender tanta ausência

- Aos amigos Laerte, Maria Isabel, Regina,
Antonio Cesar, Mauro
aqueles que interferiram de forma objetiva
no meu percurso

- Às crianças
a minha eterna gratidão e
a minha promessa de luta

AGRADECIMENTOS ESPECIAIS

ÀQUELES QUE, DE FORMA CARINHOSA E CUIDADOSA,
ME AUXILIARAM NA REALIZAÇÃO DESTES TRABALHOS

- À PROFª DRA IRENE LORAND METZE -pela orientação, estímulo e apoio que, com incansável disposição me guiou neste período tão bom de trabalho

- Ao DR ALOIS BIANCHI, Diretor do Departamento de Pediatria do Hospital A.C.Camargo, meu mestre que firmou meus conceitos de ética, moral e dedicação aos doentes

- Aos colegas do Departamento de Pediatria do Hospital A.C.Camargo, BEATRIZ DE CAMARGO, CELIA ANTONELLI, ETHEL GORENDER, MARIA LYDIA DE ANDREA, RENATO MELARAGNO, SIDNEI EPELMAN e aos residentes RUI T. NEWENSWANDER, SYUMARA R. MARCELINO, MARÍLIA C.D' OURO pela convivência enriquecedora nestes anos

- Aos docentes, colegas pós-graduandos e residentes do Hemocentro- UNICAMP pela atenção e amizade

- Ao DR LUIZ PAULO KOWALSKI pela orientação e revisão estatística

- À Bibliotecária SUELY FRANCISCO NEVES EPIFÂNIO pela revisão das referências bibliográficas e à Sra ROSINÉIA AGUIAR CARNEIRO pelo auxílio no levantamento dos artigos

- À artista THEREZA ALBERTO DO NASCIMENTO e à Srta RUTINÉIA SOARES ARROYO pela documentação fotográfica

- À Srta CARMEM LUCIA R. ARRUDA - HEMOCENTRO, pelo aprimoramento dos gráficos através de computação gráfica

- À Srta. HIRDE CONTESINI e funcionários do SAME (Serviço de Arquivo Médico) do Hospital A.C. Camargo, em especial à AURORA, pela cessão e seleção de prontuários médicos

- À Profª SONIA SILVA BIAZIOLI pela grande amizade, e revisão do texto

SUMÁRIO

1- INTRODUÇÃO	1
2- OBJETIVOS	20
3- CASUÍSTICA E MÉTODOS	22
4- RESULTADOS	28
5- DISCUSSÃO	51
5.1 Mielodisplasia primária	54
5.2 Mielodisplasia proliferativa	66
5.3 Pancitopenia precedendo LLA	71
6- CONCLUSÃO	78
ANEXOS	81
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	84
FONTES CONSULTADAS	110

ÍNDICE DE ABREVIATURAS

LLA -	Leucemia Linfocítica Aguda
LNLA -	Leucemia Não Linfocítica Aguda
LMA -	Leucemia Mielóide Aguda
LMC -	Leucemia Mielóide Crônica
LMC Ph + -	Leucemia Mielóide Crônica, cromossomo Philadelphia positivo
LMCJ -	Leucemia Mielóide Crônica Juvenil
SMD -	Síndrome Mielodisplásica
FAB -	French, American, British
RA -	Anemia Refratária
RARS -	Anemia Refratária com sideroblasto em anel
RAEB -	Anemia Refratária com excesso de blastos
RAEB-t -	Anemia Refratária com excesso de blastos em transformação
LMMoC -	Leucemia Mielomonocítica Crônica
EBV -	Epsteins-Barr vírus
CMV -	Citomegalo vírus
Hb -	Hemoglobina
HbF -	Hemoglobina Fetal
GRAN -	Proliferação granulocítica
MEG -	Proliferação megacariocítica
LAP -	Fosfatase Alcalina Leucocitária
M.O. -	Medula Óssea
AAG -	Anemia Aplástica Grave

RESUMO

Fizemos uma avaliação retrospectiva de 18 crianças com pré-leucemia entre 320 pacientes que foram encaminhados ao Departamento de Pediatria do Hospital A.C.Camargo - São Paulo - entre janeiro de 1984 a dezembro de 1991 com diagnóstico prévio de leucemia para ser confirmado ou afastado.

Leucemia linfocítica aguda foi confirmada em 227 pacientes e leucemia não linfocítica aguda em 54. Entre os 18 pacientes que foram classificados com pré-leucemia 8 apresentavam síndrome mielodisplásica, 7 leucemia mielóide crônica (mielodisplasia proliferativa) e 3 crianças desenvolveram LLA após quadro de pancitopenia imitando anemia aplástica severa.

As síndrome mielodisplásicas foram classificadas de acordo com os critérios FAB e encontramos 5 RAEB, 2 LMMoC e 1 caso SMD secundária. Um "score" foi feito com contagem do sangue periférico e com a citologia da medula óssea. Os casos foram analisados e comparados com as LLA, LMA, LMC e as anemias aplásticas. Os dados clínicos, alargamento de fígado e baço, a sobrevida e a evolução destes pacientes foram também estudados.

Os achados morfológicos dos casos analisados com SMD foram similares aos dados referidos na literatura para os casos de adultos. Nas crianças porém sua incidência foi menor. Em nossa série com SMD os tipos RAEB foram os mais frequentes e de comportamento mais agressivo.

Alguns pacientes com pancitopenia imitando anemia aplástica desenvolveram LLA. Tal situação é diferente do quadro de SMD hipocelular encontrada entre os adultos onde a transformação é para LMA.

SUMMARY

A retrospective evaluation of 18 pre-leukemia in children was made among 320 patients that were referred to the Pediatric Department at A.C. Camargo Hospital in São Paulo - between January 84- December 91 with previously diagnostic of leukemia to be confirmed.

Lymphoblastic leukemia was confirmed in 227 patients and non lymphoblastic leukemia in 54. Among the 18 patients that were classified as pre-leukemia, 8 had myelodysplastic syndrome, 7 chronic myeloid leukemia and 3 developed ALL after pancytopenia. The MDS patients was classified according to the FAB criteria and 5 were RAEB, 1 MDS and 1 case was secondary MDS. A score was done with the peripheral blood counts and with the bone marrow slides. Were analysed and compared with the ALL, ANLL, CML and aplastic disease. The clinical manifestations, the liver and spleen enlargement, the survival and follow up was also studied.

The morphological findings among the MDS patients was similar with adults patients, as mentioned in the literature, but the incidence is lesser. The RAEB type was more frequent and more aggressive disease.

Some cases with pancytopenia simulating aplastic anemia developed ALL. This situation is different from the hypocellular MDS where the patients in these cases developed AML later.

INTRODUÇÃO

O termo pré-leucemia foi introduzido por Block et al(1953)¹⁵ para descrever um grupo de pacientes com desordens hematológicas de cronicidade variável e pouco definidas que evoluíam para leucemias agudas. O problema estava em reconhecer o tempo de latência e o quanto estas desordens realmente eram preditivas para o desenvolvimento futuro da leucemia.

No final dos anos 50, atenção foi dada para as leucemias que eram diagnosticadas como leucemias mielóides agudas devido à proliferação de blastos na medula óssea e que não evoluíam rapidamente (a essa condição se chamou "smoldering leukemia" ou "leucemia oligoblástica")⁷⁹.

Na mesma época Dameshek & Baldini (1958)²⁷descreviam sinais comuns (alterações morfológicas) entre as diferentes manifestações iniciais de leucemia (desde medula com porcentagem baixa de blastos até leucemias mielóides fulminantes), descrevendo que a medula óssea no momento do diagnóstico mostrava variações biológicas da mesma doença. Começou-se a reconhecer também as mesmas alterações morfológicas em formas intermediárias de anemia refratária, (por exemplo na eritroanemia aguda de Di Guglielmo), e passou-se a chamar de síndrome de Di Guglielmo às situações onde eram reconhecidas tais alterações morfológicas²⁷. Este termo não foi bem aceito porque na mesma época estava sendo descrito um subgrupo de

anemias refratárias com curso crônico, nas quais os eritroblastos apresentavam atipias, aumento do depósito de ferro e numerosos elementos que, quando realizada a reação de Perls, mostravam grânulos corados dispostos em anel em torno do núcleo. A este subgrupo de anemias refratárias deu-se o nome de anemia sideroblástica idiopática adquirida (AISA)⁴⁵.

Os primeiros relatos de casos AISA descreviam pacientes que faleciam por evoluírem para leucemias agudas. Hoje sabemos que pacientes deste subgrupo evoluem não somente para LNLA mas também para leucemias mistas, linfoblásticas e não linfoblásticas, sugerindo uma alteração genética na célula pluripotencial primitiva mesmo quando exprimiam alterações iniciais precoces na linhagem eritróide⁴⁶.

No início dos anos 70, Linman et al, a partir da observação de pacientes com leucemia mielomonocítica crônica, descreviam o termo pré-leucemia por encontrar pacientes com anemia que não tinham evidência de deficiência nutricional e que se apresentavam refratárias ao tratamento com ferro. A medula óssea mostrava menos que 5% de blastos e a chave para definição de pré leucemia foi a presença de alterações displásicas nos megacariócitos e/ou granulócitos e/ou eritroblastos^{64,65}.

Também no início dos anos 70 Dreyfus et al descreviam a anemia refratária com excesso de mieloblastos como uma condição em que era compatível viver vários anos sem, necessariamente, evoluir para leucemia aguda e enfatizavam o achado de anormalidades nas linhagens hematopoiéticas^{32,33}.

Na década de 70 o tratamento para leucemia mielóide aguda tornava-se mais tóxico e mais agressivo e, portanto, tornava-se importante definir melhor o diagnóstico de leucemia aguda e seu diagnóstico diferencial com a anemia refratária com excesso de blastos (RAEB), Leucemia Mielóide Aguda (M2) com RAEB, Leucemia Mielomonocítica Crônica (LMMoC) com LMA (M2), LMMoC com Leucemia Mielóide Crônica.

Até 1982 várias terminologias foram usadas como tentativa de agrupamento desse heterogêneo conjunto de desordens medulares (na maioria delas como estados pré-leucêmicos - QUADRO 1), e então o grupo FAB (The French-American-British co-operative group) em 1982⁹, baseado em informações laboratoriais mais específicas e detalhadas, reconhecia o termo Síndrome Mielodisplásica (SMD) para definir este conjunto heterogêneo de situações, tais como, RA (Anemia Refratária), RARS (Anemia Refratária com Sideroblastos em Anel), RAEB (Anemia Refratária com Excesso de Blastos), RAEB-t (Anemia Refratária com Excesso de Blastos em Transformação) e

LMMoC (Leucemia Mielomonocítica Crônica). Os critérios diagnósticos para cada tipo estão descritos no QUADRO 2.

QUADRO 1

CRONOLOGIA E TERMINOLOGIA DAS SÍNDROMES MIELODISPLÁSICAS

TERMO	ANO	AUTOR

Anemia Refratária	1938	Rhoads e Barker (81)
Anemia Pré-leucêmica	1949	Hamilton-Peterson (42)
Pré-leucemia	1953	Block e cols (15)
Anemia Refratária com Sideroblasto em anel	1956	Bjorkman (13)
Anemia Refratária Normoblástica	1959	Dacie e col (26)
Leucemia Aguda Latente	1963	Rheingold e cols (79)
Mielose Eritremica Crônica	1969	Dameshek (28)
Síndrome Pré-leucêmica	1973	Saarni & Linman (84)
Leucemia Mielomonocítica Subaguda	1974	Sexauer e cols (90)
Leucemia Mielomonocítica Crônica	1974	Miescher & Farquet(71)
Leucemia Mielóide Aguda Hipoplásica	1975	Beard e cols (7)
Anemia Refratária com Excesso de Blastos	1976	Dreyfus (31)
Displasia Hematopoiética	1978	Linman e Bagby (63)
Leucemia Mielóide Sub-aguda	1979	Cohen e cols (23)
Síndrome Dismielopoiética	1980	Streuli e cols (95)
Síndrome Mielodisplásica	1982	Bennett e cols (9)

QUADRO 2

CLASSIFICAÇÃO FAB PARA OS SUBTIPOS DE
SÍNDROME MIELODISPLÁSICA

TIPO	SANGUE PERIFÉRICO	MEDULA OSSEA
RA an. refratária	< 1% blastos, reticulocitopenia, macrocitose ou normocrômica, normocítica	Usualmente hipoplasia eritroide com disritropoiese, < 5% blastos
RARS an.ref.com sideroblasto em anel	< 1% blastos, dismorfismo em morfologia de células vermelhas	Igual RA, porém sideroblasto tipo III > ou = 15% precursor eritróide
RAEB an.ref.com excesso de blastos	< 5% de blastos, citopenia em 2 ou 3 linhagem celular	5-20% blastos, 2 ou 3 linhagens mostrando dismorfismo
RAEB-t an.ref.com excesso de blastos em transformação	5-29% de blastos, com bastonetes de Auer presentes	20-30% blastos bastonete Auer demais alterações = RAEB
LMHoC leuc mielomonocítica crônica	< 5% blastos, > 1 x 10 ⁹ /l monocitos	1-20% blastos, monocitose

Estes subtipos foram agrupados de forma arbitrária de acordo com uma construção quantitativa de achados. Tais critérios inicialmente foram feitos a partir da porcentagem de blastos da medula óssea. A delimitação entre RAEB e LMA foi difícil (RAEB - de 5% a 20% de blastos na medula e LMA com mais de 30% de blastos na medula). Entre o grupo com menos que 5% de blastos, o critério de 20% de eritroblastos na medula óssea com sideroblastos em anel foi reduzido (nos casos AISA) para 15% e chamados de RARS-Anemia Refratária Sideroblástica.

Apesar da natureza arbitrária dos subgrupos, estes têm valores e significados prognósticos. Por exemplo, a sobrevida é mais longa nos casos de RARS, intermediária nos de RAEB e curta nos RAEB-t. Em todos os grupos, principalmente nos casos de RAEB-t, a frequência de óbitos pelas complicações da insuficiência medular, isto é, infecções e hemorragias por citopenia, é maior do que a porcentagem de óbito por LMA. Os grupos RARS/RA têm interesse particular porque podem identificar subgrupos que se caracterizam por um lado por uma doença com longa duração e pouco risco de progressão para citopenias ou LMA e, por outro, lado pelo menor risco de progredir para RAEB, LMMoC, RAEB-t ou LMA⁹.

Linman & Bagby (1978)⁶³ descreviam as pré-leucemias como situações que precediam as leucemias mielóides do adulto em 3-20% destes casos. Blank & Lange (1981)¹⁴, no Children's Hospital da Philadelphia, observaram casos de pré-leucemia na infância e, desta forma, discordavam do termo "pré-leucemia" como sendo condição restrita aos adultos (apesar do primeiro paciente descrito com eritroleucemia por Di Guglielmo ter apenas 12 anos de idade e ser a eritroleucemia um estado pré-leucêmico)¹⁴. Estes autores de Philadelphia descreveram 6 casos de crianças que apresentavam alterações morfológicas semelhantes às dos adultos e propunham o emprego do termo pré-leucemia também às crianças, mostrando que no período de 1975 a 1979 2,9% entre as leucemias agudas estudadas tinham sido precedidas de uma síndrome mielodisplásica. Por outro lado 6 entre 37 crianças com leucemias não-linfocíticas agudas foram precedidas de citopenias variadas. Esta frequência é semelhante à encontrada em pacientes adultos⁶³. Estes autores fizeram menção de que o termo já havia sido empregado anteriormente por Toledano em 1977⁹⁸ para citar 1 caso de um menino de 16 anos com SMD que evoluiu para leucemia linfocítica aguda após 7 meses de anemia e neutropenia. Blank & Lange(1981)¹⁴ referiram-se à pré-leucemia como um estado pre LNLA e os 6 casos citados no trabalho foram estudados retrospectivamente a partir de 37 crianças com LNLA; dos 6 casos estudados, em

apenas 3 o diagnóstico de pré-leucemia foi feito rapidamente após a admissão e nos outros 3 casos o diagnóstico foi feito retrospectivamente após o desenvolvimento da leucemia. Os dados usados para sugerir o emprego do diagnóstico de pré leucemia foram:

- 1- persistência de blastos no sangue periférico,
- 2- anormalidades cromossômicas, 3- anemias, 4- citopenias,
- 5- megaloblastose progressiva não responsiva a ácido fólico e B12, 6- diseritropoiese, e 7- megacariócitos gigantes ou micromegacariócitos. Os autores também citaram a associação de pré-leucemia com: síndrome de Down, ataxia teleangectásica, anemia aplástica, agranulocitose congênita, leucemia mielóide crônica, hemoglobinúria paroxística noturna, policitemia vera, etc¹⁴.

Usavam como sinonímia para pré-leucemia os seguintes termos: leucemia mielóide sub-aguda, leucemia oligoblástica, leucemia latente, anemia refratária com excesso de blastos, displasia hematopoiética e eritroleucemia¹⁴.

A partir desta época, até o presente momento se tem tentado conhecer cada vez mais as semelhanças e diferenças entre as SMD encontradas nos adultos e na infância. O número de casos publicados e a frequência encontrada é muito baixa. No QUADRO 3 há uma relação dos casos publicados de mielodisplasia em crianças a partir de 1984 e, em 17 publicações, somente 6 autores relatam mais que

10 casos encontrados em períodos de análise bastante grande, o que confirma a raridade das SMD na infância. A maioria dos autores publica de 1 a 5 casos.

QUADRO 3

SÍNDROME MIELODISPLÁSICA NA INFÂNCIA
REFERÊNCIAS, AUTOR, ANO DA PUBLICAÇÃO, Nº CASOS

Ref	Autor	ano	n	M/F	RA	RAEB	RAEB-t	LMNoC

(20)	Castro-Malaspina-1984		38	22/16	0	0	0	38
(102)	Van Wering	-1985	3	1/2	0	0	2	1
(105)	Wegelius*	-1986	**26	18/6	0	26	0	0
(2)	Appelbaum	-1987	5	2/3	3	2	0	0
(25)	Creutzig	-1987	21	12/9	0	4	16	1
(8)	Belanger	-1988	2	1/1	0	2	0	0
(86)	Sanders	-1988	14	12/2	0	0	0	14
(51)	Inaba	-1988	2	2/0	0	1	1	0
(12)	Berndt	-1988	1	0/1	0	0	1	0
(68)	Lu	-1988	1	1/0	0	0	1	0
(97)	Tanizawa	-1989	1	1/0	0	0	1	0
(41)	Guinan	-1989	5	4/1	2	1	2	0
(103)	Van't Veer-Korthof	1989	9	5/4	5	4	0	0
(6)	Baranger	-1990	2	1/1	0	2	0	0
(16)	Brandwein	-1990	14	7/7	3	4	0	7
(99)	Tancer	-1992	33	20/13	7	13	9	4
(44)	Hasle	-1992	9	4/5	5	3	0	1

* casos de revisão

** 2 casos não reportados

Quanto ao tipo FAB nas SMD, Creutzig et al (1987)²⁵ mostraram em trabalho publicado com 21 crianças com SMD que os subtipos encontrados na infância foram os mais agressivos (RAEB, RAEB-t, LMMoC). Estas condições quando ocorrem em adultos são caracterizadas por sobrevida bastante curta (5-8 meses) e com evolução rápida para leucemia além de incidência alta de infecções e hemorragias³⁶. Na série de crianças tratadas por Creutzig a sobrevida foi mais longa (20 meses) porem após 3-5 anos a sobrevida não ultrapassou 9% ²⁵.

Pierre et al(1989)⁷⁶ mostraram em pacientes adultos diferença estatisticamente significante de sobrevida entre os subtipos encontrados. A melhor sobrevida (média de 6 anos) foi para os pacientes com RARS e a pior (média de 1 ano) para os pacientes com RAEB-t. A sobrevida para pacientes com RAEB e LMMoC foi semelhante (média de 2 anos).

Sistemas numéricos de "score" foram descritos para a avaliação prognóstica. O "score" de Bournemouth é usado para indicar a severidade das citopenias⁷³ e o "score" FAB" é usado para quantificar os graus diferentes de displasias citológicas nas séries granulocíticas e megacariocíticas¹⁰⁴. Ambos os sistemas estabelecem valores prognósticos, sendo que o "score" de Bournemouth dá 1

ponto para cada um dos seguintes achados: Hemoglobina < 10 g/dl, neutrofilias com contagem de leucócitos menores que $2.5 \times 10^9/l$, plaquetopenia menor 88 que $100 \times 10^9/l$, blastos na medula óssea em porcentagem igual ou maior que 5% com total de máximo 4 pontos. Os grupos prognósticos foram constituídos: A (0 ou 1), B (2 ou 3) C (4). Mufti et al (1985)⁷³ estudaram um grupo de 141 pacientes com utilização deste sistema de "score" e observaram que a média de sobrevida foi de 62 meses entre os pacientes do grupo A, 22 para grupo B, e 8,5 meses para grupo C. O "score" FAB foi usado por Varela et al (1985)¹⁰⁴ de forma semelhante e aplicado em uma série de 56 pacientes, nos quais se observou que a presença de disgranulopoiese e dismegacariopoiese estava associada à maior possibilidade de transformação para LLA.

Anormalidades citogenéticas podem ser fatores prognósticos importantes nas SMD. A detecção de cariótipo anormal em células da medula define o diagnóstico de uma alteração clonal neoplásica nos casos em que há dúvidas de diagnóstico e onde se tem o diagnóstico diferencial entre citopenias causadas por toxicidade induzida por drogas ou por deficiências nutricionais^{3,53,101,107}. Metade dos pacientes com SMD tem anormalidades de cariótipo: mais comumente deleção do braço longo do cromossomo 5 (del 5q), monossomia do 7 (-7) ou deleção do 7 (del 7q), trissomia do 8 (+8) e deleção do 8 (del 8q).

Anderson & Bagby (1982)¹ mostraram que a anormalidade cromossômica "per si" não predispõe à rápida evolução para leucemia aguda nos pacientes com síndrome mielodisplásica. Somente estão em risco aqueles pacientes com anormalidades cromossômicas complexas. Horiike et al (1988)⁵⁰ encontraram 60% de transformação leucêmica em pacientes que apresentavam anormalidade de cariótipo e 50% para os pacientes sem anormalidades de cariótipo.

Enquanto Blank & Lange (1981)¹⁴ descreviam a pré-leucemia como um estado pre LNLA com conceitos semelhantes ao que era empregado para pré-leucemia de adultos, no mesmo ano Sills & Stockman (1981)⁹³ do Children's Hospital de Buffalo publicavam 2 casos e faziam revisão de literatura encontrando mais 13 outros casos de crianças que apresentavam pancitopenia e achados semelhantes à anemia aplástica no aspirado de medula óssea e que acabariam evoluindo para LLA^{70,80,91}. Estes autores concluíram que as anemias hipoplásicas com resolução espontânea podiam representar um estado pré leucêmico (pre LLA). Dos 15 casos descritos, 6 apresentaram anemia aplástica inicial que responderam rapidamente a corticóides evoluindo para a normalização dos valores hematológicos. Após 4 a 7 semanas desenvolveram pancitopenia com blastos na medula óssea (LLA). Todos os casos apresentaram hipoplasia de série

mielóide e megacariocítica (a maioria mostrava hipoplasia eritroide ou hiperplasia com reticulocitose associada). Algumas vezes o diagnóstico de LLA é bastante difícil porque a porcentagem de linfoblastos detectados no sangue periférico e M.O. é muito baixa. Nesses casos os pacientes apresentam inicialmente pancitopenia e o mielograma é hipocelular sugerindo anemia aplástica, retardando o diagnóstico de LLA por semanas ou meses. Homans et al (1989)⁴⁸ descreveram um caso e referiram levantamento na literatura de aproximadamente 40 casos encontrados de LLA na infância com fase pré-leucêmica semelhante a aplasia de medula.

Estes autores reuniram diversas hipóteses publicadas na literatura para explicar tal fenômeno : a) existência de desordem clonal, portanto um estado pré-leucêmico verdadeiro^{4,56,85}, b) a coexistência de infecções (bacterianas ou virais)^{29,34} c) presença de corticóide endógeno aumentado em quantidade suficiente para eliminar temporariamente os blastos existentes²⁹, d) exposição de toxinas endógenas⁷⁷ e e) presença de células leucêmicas que produzem substância com propriedade inibitória intrínseca levando a quadro clínico semelhante a aplasia adquirida⁴⁸.

Em adultos 5 a 10% dos casos de aplasia desenvolvem leucemia e sabe-se que na criança esta incidência é também baixa^{5,72,75}. Bernard & Schaison (1980)¹¹ reportaram um estudo com 2.000 crianças portadoras de leucemias agudas e 200

crianças com anemia aplástica. Foram encontradas neste trabalho 13 crianças com aplasia que desenvolveram leucemias (6,5% das aplasias). Ao diagnóstico podemos encontrar desde citopenia de uma das 3 séries até pancitopenia, porém todos os casos que iniciaram com citopenia de uma das séries evoluíram para pancitopenia sendo a medula óssea sempre hipocelular^{11,30,91}.

Desta forma o termo "pré-leucemia" na infância tem sido usado por diferentes autores para definir situações de anormalidades hematológicas diversas precedendo uma leucemia aguda. Tem sido descritos quadros de síndrome mielodisplásica semelhantes aos adultos conforme classificação FAB e que podem evoluir para LNLA. É descrito também com frequência bastante baixa quadros semelhantes à anemia aplástica grave (AAG) que evoluem para LLA e quadros de AAG verdadeira que podem evoluir para LNLA. Estes quadros de pancitopenia correspondendo a AAG verdadeira ou quadros que imitam a AAG podem também ter diagnóstico diferencial com as SMD hipoplásicas^{9,14,83,89,93,98}.

Finalmente, recentemente se tem verificado e descrito por outros autores que os casos que eram chamados de leucemia mielóide crônica tipo juvenil são na realidade quadros semelhantes à LMMoC descritos como SMD no adulto^{43,60,99}.

Saarinem & Wegelius (1984)⁸³ descreveram os estados pré-leucêmicos na infância e observaram diferenças clínicas e laboratoriais associados às pré-LLA ou pré-LNLA. Mostraram, por exemplo, que hipoplasia de medula óssea era achado pré-LLA, a megacariopoiese ineficaz à pré-LNLA, anormalidades morfológicas das 3 séries pré-LNLA, anormalidades cariotípicas eram mais encontradas em pré-LNLA, idade (pré-LNLA mais frequentemente em crianças até 6 anos e pré-LLA em todas as idades), sexo masculino mais comum em pré-LNLA⁸³.

Conforme uma estimativa de Linman & Bagby (1978)⁶³, 10-20% das LMA nos adultos são precedidas de uma fase mielodisplásica e este número é aproximadamente 15/1.000.000 adultos /ano nos EUA. Na criança, segundo Blank & Lange (1981)¹⁴, a relação entre SMD como pré-leucemia precedendo leucemia não-linfocítica aguda é 5 a 10% das LNLA, e o CCSG (Children Cancer Study Group) mostrou que aproximadamente 10% entre as leucemias não linfocíticas agudas são precedidas de uma síndrome mielodisplásica¹⁰⁶. Wegelius (1986)¹⁰⁵ reforçou que duas situações são significativas e mais frequentes para predispor à SMD nas crianças: a monossomia do cromossomo 7 e as LMC tipo juvenil. Há também associação de SMD com evolução para LNLA em crianças com síndromes constitucionais incluindo: neuro-fibromatose, síndrome de

Bloom, anemia Fanconi, síndrome Down e síndrome Kostmann^{17,55,57,108}.

Outra situação que podemos chamar de pré-leucemia é aquela encontrada em pacientes que desenvolvem leucemias secundárias após uso de agentes quimioterápicos ou após exposição à radiação. Os pacientes expostos a esses agentes desenvolvem síndrome mielodisplásica secundária e que posteriormente evoluem para leucemia aguda. Muitos destes pacientes (mas não todos) apresentam mudanças histológicas medulares após a terapia citotóxica. Vários são os fatores que contribuem para que haja danos na medula associados sempre à susceptibilidade individual desses pacientes. Alguns fatores são: o tipo, a duração e a intensidade da quimioterapia ou radioterapia, sua sequência e combinações e a idade no momento do tratamento³⁷. Até o desenvolvimento da SMD ou leucemia existem várias etapas que são: 1- mudanças precoces com completa recuperação, 2- alterações precoces após a terapia sem recuperação completa, 3- síndrome mielodisplásica, 4- leucemia. Alguns pacientes mesmo apresentando intensas citopenias e mudanças acentuadas na medula óssea mostram recuperação do sangue periférico com aparente recuperação também da medula. Estudos mostram que os danos provocados pela quimio e radioterapia ocorrem de forma independente no estroma e no compartimento hematopoiético da medula óssea, indicando diferenças

significativas de respostas^{52,74,82,87}. Entretanto nenhum estudo até o momento mostra a correlação entre as reações precoces da medula frente à terapia citotóxica e o aparecimento da leucemia tardia.

Hann (1992)⁴³ publica um trabalho sobre mielodisplasia em crianças e propõe uma classificação de mielodisplasia para a infância, sendo esta dividida em mielodisplasia primária, proliferativa e secundária (QUADRO 4). A mielodisplasia primária compreende as SMD descritas pela FAB em 1982 acrescida de monossomia do cromossomo 7 e LMC juvenil (LMMoC). As mielodisplasias proliferativas seriam todos os casos de síndrome de Down com reação leucemóide, mielodisplasia com eosinofilia, LMC Philadelphia positiva, LMC atípica, mielodisplasia familiar, trombocitemia essencial e policitemia rubra vera. Nas mielodisplasias secundárias entram em análise os casos de mielodisplasia familiar e os casos de SMD secundárias à terapia com agentes mielotóxicos.

QUADRO 4**CLASSIFICAÇÃO DAS MIELODISPLASIAS NA INFÂNCIA SEGUNDO HANN****MIELODISPLASIA PRIMÁRIA:**

LEUCEMIA MIELOÍDE CRÔNICA JUVENIL
SÍNDROME INFANTIL DA MONOSSOMIA DO 7
ANEMIA REFRATÁRIA
ANEMIA REFRATÁRIA COM EXCESSO DE BLASTOS
ANEMIA REFRATÁRIA COM EXCESSO DE BLASTOS EM TRANSFORMAÇÃO

MIELODISPLASIA PROLIFERATIVA

REAÇÃO LEUCEMÓIDE NA SÍNDROME DE DOWN
MIELODISPLASIA COM EOSINOFILIA
LEUCEMIA MIELOÍDE CRÔNICA PHILADELPHIA POSITIVA (Ph+)
LEUCEMIA MIELOÍDE CRÔNICA ATÍPICA
MIELODISPLASIA FAMILIAL
TROMBOCITEMIA ESSENCIAL
POLICITEMIA RUBRA VERA

MIELODISPLASIA SECUNDÁRIA

FAMILIAL
INDUZIDA POR TERAPIA MIELOTÓXICA

OBJETIVOS

Fizemos um levantamento retrospectivo no Departamento de Pediatria do Hospital A.C.Camargo, São Paulo, no período de janeiro de 1984 a dezembro de 1991, dos casos enviados com suspeita diagnóstica de leucemia. O levantamento tinha como objetivos:

1- Verificar a frequência relativa entre leucemia linfocítica aguda (LLA), leucemia não-linfocítica aguda (LNLA), anemia aplástica grave (AAG), síndrome mielodisplásica propriamente dita (SMD), síndrome mieloproliferativa (SMP) e excluir os casos em que estas hipóteses não foram confirmadas.

2- Entre os casos levantados, analisar as características clínicas e hematológicas das SMD e SMP.

3- Analisar as características clínicas, hematológicas e evolutivas dos casos de pancitopenia "imitando" anemia aplástica observando especialmente a sua evolução para leucemias agudas.

CASUISTICA E MÉTODOS

Analizamos retrospectivamente neste estudo 320 crianças menores de 15 anos que foram encaminhadas ao Departamento de Pediatria do Hospital A.C.Camargo, São Paulo-S.P., no período de Janeiro de 1984 a Dezembro de 1991 (8 anos) com alterações hematológicas (citopenias, etc) ou alterações clínicas que levaram a suspeitar de leucemia.

O levantamento dos dados de interesse do estudo foi realizado através da ficha individual padronizada e criada especialmente para esta finalidade (ANEXO 1).

Os pacientes foram analisados quanto ao sexo (a= masculino, b= feminino). A idade foi estabelecida em relação à data de admissão no hospital e a data de nascimento.

Os dados clínicos foram analisados como variáveis independentes sendo elas a queixa principal, a presença de linfonodomegalia (descritos no exame físico pelo médico à admissão), a presença de hepato e esplenomegalia (em cm).

Foram incluídos os hemogramas colhidos antes da admissão no hospital e no momento da chegada. Avaliamos a taxa de hemoglobina, número absoluto e contagem diferencial de leucócitos e plaquetas. Por ser um estudo retrospectivo não foi possível a análise comparativa entre os valores encontrados nos hemogramas colhidos antes e no dia da admissão. No momento da chegada no hospital foram

analisados: hemoglobina, leucócitos, plaquetas, porcentagem e número absoluto de blastos no sangue periférico e porcentagem e número absoluto de monócitos.

Os mielogramas colhidos na admissão foram analisados pelo hematologista responsável do laboratório clínico na ocasião do diagnóstico (quando da entrada do paciente no hospital) e na ocasião do preenchimento da ficha em estudo foram revistos por dois observadores de modo independente. Foram estudados como variáveis : a celularidade global, a relação G:E, a celularidade em cada uma das 3 séries (granulocítica, eritroblástica e megacariocítica) e foram subclassificadas em 4 subgrupos: 1= raros elementos, 2= hipocelularidade, 3= normocelular, 4= hipercelular. Os blastos encontrados na medula óssea foram analisados também quanto a sua positividade à reação Peroxidase e PAS e em alguns casos as demais avaliações citoquímicas necessárias para permitir a conclusão diagnóstica .

O cariótipo quando realizado foi subdividido em normal, Cromossomo Philadelphia positivo (Ph+), monossomia C e outras anormalidades cromossômicas. A pesquisa de Hemoglobina Fetal quando realizada foi descrita como normal ou aumentada e a Fosfatase Alcalina Leucocitária como normal, aumentada ou diminuída. Achados de síndrome congênita, exposição a drogas e antecedentes de neoplasia na família foram também pesquisados retrospectivamente

através dos dados referidos nos prontuários.

As crianças nas quais o diagnóstico de leucemia pôde ser afastado foram reencaminhadas pelo departamento de pediatria aos serviços de origem ou a serviços especializados. Aquelas com diagnóstico confirmado de leucemia seguiram tratamento no próprio departamento de pediatria do Hospital A.C. Camargo. Os critérios de diagnóstico para leucemia aguda foram baseados na presença de um número superior a 30% ou mais de blastos na medula óssea sendo que os critérios para a diferenciação entre leucemia linfocítica e não linfocítica foram os mesmos definidos pela FAB quanto ao padrão morfológico e citoquímico.

Na ocasião deste estudo todos os pacientes tiveram seu diagnóstico revisto. Em alguns casos, após a análise clínico-laboratorial, o diagnóstico foi modificado pelos observadores que utilizaram os atuais critérios diagnósticos de síndrome mielodisplásica, leucemia, etc. Desta forma todos os pacientes foram agrupados com diagnóstico de: 1-anemia, 2-aplasia, 3-aplasia com evolução para leucemia, 4- leucemia linfocítica aguda, 5-leucemia não-linfocítica aguda, 6-leucemia mielóide crônica, 7- síndrome mielodisplásica e 8-infecções com anormalidades hematológicas.

Para os casos diagnosticados como síndrome mielodisplásica aplicamos o "score" de Bournemouth⁷³ utilizando os resultados colhidos do hemograma obtidos do sangue periférico. Com material obtido da medula óssea aplicamos o "score" utilizado por Creutzi et al²⁵. Também o "score" FAB¹⁰⁴ foi aplicado para quantificar os diferentes graus de displasias encontrados nas séries granulocítica, eritroblastica e megacariocítica da medula óssea.

O "score" de Bournemouth estabelece 1 ponto quando hemoglobina < 10 g%, 1 ponto para leucócitos < $2.5 \times 10^9/l$, 1 ponto para plaquetas < $100 \times 10^9/l$ e 1 ponto para presença de blastos na medula óssea (> ou = 5%). O "score" aplicado por Creutzig et al estabelece de 0 a 3 pontos para cada série (eritro, mega e granulocítica) sendo 0 pontos quando não houver displasia, 1 ponto para displasia leve, 2 pontos para displasia moderada e 3 pontos para displasia acentuada.

Os casos considerados de interesse para o estudo das pré leucemias e que haviam sido encaminhados anteriormente à origem foram convocados ao hospital para reavaliação clínico-laboratorial; no caso de não responderem à convocação foram contactados os serviços aos quais os pacientes haviam sido encaminhados com a finalidade de obter informações sobre a evolução clínica e laboratorial destes pacientes.

Para registro e arquivo das informações coletadas, bem como para o posterior processamento estatístico, criou-se um banco de dados específicos, utilizando-se o programa para microcomputadores denominado D Base III plus (ASHTON-TATE,1986), compatível com a linha IBM-PC-XT

As análises estatísticas utilizadas foram baseadas no teste de Fisher onde foi feita uma avaliação da possível dependência entre variáveis em cada tabela de contingência. Para variáveis com múltiplas categorias, os dados foram analisados como em tabelas 2 X 2, com valores bicaudais de P. O nível de significância escolhido para as inferências estatísticas foi de 5%.

RESULTADOS

No período de janeiro de 1984 a dezembro de 1991, 320 crianças foram admitidas no Departamento de Pediatria do Hospital A.C.Camargo, São Paulo, S.P., apresentando citopenias ou outras alterações hematológicas ou manifestações clínicas diversas que fizeram suspeitar de leucemia.

Após revisão dos dados clínicos e laboratoriais, o diagnóstico de leucemia foi confirmado ou afastado resultando como diagnóstico definitivo : 1- Anemia de várias etiologias -14 casos (4.4%), 2- Aplasia com evolução para LLA - 3 casos (0.9%), 3- Aplasia sem evolução para LLA - 4 casos (1.3%), 4- LLA - 227 casos (70.9%), 5- LMA - 54 casos (16.9%), 6- LMC - 7 casos (2.2%), 7- SMD - 8 casos (2.5%), 8- Infecções com alterações hematológicas - 3 casos (0.9%).

Agrupamos para finalidade de análise os 320 casos em 6 subgrupos: (1) Aplasia - 7 casos, (2) LLA - 227 casos, (3) LMA - 54 casos, (4) LMC - 7 casos, (5) SMD - 8 casos, (6) outros - 17 casos (anemias e infecções).

A principal queixa foi interrogada na ocasião da admissão e os resultados encontrados podem ser vistos na Tabela I

TABELA I - Principal queixa na ocasião da admissão

	APLASIA (n=7)	LLA (n=227)	LMA (n=54)	LMC (n=7)	SMD (n=8)	OUTROS (n=17)
ANEMIA	2	73	15	-	2	8
DOR ARTICULAR	-	40	3	2	-	1
SANGRAMENTO	3	31	10	1	0	0
INFECÇÃO	1	31	15	2	3	5
GANGLIO	1	35	4	-	-	-
OUTROS	-	17	7	2	3	3

Quando analisamos separadamente a principal queixa por agrupamentos encontramos em relação à análise estatística os resultados descritos na Tabela II

TABELA II - Análise estatística dos dados da queixa principal

Anemia		
Aplasia X LLA	p=	0.60
Aplasia X SMD	p=	0.66
SMD X LMA	p=	0.61
Sangramento		
Aplasia X LLA	p=	0.06
Aplasia X SMD	p=	0.07
SMD X LMA	p=	0.22
Infecção		
Aplasia X LLA	p=	0.64
Aplasia X SMD	p=	0.33
SMD X LMA	p=	0.42

Anemia como a principal queixa não foi significativamente mais frequente em nenhum dos grupos avaliados assim como dor articular, infecção, adenomegalias ou outras queixas mais raras. Somente sangramento foi mais frequente com significância limitrofe nos pacientes com aplasia quando comparados com os demais grupos. Ao analisarmos aplasia com LLA, encontramos $p=0.06$ e aplasia com o grupo de SMD $p=0.07$.

A avaliação quanto ao **Sexo** encontra-se na Tabela III

TABELA III - Distribuição quanto ao sexo

	Aplasia	LLA	LMA	LMC	SMD	Outros
MASC	4	122	33	2	5	11
FEMIN	3	105	21	5	3	6

Ao exame físico foram investigados os itens: **Linfonodomegalia**, presentes e ausentes, **Baço** e **Fígado**, palpáveis até o rebordo costal (chamamos de negativo), palpáveis até 5cm e palpáveis > 5cm. Estes dados podem ser vistos na Tabela IV

TABELA IV - Dados clínicos quanto ao comprometimento de linfonodos, baço e fígado

		Aplasia	LLA	LMA	LMC	SMD	Outros
LINFONODO	SIM	-	74	14	-	1	-
	NAO	7	153	40	7	7	17
BAÇO	NEGATIVO	6	83	29	-	3	12
	ATÉ 5 cm	1	77	17	2	1	3
	MAIOR 5 cm	-	67	8	5	4	2
FÍGADO	NEGATIVO	3	53	26	-	4	10
	ATÉ 5 cm	4	114	20	7	3	6
	MAIOR 5 cm	-	60	8	-	1	1

A análise estatística dos resultados encontrados em relação aos dados clínicos quanto ao fígado e baço encontram-se na Tabela V

TABELA V - Análise estatística quando fígado e baço > 5 cm

Fígado > 5 cm	Aplasia X LLA	p=0.12
	SMD X LMA	p=0.67
Baço > 5 cm	Aplasia X LLA	p=0.09
	SMD X LMA	p=0.03

A ausência dos linfonodos aumentados ao exame físico deve ser considerada como um dado importante entre os pacientes com aplasia . Quanto à esplenomegalia, 4 de 8 pacientes cm SMD tinham baço 5 cm abaixo do rebordo costal e foi significativamente mais frequente que nos pacientes com LMA. Entre os pacientes com aplasia nenhum caso foi encontrado com baço maior que 5 cm, o que também deve ser considerado um dado importante.

Na avaliação feita dos valores encontrados nos hemogramas colhidos dos pacientes no hospital A.C.Camargo no momento da admissão observamos os dados descritos na Tabela VI

TABELA VI - Contagem de Leucócitos na admissão
Leucócitos (celulas X $10^9/l$)

	Aplasia	LLA	LMA	LNC	SMD	outros
< 5	7	46	7	-	2	4
>5 < 10	0	44	7	-	1	3
> 10 < 50	0	69	20	1	4	9
> 50 < 100	0	26	10	2	0	0
> 100	0	35	10	4	1	1
Ignorado	0	7	0	0	0	0

Os resultados estatísticos dos dados analisados separadamente quando foram observados os casos com contagem de Leucocitos $< 5 \times 10^9/l$:

TABELA VII - Análise estatística quando leucócitos $< 5 \times 10^9/l$

Aplasia X LLA	p= 0.00002
Aplasia X SMD	p= 0.005
SMD X LMA	p= 0.32

A leucopenia foi encontrada entre os pacientes com aplasia e SMD, e foi mais frequente que nos pacientes com LLA onde também ocorreram 46 casos de leucopenia.

A contagem de Monócitos no sangue periférico do hemograma na admissão pode ser visto na Tabela VIII

TABELA VIII - Contagem de Monócito na admissão
monócitos (celulas X $10^9/l$)

	Aplasia	LLA	LMA	LMC	SMD	outros
0	5	76	8	0	0	1
até 1	2	118	25	2	3	13
1 - 5	0	18	11	1	3	3
5 - 300	0	7	9	4	2	0
ignorado	0	8	1	0	0	0

Os resultados estatísticos quando a variável foi a contagem de **monócitos** no sangue periférico superior a $1 \times 10^9/l$ são referidos na Tabela IX

TABELA IX - Análise estatística com monócitos $> 1 \times 10^9/l$

Aplasia X LLA	p= 0.33
Aplasia X SMD	p= 0.018
Aplasia X LMC	p= 0.010
LMC X SMD	p= 0.57
LMC X LMA	p= 0.30

A monocitose, característica necessária ao diagnóstico de SMD-LMMoC, foi também encontrada em 9 casos de LMA (com componente monocitário), e em 4/7 casos de LMC.

Os resultados da contagem de **plaquetas** do sangue periférico no momento da admissão encontram-se na Tabela X

TABELA X - Contagem de plaquetas encontrados à admissão
Plaquetas (celulas X $10^9/l$)

	APLASIA (n=7)	LLA (n=227)	LMA (n=54)	LMC (n=7)	SMD (n=8)	OUTROS (n=17)
< 10	4	57	13	0	0	0
> 10 < 50	1	82	21	0	1	3
> 50 < 100	1	31	5	0	2	0
> 100	1	48	14	7	4	14
Ignorado	0	9	1	0	1	0

A análise estatística dos subgrupos quando a contagem de plaquetas < $50 \times 10^9/l$ encontra-se na Tabela XI

TABELA XI - Plaquetas < $50 \times 10^9/l$ na admissão,
avaliação estatística

Aplasia X LLA	p= 0.45
SMD X LMC	p= 0.53
Aplasia X SMD	p= 0.03

Plaquetopenia foi significativamente mais frequente entre os pacientes com aplasia e LLA em relação aos casos de SMD e LMC. Entre os casos de SMD 5/8 casos tiveram plaquetas maior que $100 \times 10^9/l$ e todos os casos de LMC tiveram plaquetas acima deste número.

Aplicamos os "score" de Bournemouth⁷³ utilizando os dados do sangue periférico para as crianças portadoras de SMD. Tal "score" estabelece 1 ponto quando Hemoglobina < 10 g% , 1 ponto para Leucocito < $2.5 \times 10^9 / l$, 1 ponto para plaquetas menor que $100 \times 10^9 / l$ e 1 ponto para presença de blastos na medula óssea (maior ou igual a 5%). Agrupados em grupo A (0 ou 1 pontos), grupo B (2 ou 3 pontos) e grupo C (4 pontos). Todos os nossos casos de SMD se encaixaram no grupo B , conforme Tabela XII

TABELA XII - Aplicação do "score" de Bournemouth nos pacientes com Síndrome Mielodisplásica

	Hb	Leuc	Plaq	Blastos	nº pontos	grupo
caso 1	9.1	15.6	66	8	3	B
caso 2	8.7	2.9	144	5	2	B
caso 3	7.5	11.3	150	6	2	B
caso 4	6.3	4.7	20	6	3	B
caso 5	5.5	184	290	5	2	B
caso 6	7.1	9.0	80	14	3	B
caso 7	9.3	49.5	95	8	3	B
caso 8	7.0	5.2	202	6	2	B

O "score " utilizado por Creutzig et al ²⁵ foi também aplicado aos casos de síndrome mielodisplásica do estudo. Tal "score" avalia o grau de displasia encontrado na medula óssea e estabelece 0 pontos para ausência de displasia, 1 ponto para displasia leve, 2 pontos para displasia moderada e 3 pontos para displasia acentuada. As três séries são avaliadas (granulo, eritro e megacariocítica). Fizemos uma correlação entre os achados de displasia da medula óssea e dos resultados encontrados no hemograma colhido na mesma data. Os resultados podem ser encontrados na Tabela XIII.

TABELA XIII - Aplicação do "score" de Creutzig
comparação com os casos de SMD do estudo

	Creutzig			Casos do estudo		
	Nºpac	Grau disp (média)	Sobrevida (média/meses)	Nºpac	Grau disp (média)	Sobrevida (média/meses)
Leucócitos < 5.5 (X 10 ⁹)	10	4.6	21.5	3	3.6	39
> 5.5	9	4.3	17	5	3.0	18.8
Plaquetas < 37 (X 10 ⁹)	9	3.9	25	1	4.0	66
> 37	10	4.7	17	7	3.1	20.8
Hemoglobina < 7.8 (X 10 ⁹)	9	4.6	23.5	5	3.0	18.8
> 7.8	10	4.4	14.5	3	3.6	39.3

Os mielogramas foram analisados quanto à celularidade, relação G:E, a morfologia celular e a porcentagem de blastos .

Os resultados encontram-se respectivamente nas TABELAS XIV, XV e XVI

TABELA XIV- Casos de Síndrome Mielodisplásica (SMD)

Caso/Idade (mes) Classificação	1(96) SMD	2(12) RAEB	3(18) RAEB	4(48) RAEB	5(12) LMMoC	6(120) RAEB	7(6) LMMoC	8(42) RAEB
CLÍNICA								
P.Queixa	Infec	Anemia	V.Abd >	Infec	Infec	Anemia	V.Abd >	V.Abd >
Fígado	0 cm	0 cm	2 cm	5 cm	0 cm	0 cm	2 cm	8 cm
Baço	0 cm	0 cm	20 cm	8 cm	3 cm	0 cm	8 cm	20 cm
SANGUE PERIF								
Hemoglobina	9.1	8.7	7.5	6.3	5.5	7.1	9.3	7.0
Leucocitos	15.6	2.9	11.3	4.7	184.0	9.0	49.5	5.2
Plaquetas	66	144	150	20	290	80	95	202
Blastos (%)	24	0	0	5	5	2	0	0
Monócitos (%)	10	6	15	2	20	4	21	2
MIELOGRAMA								
Relação G:E	3:1	3:1	3:1	8:1	10:1	5:1	16:1	3:1
S.Gran/Displ	normo/++	normo/++	normo/++	hiper/++	hiper/+	hiper/+	normo/+	normo/++
S.Erit/Displ	normo/+	normo/++	hipo/+	hipo/++	raro/++	hipo/+	hipo/+++	normo/+
S.Mega/Displ	normo/-	raro/-	ausente	ausente	ausente	normo/-	ausente	normo/+
Blastos (%)	8	5	6	6	5	14	8	6
EVOLUÇÃO								
Transf/Tipo FAB	LMA/M2	MO norm	LMA/M2	RAEB-T/M4	LMMoC	LMA/M2	MO norm	LLA
Tempo para transf(meses)	1	4	18	2	3	3	36	1
Sobrevida (meses)	ób/3	viva/48	ób/16	vivo/66	ób/3	ób/4	vivo/67	ób/3

TABELA XV - Casos de Síndrome Mieloproliferativa (LMC)

Caso/Idade(mes)	9(120)	10(132)	11(96)	12(120)	13(60)	14(60)	15(120)
CLÍNICA							
P.Queixa	Dor Art	V.Abd >	Sangr	Infec	Infec	NódSub	Vômitos
Fígado	2 cm	3 cm	4 cm	4 cm	2 cm	3 cm	4 cm
Baço	1 cm	15 cm	8 cm	15 cm	6 cm	3 cm	16 cm
SANGUE PERIFÉRICO							
Hemoglobina	10.5	10.5	10.5	8.5	9.5	9.0	4.5
Leucócitos	89	494	290	540	100	22	716
Plaquetas	295	437	262	352	600	180	202
Blastos (%)	-	-	-	-	-	-	1
Monócito (%)	2	2	3	1	1	4	1
MIELOGRAMA							
Relação G:E	> 50:1	> 50:1	> 50:1	> 50:1	> 50:1	10:1	> 50:1
S.Granulocítica	hiper	hiper	hiper	hiper	hiper	hiper	hiper
S.Eritroblástica	normo	hipo	raros	hipo	raros	normo	normo
S.Megacariocítica	normo	normo	normo	normo	normo	normo	normo
Cariótipo	Ph +	Ph +	normal	Ph +	Ph +	normal	Ph +
Proliferação	GRAN	GRAN	GRAN	GRAN/MEG	GRAN/MEG	GRAN	GRAN/MEG
EVOLUÇÃO							
Transf/meses	F.C/108	LMA/48	LLA/16	F.C/51	LLA/6	LMA/2	F.C/42
Sobrevida/meses	viva/108	ób/48	ób/27	viva/51	viva/24	ób/2	viva/42

TABELA XVI - Casos de pancitopenia com evolução para LLA

Caso/Idade (mes)	16 (36)	17 (48)	18 (132)
CLÍNICA			
P. Queixa	Infec	Sangramento	Adenomeg
Fígado	2 cm	1 cm	3 cm
Baço	0 cm	0 cm	0 cm
SANGUE PERIF			
Hemoglobina	5.0	5.8	3.5
Leucócitos	1.000	500	1.000
Plaquetas	86	5	168
Blastos (%)	0	0	0
Monócitos (%)	0	0	0
MIELOGRAMA			
Relação G:E	1:1	4:1	prejudicada
S.Gran/Displ	raros/++	raros/+	raros/+
S.Erit/Displ	raros/+	raros/+	raros/-
S.Mega/Displ	raros/+	ausentes	raros/-
EVOLUÇÃO			
Transf/Meses	LLA/6	LLA/2	LLA/20
Sobrevida/meses	ób/6	ób/18	viva/26

Na série granulocítica dos pacientes com SMD a celularidade foi normal em 5 de 8 pacientes e hipercelular em 3 de 8 pacientes; displasia leve foi observada em 3 e moderada em 5 casos (Figura 1 a 3). Na série eritroblástica não houve hipercelularidade sendo normal em 3 casos; hipocelular em 4 casos e em 1 caso ela esteve praticamente ausente. A displasia foi acentuada em 1 caso, moderada em 3 casos e leve em 4 casos (Figura 1). Na série megacariocítica em 3 casos a celularidade foi normal, em 1 caso bastante diminuída e em 4 casos foi ausente. Megacariócitos atípicos só foram encontrados em 1 caso com RAEB (caso 8).

Nos pacientes com LMC a relação G:E esteve aumentada em todos os casos. Não houve observação de displasia nos elementos hematopoiéticos. A celularidade da série granulocítica esteve aumentada em todos os 7 casos. Na série eritrocitária a celularidade foi normal em 3 casos, hipocelular em 2 casos e em 2 casos praticamente ausente. Nestes 7 casos descritos 4 se apresentaram com proliferação predominantemente granulocítica (GRAN) com poucos megacariócitos e em 3 casos apresentaram proliferação mista, granulocítica/megacariocítica (GRAN/MEG); os megacariócitos apresentavam atipias (micromegacariócitos)

A pesquisa do cromossomo Philadelphia foi positiva em 5 dos 7 casos estudados nas células da medula óssea. Os outros 2 casos apresentaram cariótipo normal.

Nos 3 casos com aplasia que evoluíram para LLA a celularidade esteve acentuadamente diminuída nas 3 séries. Em 1 caso não se encontrou nenhum megacariócito. A displasia foi leve em 2 casos na série granulocítica e moderada em 1 caso. Na série eritroblástica a displasia foi leve em 2 casos e no caso 18 não foi observada displasia na série vermelha. Quanto à série megacariocítica o grau de atipia foi leve em 1 caso, no outro não foi encontrada displasia e em 1 caso os megacariócitos estavam ausentes.

A dosagem da hemoglobina fetal foi normal em 3 casos com LMC e aumentada em 1 caso com SMD (LMMoC).

A fosfatase alcalina leucocitária encontrava-se diminuída em 8 casos (5 LMC e 3 SMD).

Somente em 3 casos (1 aplasia, 1 LLA e 1 SMD) a informação sobre antecedentes de exposição a drogas foi positiva; em 19 casos a história de exposição foi negada e em 298 a informação não foi encontrada no prontuário.

Em 314 casos não se encontrou achados clínicos que sugerissem a presença de **Síndromes Congênitas** . Em 5 casos de leucemia aguda (3 LLA, 2 LMA) as crianças eram portadoras de Síndrome de Down e em 1 caso a criança era portadora de Síndrome de Poland e LLA. Achado de Síndromes Congênitas não foi observado nos casos de SMD, LMC E AAG.

Quanto aos **antecedentes de cancer na família**, 46 casos tinham história de antecedentes positivos, sendo eles 36 com LLA, 7 LMA, 1 Aplasia + LLA, 1 LMC e 1 SMD. Em 137 casos o resultado foi negativo e em 137 (42.8%) ignorado.

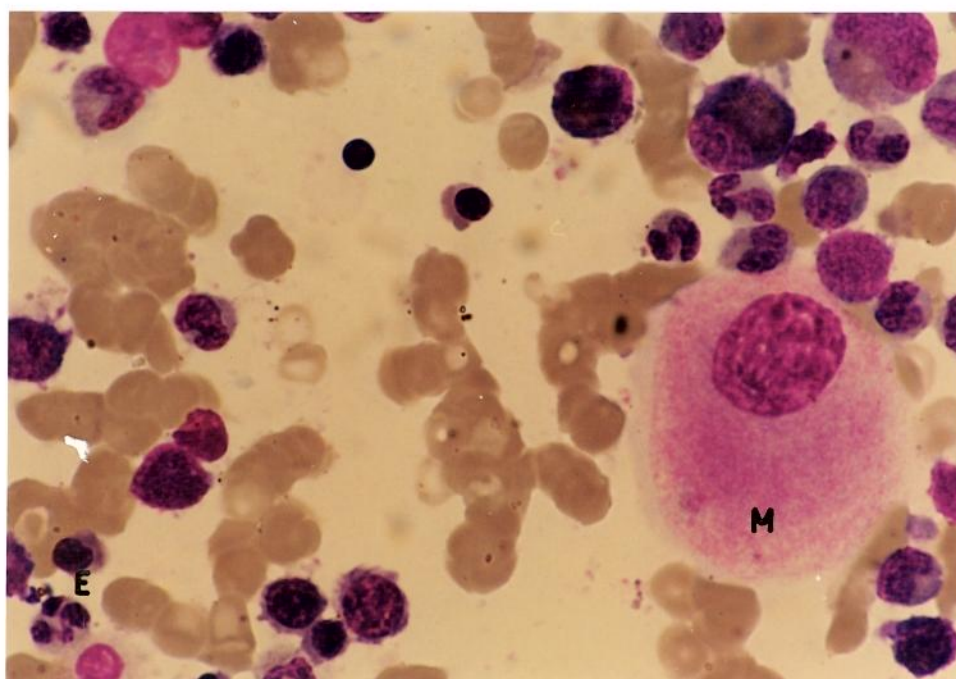


FIGURA 1 - Citologia de medula óssea de um paciente com RAEB. Notar : eritroblastos atípicos (E) e um micromegacariócito (M).

(Leishman , 1.000 X)

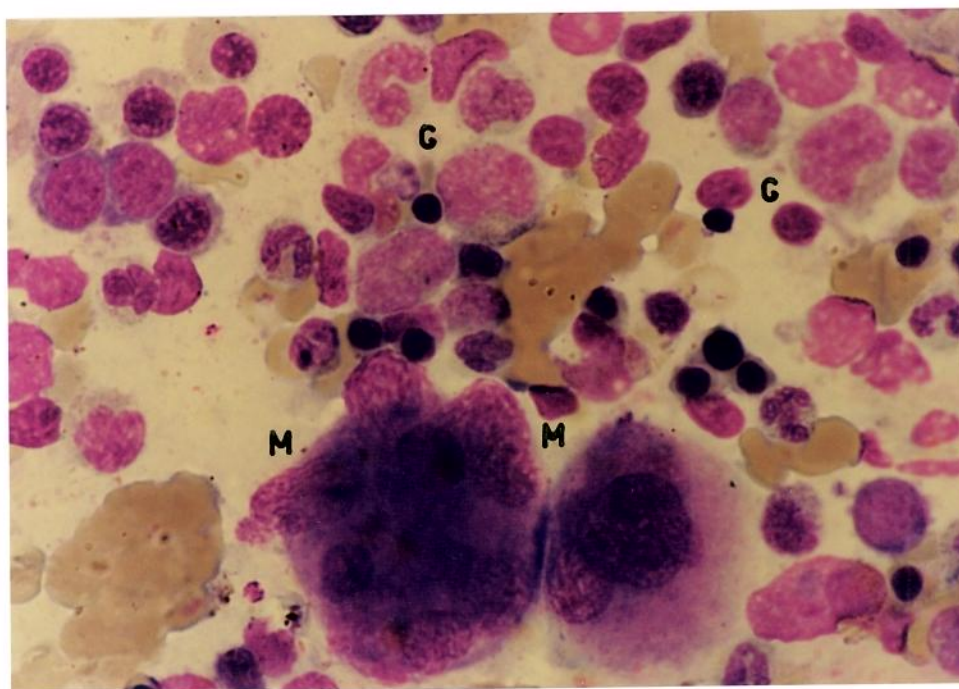


FIGURA 2 - Outro aspecto do mesmo caso da Fig 1
Notar precursores granulocíticos (G)
e megacariócitos atípicos (M)

(Leishman, 1.000 X)

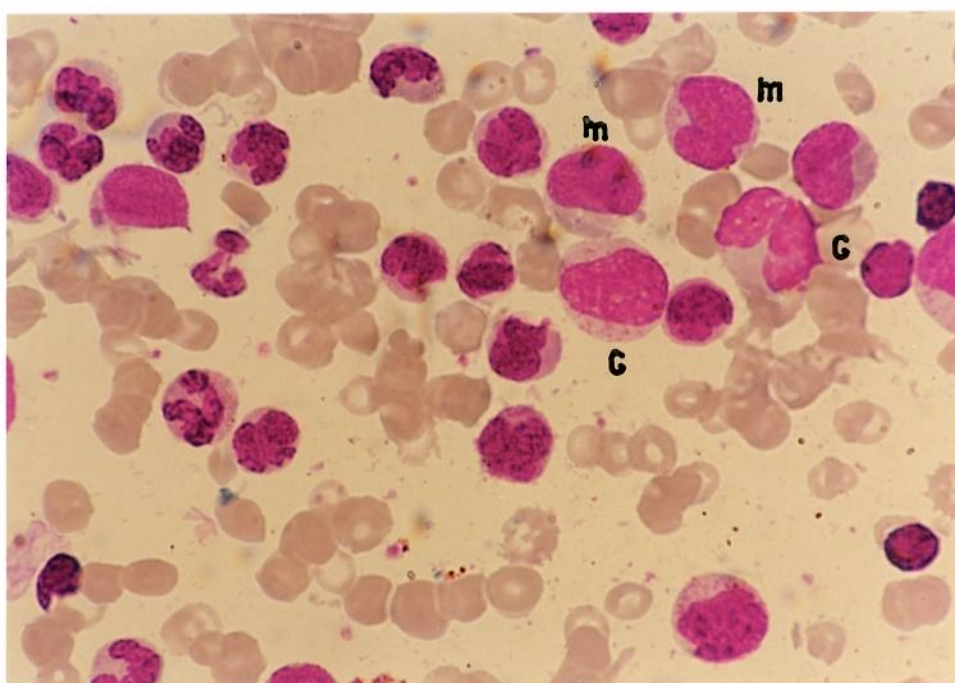


FIGURA 3 - Citologia de medula óssea de um paciente com LMMoC. Notar: precursores granulocíticos atípicos (G) e as células monocitóides (m)

(Leishman, 1.000 X)

DISCUSSÃO

A incidência e os tipos de leucemia na infância diferem consideravelmente em comparação com as leucemias dos adultos. Cerca de 80% das leucemias que acometem a faixa pediátrica são leucemias linfocíticas agudas (LLA), menos de 20% são leucemias não-linfocíticas agudas (LNLA- também chamadas de leucemias mielóides agudas) e aproximadamente 2% são leucemias mielóides crônicas (LMC)^{22,24}. As respostas ao tratamento também diferem entre os adultos e as crianças, sendo estas muito mais responsivas que aqueles. Também nas SMD e nos outros grupos de pré-leucemias notamos diferenças importantes.

Durante muitos anos admitia-se ser a pré-leucemia um evento que acometia somente adultos que apresentavam desordens hematopoiéticas, com displasia de uma ou mais série e também com aumento de blastos na medula óssea que podiam evoluir lentamente para leucemia aguda.

A estas desordens hematopoiéticas chamou-se de síndromes mielodisplásicas a partir de 1982. Nesta época reconhecia-se o termo também para a faixa pediátrica como tendo um quadro clínico e medular semelhante ao do adulto e os critérios para classificar essas desordens eram os mesmos propostos pela FAB em 82 (QUADRO 2) e, portanto da mesma forma que no adulto, acreditava-se ser a pré-leucemia da criança um estado pré LNLA.

Uma nova classificação para mielodisplasia na criança foi sugerida em 1992 por Ian Hann (QUADRO 4) acrescentando alguns critérios além da classificação FAB e mesmo assim não incluindo todos os casos de pré-leucemia da infância. Tal classificação divide as mielodisplasias em 3 grupos: A- mielodisplasia primária (aqui incluindo os sub tipos das Síndromes Mielodisplásicas proposta pela FAB ,exceto RARS), B- mielodisplasia proliferativa (estão incluídos aqui os casos de LMC) e C- mielodisplasia secundária a agentes mielotóxicos e familiares.

No presente estudo propomos incluir na classificação de Hann⁴³ o sub grupo das pancitopenias que podem preceder a LLA. Entre os 18 casos estudados encontramos 8 pacientes com mielodisplasia primária, 7 pacientes com mielodisplasia proliferativa e 3 crianças com um período de aplasia medular precedendo a LLA.

I- MIELODISPLASIA PRIMÁRIA

As síndromes mielodisplásicas dos adultos e das crianças têm padrões morfológicos semelhantes porém, apesar de serem consideradas eventos raros em pacientes adultos, na faixa pediátrica elas são ainda mais raras. São considerados para os adultos como um processo de envelhecimento da hematopoiese e talvez isto explique a maior frequência entre os adultos.

São incluídos dentro da classificação proposta por Ian Hann para síndromes mielodisplásicas da infância os casos de LMC juvenil (que conforme classificação FAB para as SMD são equivalentes à LMMoC), as anemias refratárias (RA), as anemias refratárias com excesso de blastos (RAEB), as anemias refratárias com excesso de blastos em transformação (RAEB-t), além dos casos de síndrome da monossomia do cromossomo 7. Hann não inclui em sua classificação a anemia refratária com sideroblastos em anel (RARS) uma vez que, apesar de proposto pela FAB para SMD de adultos, é praticamente ausente na faixa pediátrica. Há um caso de RARS em criança, publicado em 1992 por Castañeda e colaboradores, onde os próprios autores afirmam ser um dos pouquíssimos casos em criança descritos na literatura ¹⁸. Chessels (1991)²¹ faz comentários de alguns casos de RARS publicados na literatura. No presente estudo não foi encontrado nenhum

caso de RARS entre as 8 crianças com mielodisplasia primária.

Blank & Lange (1981)¹⁴ mostraram em sua publicação que 17% das LMA eram precedidas de SMD. Creutzig et al (1987)²⁵ reportaram que 1% das leucemias em geral são precedidas de SMD na infância. Tuncer et al (1992)⁹⁹ reportaram 33 casos de SMD em crianças. Estes casos corresponderam a 2.7% dos casos de leucemias agudas observadas neste período. No presente estudo encontramos 8 casos de SMD para uma população de 227 casos de LLA, 54 casos de LMA sendo que sua frequência representa 2.76% em relação aos casos de leucemia aguda diagnosticadas neste período.

Os tipos de mielodisplasias primárias da infância mais frequentes são RAEB/RAEB-t segundo a literatura. Apesar da incidência ser bastante baixa na faixa pediátrica e serem poucos os casos publicados, no Quadro 3 encontram-se referidos 186 casos publicados a partir de 1984. Destes, 25 eram RA, 62 RAEB, 33 RAEB-t, 66 LMMoC. Castro-Malaspina et al (1984)²⁰ publicaram 38 casos e todos eles com diagnóstico de LMMoC não mostrando em sua publicação o número dos outros tipos de SMD encontrados no mesmo período. Desta forma, para uniformização dos dados, se excluirmos estes 38 casos de LMMoC, 148 casos podem ser analisados. Foram encontrados 25 casos de RA (16.8%), 62 casos de RAEB (41.8%), 33 casos de RAEB-t (22.2%) e 28

casos de LMMoC (18.9%). Em nosso estudo entre os 8 casos de SMD encontrados (TABELA XIV), 5 casos são RAEB (casos 2,3,4,6 e 8), 1 caso de SMD secundária sem condições de classificação FAB (caso nº 1) e 2 casos LMMoC (casos nº 5 e 7 - TABELA XIV).

Apesar dos pacientes adultos serem assintomáticos, a maioria das crianças com SMD são sintomáticas. Febre, palidez, hemorragia e infecção são mais comumente encontrados. Dos 8 casos em estudo infecção foi a principal queixa em 3 casos e anemia em 2 casos (5/8 casos).

Os achados de laboratório nas SMD em adultos incluem anemia (90%) e pancitopenia (50%). Crianças, em estudo feito por Blank e Lange¹⁴, apresentaram anemia normocítica e normocrômica. Macrocitose e ovalocitose apareceram mais tarde acompanhados de poiquilocitose e anisocitose. As anormalidades da série branca incluem anormalidades de Pelger-Huet, hipersegmentação e hipogranulação mas são mais discretas que as anormalidades da série eritroblástica. As plaquetas são ocasionalmente hipogranulares. Blastos em sangue periférico podem ser vistos na ocasião da fase pré-leucêmica (conforme critérios usados na classificação FAB para SMD - QUADRO 2); a medula óssea é hipercelular. Pode ocorrer eritropoiese ineficaz com precursores eritróides megaloblastóides, podendo ser multinucleados tanto quanto

as células mielóides. Em estudos com adultos os megacariócitos estão em número aumentado⁵⁸. Entretanto em crianças, os estudos mostram número de megacariócitos bastante diminuídos¹⁴. No presente estudo, em 4 casos os megacariócitos estavam ausentes na medula, raros elementos em 1 caso e em número normal em 3 casos.

O "score" de Bournemouth utilizado para indicar a gravidade das citopenias mostrou no presente estudo que todos os 8 pacientes eram do grupo B enquanto Mufti et al (1985)⁷³ mostraram estudo com 141 pacientes adultos adotando tal "score" e encontraram sobrevida de 62 meses para os pacientes do grupo A, 22 meses para grupo B e 8.5 meses para o grupo C. Na nossa série a média de sobrevida para os casos do grupo B foi de 26.5 meses. Não temos conhecimento do uso desse "score" no grupo pediátrico que tenha sido publicado na literatura.

Ao analisarmos os 2 casos de LMMoC em nossa série notamos que a contagem de leucócitos esteve acima de 30.000 enquanto os outros 6 casos tinham leucócitos abaixo de 30.000. Também a porcentagem de monócitos está acima de 15% enquanto os outros 6 casos não houve monocitose.

Castro-Malaspina et al (1983)²⁰ mostraram em seus 38 casos de LMMoC que a leucocitose periférica estava acima de $100 \times 10^9/l$ em 84% dos casos. Monocitose foi o dado mais significativo nos achados do sangue periférico e em 79% dos casos estava acima de $5 \times 10^9/l$, sendo que o

maior valor encontrado entre os 38 casos foi de $54 \times 10^9/l$. A presença de granulócitos imaturos e até blastos no sangue periférico foi um achado constante associado na maioria dos casos à presença de eritroblastos. A fosfatase alcalina leucocitária foi normal ou aumentada em 15 dos 24 casos pesquisados. Hemoglobina abaixo de 8 g/dl com anisocitose, poiquilocitose e hipocromia foi encontrada em 1/3 dos pacientes. Trombocitopenia estava presente em 60% dos pacientes sendo que a contagem de plaquetas esteve abaixo de $50 \times 10^9/l$ em 13 pacientes. Na medula óssea Castro-Malasquina encontrou celularidade aumentada com predominância de células granulocíticas em todos os estágios de maturação exceto em um caso em que a série eritroide predominou. A porcentagem de monócitos bem diferenciados foi maior que 10%. Os blastos estavam em número moderadamente elevado mas nunca atingindo os níveis de leucemia aguda.

No presente estudo, avaliamos o número total de monócitos no sangue periférico de todos os 320 casos analisados e encontramos acima de $5 \times 10^9/l$ em 5.8 % das LLA, 16.9% das LMA, 57% das LMC e 25% das SMD (2 casos). Entre os casos de SMD, aqueles que apresentaram contagem de monócitos maior que $5 \times 10^9/l$ foram os 2 casos reclassificados como LMMoC. A medula óssea destes 2 casos de LMMoC (TABELA XIV - casos 5 e 7) mostrou hiper celularidade com relação G:E de 10:1 e 16:1

respectivamente com discreto grau de displasia na série granulocítica em ambos os casos. Na série eritroblástica, a displasia foi moderada e intensa respectivamente. Em ambos os casos não foram encontrados megacariócitos no material medular examinado.

Analisando os mielogramas dos pacientes com SMD não pudemos encontrar nenhuma diferença significativa quanto à celularidade entre os casos de LMMoC e os outros tipos de SMD exceto a displasia que foi mais pronunciada nas SMD não-LMMoC. As células monocitóides estavam presentes nas SMD-LMMoC.

O prognóstico nas LMMoC é pobre. Entre os casos estudados por Castro-Malaspina 26 dos 38 pacientes morreram dentro dos 2 anos independentemente do tratamento, sendo que 25 deles haviam recebido quimioterapia. O desenvolvimento de leucemia aguda foi a causa de obito em 11 pacientes. Em nossa análise uma criança faleceu 3 meses após o diagnóstico com infecção e leucopenia após quimioterapia com doses baixas de cytosine arabinoside (Ara C) e a outra encontra-se viva há 67 meses com normalização da medula óssea após 36 meses do diagnóstico e tratamento com quimioterapia com cytosine arabinoside e VP16 em doses baixas, além de ter recebido radioterapia esplênica e posterior esplenectomia.

Creutzig et al (1987)²⁵ publicaram a análise de 21 crianças com SMD (12 crianças da Alemanha e 9 italianas durante período de 1976-1985) sendo 4 RAEB, 16 RAEB-t e 1 LMMoC (QUADRO 3). Criaram o "score" para os achados de displasia encontrados na medula óssea estabelecendo pontos de 0 a 3 para cada série (eritro, mega e granulocítica) sendo 0 pontos quando não havia nenhuma displasia, 1 para displasia leve, 2 para moderada e 3 para acentuada, totalizando máximo de 9 pontos. Diseritropoiese e disgranulopoiese foram notadas em todos os pacientes e dismegacariopoiese foi encontrada na maioria deles.

O sistema de "score" usado por Creutzig mostrou em 19 casos estudados que, em relação ao número de leucócitos em sangue periférico, 10 pacientes tinham menos que $5.5 \times 10^9/l$; a média de displasia foi de 4.6 e a sobrevida foi de 21.5 meses enquanto no presente estudo tivemos 3 casos com número de leucócitos menor que $5.5 \times 10^9/l$ com média de "score" de 3.6 e sobrevida de 39 meses. Creutzig encontrou 9 pacientes com leucócitos $> 5.5 \times 10^9/l$, média de "score" de 4.3 e sobrevida de 17 meses enquanto em nossa série tivemos 5 pacientes com leucócitos acima de $5.5 \times 10^9/l$ com média de "score" de 3.0 e sobrevida de 18.8 meses.

Analisando a contagem de plaquetas nestas 3 séries, 9 pacientes na série de Creutzig apresentavam plaquetas $< 37 \times 10^9/l$, média de "score" 3.9 e sobrevida de 25 meses. Em

nossa série apenas 1 caso teve contagem de plaquetas $< 37 \times 10^9/l$, o "score" foi de 4.0 e sobrevida de 66 meses. Quando a contagem foi superior a $37 \times 10^9/l$ Creutzig analisou 10 crianças e a média de "score" foi de 4.7 e sobrevida de 17 meses. Tivemos 7 casos neste grupo e a média de "score" foi de 3.1 e sobrevida de 20.8 meses.

Quando avaliada a taxa de hemoglobina, Creutzig encontrou 9 pacientes com Hb < 7.8 gr%, média de "score" de 4.6 e sobrevida de 23.5 meses. No presente estudo 5 pacientes tinham Hb < 7.8 gr%, média de "score" 3.0 e sobrevida de 18.8. Quando a taxa de hemoglobina era maior que 7.8 foram encontrados 10 pacientes na série de Creutzig com taxa de "score" de 4.4 e sobrevida de 14.5. Em nossa análise 3 pacientes tinham taxa maior que 7.8 gr%, média de "score" de 3.6 e sobrevida de 39.3 meses.

As atipias dos precursores hematopoiéticos não são restritas às SMD. Particularmente em crianças, algumas patologias podem apresentar-se como diagnóstico diferencial. Uma das mais desafiantes são as alterações medulares encontradas nas infecções pelo vírus Epstein Barr (EBV) e Citomegalovirus (CMV)^{47,59}.

A sequência do DNA no EBV foi identificada em linhagem celular precursora de monócitos-macrófagos derivada da medula óssea de uma criança com defeito na maturação da eritropoiese e mielopoiese⁷⁸. Devido aos monócitos e macrofagos serem produtores de vários fatores

humorais , estes afetariam todas as linhagens celulares do sistema hematopoiético e esta descoberta talvez tenha importante aplicação no estudo da associação entre SMD e infecções virais³⁹.

Outros diagnósticos diferenciais com as displasias encontradas nas SMD são: infecções virais congênitas, síndromes hemofagocíticas (associada a viroses e familiar), síndrome diseritropoiética congênita e anemia sideroblástica congênita, anemias carenciais, anemia aplástica, intoxicação por metais pesados, efeitos de drogas, etc³⁹.

Quanto ao tempo de sobrevida e tipo de evolução encontradas nas SMD, Teerenhovi & Lintula apresentaram publicação com 162 pacientes adultos portadores de SMD⁹⁶ sendo 46 (28%) pacientes com RA (48 meses de evolução), 43 (27%) com RARS (41 meses de evolução), 47 (29%) RAEB (21 meses de evolução), 8 (5%) com RAEB-t (13 meses de evolução) e 18 (11%) LMMoC (16 meses de evolução), mostrando que a taxa de Hemoglobina < 10 g/dl, plaquetas < $150 \times 10^9/l$ e presença de blastos em sangue periférico foram os fatores mais importantes em relação ao tempo de sobrevida.

Tuncer et al (1992)⁹⁹ estudaram 33 crianças portadoras de SMD sendo 7 com RA (18.1%) e 10 meses de evolução, 13 com RAEB (39.3%) e 8 meses de evolução, 9 com RAEB-t (27.2%) com 9 meses de evolução e 4 pacientes com

LMMoC (12.1%) com 13 meses de evolução.

Quanto à evolução LNLA, Teerenhovi & Lintula encontraram em adultos a taxa de 26.5%. O dado preditivo mais importante para este evento foi a porcentagem de blastos na medula óssea maior que 5% e presença de blastos em sangue periférico ao diagnóstico.

Tuncer et al estudando crianças com SMD encontraram transformação para LNLA em 45.4% dos casos. No presente estudo entre os 8 casos de SMD, 4 evoluíram para LNLA correspondendo a 50% dos casos.

Quando analisada a relação dos subtipos e a porcentagem de transformação leucêmica, Teerenhovi & Lintula encontraram em pacientes adultos que entre os casos RA 17% apresentaram transformação (8/46) enquanto Tuncer et al analisando as crianças encontraram 50% (3/6). Teerenhovi & Lintula encontraram 14% (6/43) entre as RARS enquanto Tuncer et al não encontraram casos de RARS na faixa pediátrica. Entre as RAEB Teerenhovi & Lintula encontraram 38% de transformação para LNLA (18/47) e Tuncer et al 30% (4/13). A maior porcentagem de transformação foi entre as RAEB-t onde Teerenhovi & Lintula mostraram 75% de transformação (6/8) e Tuncer et al 77.7% (7/9). Dentre as LMMoC a transformação foi de 28% (5/16) enquanto Tuncer et al 25% (1/4).

Dentre os casos analisados em nosso estudo 5 casos eram SMD tipo RAEB havendo transformação para leucemia em 4 casos (80%) . Dois casos eram LMMoC sendo que 1 deles encontra-se vivo com normalização da medula óssea e o outro caso evoluiu para o óbito sem apresentar transformação. O caso de nº 1 (TABELA XIV) foi considerado como SMD secundária não sendo possível a classificação FAB para SMD porém esta criança apresentou transformação para LMA-M2. Vale a pena salientar em nossa análise o caso de nº 8 (TABELA XIV) cujo diagnóstico inicial foi o de uma RAEB e que evoluiu para leucemia porém com transformação para LLA. Este caso inicialmente apresentava hepatoesplenomegalia com fígado a 8 cm, endurecido e baço a 20 cm. A taxa de Hemoglobina era de 7.0 gr/% e a medula óssea mostrava 6% de mieloblastos. Havia displasia da série granulocítica e presença de metamielócitos gigantes. A série eritrocitaria mostrava displasia leve. Na biópsia hepática foi diagnosticada esteatose e infiltrado inflamatório sem evidência de blastos afastando-se o diagnóstico de um possível linfoma em fase de leucemização. Após 1 mês de evolução houve uma infiltração da medula óssea com 90% de com. células blásticas cuja morfologia era de LLA-L2 e a citoquímica revelou ser Peroxidase negativa, PAS positiva, Fosfatase Ácida negativa, Oil red negativa, Sudan black negativa nestes blastos. Foi realizada a biópsia de crista ilíaca

que também mostrou infiltrado leucemico tipo LLA. Por não ter sido encontrado descrito na literatura nenhum caso de SMD primario com evolução para LLA foi aventada a hipótese de ter havido uma transformação da SMD-RAEB para uma leucemia hibrida-bifenotípica, porém neste caso (diagnosticado em 1991) não foi realizada imunofenotipagem.

Dentre os 5 casos de RAEB de nossa análise a sobrevida média foi de 7.6 meses enquanto Teerenhovi & Lintula mostraram 21 meses com pacientes adultos e Tuncer et al 8 meses nos pacientes pediátricos. A sobrevida média de todos os 8 casos de SMD do estudo foi de 14.2 meses até 30 junho de 1993 quando foram avaliados pela última vez.

II- MIELODISPLASIA PROLIFERATIVA

No presente estudo encontramos 7 casos diagnosticados como leucemia mielóide crônica do tipo adulto, 5 dos quais foram Philadelphia positivos (TABELA XV). Ainda hoje alguns autores incluem dentro da classificação de LMC aquelas crianças que são portadoras de leucemia mielóide crônica tipo juvenil (LMCJ) grupo especial de crianças que preenchem os critérios para serem atualmente reclassificados como leucemia mielomonocítica crônica (LMMoC), que é um dos 5 subtipos de síndrome mielodisplásica proposta pela FAB em 82^{38,39}.

A LMCJ é considerada uma doença à parte por seus achados clínicos e laboratoriais distintos. Por exemplo, a presença de hemoglobina fetal, ausência do cromossomo Philadelphia, contagem leucocitária periférica geralmente abaixo de $50 \times 10^9/l$, com proeminente monocitose e atípias celulares e monocitose na medula óssea. No presente estudo os casos de LMCJ foram revistos e classificados dentro das mielodisplasias primárias, tipo LMMoC já discutidos anteriormente.

A leucemia mielóide crônica, também chamada de granulocítica crônica é a doença mieloproliferativa mais comum da infância. Segundo Cooke (1983)²⁴, sua incidência é de 2-5% dos casos de leucemia na infância. No presente

estudo confirmamos o diagnóstico de LMC em 7 casos, leucemia mielomonocítica crônica em 2 casos para um total de 290 casos de leucemias agudas e crônicas. Neste contexto as LMC corresponderam a 2.4% dos casos, frequência que é semelhante à geralmente descrita na literatura²⁴. É comparável à forma adulta da LMC e portanto é também chamada de leucemia mielóide crônica tipo adulto e em 80% dos casos é diagnosticada em crianças maiores de 4 anos de idade e 60% dos casos em maiores de 6 anos^{19,48}. Das 7 crianças com LMC observadas neste estudo, 3 apresentavam 5 anos ao diagnóstico, 3 tinham 10 anos e 1 tinha 11 anos de idade ao diagnóstico.

A LMC Ph+ é caracterizada por uma translocação recíproca entre os braços longos dos cromossomos 9 e 22. Este cromossomo pode ser encontrado em células precursoras de eritrócitos, granulócitos, monócitos e plaquetas sugerindo uma origem clonal a partir de uma célula precursora hematopoietica pluripotencial²². Entre as 7 pacientes com LMC neste estudo, o cromossomo Philadelphia estava presente em 5 casos no momento do diagnóstico (TABELA XV, casos nº 9,10,12,13 e 15). Nos outros 2 casos, o estudo do cariótipo foi normal, mas as características clínicas e hematológicas foram de LMC do tipo adulto.

Aproximadamente 5 a 10% dos casos de LMC não manifestam o cromossomo Philadelphia e em alguns desses casos ele fica mascarado por uma translocação adicional de

material genético na região 22q11 conforme descrito na literatura⁶¹.

Em estudos com pacientes adultos portadores de LMC Ph+, os pacientes são classificados quanto aos aspectos cito e histológicos em relação à predominância de proliferação granulocítica (GRAN) ou com proliferação mista - granulocítica e megacariocítica (GRAN / MEG)^{40,67}. Observou-se que o tipo GRAN é mais comum em adultos jovens com contagem de leucócitos no sangue periférico mais baixa, menor esplenomegalia e menor porcentagem de blastos no sangue periférico, e são considerados pacientes de melhor prognóstico que os que apresentam proliferação mista. A incidência entre os adultos brasileiros portadores de LMC o tipo GRAN/MEG é maior que o tipo GRAN⁶⁷, o que não se observa em estudos europeus⁴⁰.

Tais achados foram comparados com os de crianças brasileiras portadoras de LMC Ph+, e observou-se que na faixa pediátrica houve a predominância do tipo GRAN com níveis altos de leucócitos, esplenomegalia acentuada e números elevados de blastos na medula óssea e no sangue periférico, porém com evolução clínica semelhante à dos adultos⁶⁶. Dentre os 7 casos descritos neste estudo encontramos 4 com predominância de proliferação granulocítica (GRAN) e 3 casos com proliferação mista (GRAN/MEG). Os achados clínicos e a evolução foram semelhantes aos casos descritos anteriormente⁶⁶. Na

presente análise 5 casos apresentavam baço maior que 5 cm .Nas LLA o baço foi maior que 5 cm em 29.5% dos casos, nas LMA, 14.8%. Nas SMD primárias na presente casuística a esplenomegalia esteve nestas proporções em 4 dos 8 casos (dois destes 4 casos foram de LMMoC). Nenhum dos casos de aplasia do presente estudo apresentou esplenomegalia nestes níveis.

A leucocitose na LMC está presente em todos os pacientes e em 80% a contagem é maior que $100 \times 10^9/l$. No presente estudo 6 das 7 crianças tinham leucócitos acima de que $50 \times 10^9/l$ sendo que 4 delas (57%) com leucócitos acima de $100 \times 10^9/l$ enquanto que em 15% das LLA e 18.5% das LMA apresentaram leucócitos em contagem superior a $100 \times 10^9/l$. Nas SMD primárias apenas os casos de LMMoC apresentavam taxa de leucócitos ao diagnóstico superior a $100 \times 10^9/l$.

Trombocitose é relativamente frequente na LMC e 50% dos casos apresentam contagem superior a $500 \times 10^9/l$). A fosfatase alcalina leucocitária (LAP) é diminuída. Realizamos a pesquisa da fosfatase em 5 dos 7 casos de LMC e todos os 5 apresentaram LAP diminuída.

A média de sobrevida é de 3 a 4 anos a partir do diagnóstico de LMC. Para adultos foram determinados fatores prognósticos que podem prever a duração da fase crônica. Os fatores que sugerem rápida transformação blástica são: esplenomegalia (> 15 cm), hepatomegalia (

> 6 cm), trombocitopenia ($< 150 \times 10^9/l$), trombocitose ($> 500 \times 10^9/l$), leucocitose ($> 100 \times 10^9/l$), blastos $> 1\%$ ou grânulos imaturos $> 20\%$ ^{94,100}. O significado destes fatores prognósticos em crianças com LMC é menos conhecido. Porém Castro-Malaspina em um estudo feito em 1983, mostrou que somente a contagem de blastos na medula óssea e no sangue periférico tem significado prognóstico nas crianças¹⁹. No presente estudo 3 crianças encontram-se em fase crônica: os casos nº 9, 12 e 15 respectivamente a 108, 51 e 42 meses do diagnóstico. Duas crianças evoluíram para LMA: casos nº 10 e 14 respectivamente 48 e 2 meses do diagnóstico (ambos evoluíram para o óbito). Em 2 casos a crise blástica foi do tipo linfóide: casos nº 11 e 13 respectivamente a 16 e 6 meses do diagnóstico. O caso nº 11 evoluiu para o óbito e o caso nº 13 encontra-se vivo após indução para LLA e 18 meses após transplante de medula óssea.

III- PANCITOPENIA PRECEDENDO L.L.A.

Em nosso estudo encontramos 3 casos de LLA precedidos de pancitopenia, o que representa 1% (3/284) das leucemias agudas e 1.3% (3/230) das leucemias linfoblásticas agudas.

As citopenias reversíveis, as AAG e as leucemias nem sempre são entidades claramente definidas e separadas. Entre os anos 50 e 70 pouco se publicou sobre a incidência de leucemia em pacientes que apresentavam inicialmente o diagnóstico de AAG. Li & Nathan (1971)⁶² publicaram uma frequência de 3% em uma série com 100 crianças, porém a real frequência de evolução para leucemia aguda na AAG é ainda controversa.

Em adultos 5 a 10% dos casos de aplasia desenvolvem leucemia e sabe-se que na criança esta incidência é também baixa^{5,72,75}. . Bernard & Schaison (1980)¹¹ reportaram um estudo com 2.000 crianças portadoras de Leucemias Agudas e 200 crianças com anemia aplástica. Foram encontradas neste trabalho 13 crianças com aplasia que desenvolveram leucemias (6.5% das aplasias) correspondendo a 0.65% dos 2.000 casos de leucemia. Ao diagnóstico podemos encontrar desde citopenia de uma das 3 séries até pancitopenia.

As desordens clonais ocorrem tanto nas AAG congênitas quanto nas adquiridas reforçando a teoria de que a desordem ocorre na célula primordial. A frequência de anormalidades somáticas que são manifestadas entre os pacientes com AAG congênitas, envolvendo tecidos embrionários e mesodérmico primitivo de onde as células hematopoiéticas são derivadas, sugere que o defeito ocorre em um estágio da embriogenese que precede o desenvolvimento do sistema hematopoiético. O tipo mais comum das AAG congênitas é a Anemia de Fanconi, condição autossômica e recessiva. As manifestações malignas incluem leucemias agudas (em 10% dos casos), tumores hepáticos, gastrointestinais e cutâneos. A maioria dos casos de leucemias são mielóides⁶⁹. Comumente há um intervalo de aproximadamente 5 anos desde o início da pancitopenia e a leucemia aguda.

A disqueratose congênita é outra síndrome congênita em que 50% dos casos desenvolvem AAG. Está associada com anormalidades cutâneas , de mucosas e unhas e há um alto índice de carcinoma de células escamosas. Uma associação com leucemia aguda é bastante rara e foi reportada pela primeira vez em 1991 por Marsh et al⁶⁹.

Schwachman et al (1964)⁹² publicaram a síndrome de Schwachman-Diamond, condição autossômica recessiva caracterizada por neutropenia, insuficiência pancreática e, em alguns casos, com disostoses metafisárias que progridem para AAG em 25% das crianças e para LNLA em 7% dos casos⁹².

Melhorn et al (1970)⁷⁰ referiam que a relação entre AAG e leucemia era um fenômeno intrigante. Ao mesmo tempo que notavam evolução para leucemia nos casos inicialmente identificados com anemia aplástica idiopática, observaram também transformação leucêmica em casos onde se notava inicialmente aplasia secundária a benzeno e cloranfenicol. Com isso questionavam: "É a pré-leucemia simplesmente uma manifestação atípica da leucemia que teria uma fase da doença totalmente diferente quanto à patogênese, porém morfológicamente indistinguível da anemia aplástica? Ou essas causas exógenas levariam simultaneamente à aplasia e à leucemia?". Teoricamente o potencial para transformação leucêmica estaria presente em todos os indivíduos que sofrem uma agressão às células hematopoiéticas, mas a leucemia se desenvolveria somente naqueles que, por causas desconhecidas, teriam uma perda na habilidade para controlar a sequência de mudanças ocorridas na M.O. e haveria como consequência acúmulo de blastos.

Em nossa análise, por serem casos de avaliação retrospectiva, somente no caso de número 18 (TABELA XVI) foi possível avaliar histologicamente com biópsia da medula óssea e observamos celularidade bastante diminuída com presença de elementos das séries eritroblástica e megacariocitária com raríssimas células da linhagem granulocítica.

Melhorn et al (1970)⁷⁰ já descreviam 6 casos com diagnóstico inicial de anemia aplástica que responderam rapidamente à terapia com prednisona e que retornaram a um estado hematológico normal. Após 4 a 7 semanas os pacientes novamente apresentaram pancitopenia mas o quadro de LLA foi finalmente diagnosticado através do sangue periférico e aspirado da medula óssea. Pancitopenia pode ocorrer tanto na AAG como na LLA na sua forma aleucêmica, porém o número de plaquetas tende a ser melhor preservado do que o de neutrófilos; o baço, está frequentemente bastante aumentado na LLA⁶⁹.

Enquanto Melhorn et al encontraram esplenomegalia nos casos com LLA, em nenhum caso dos nossos 7 pacientes com pancitopenia o aumento de baço foi encontrado no exame físico da admissão (inclusive naqueles 3 casos que evoluíram posteriormente para LLA). Reforçado através dos dados acima citados por Melhorn et al e constatados na nossa série sugerimos que os nossos pacientes portadores de pancitopenia com evolução para LLA têm como

diagnóstico: anemia aplástica grave com evolução para LLA e não leucemia aleucêmica.

Schackelford et al (1972)⁹¹ apresentaram 3 casos que inicialmente foram diagnosticados como anemia aplástica. Entretanto estes casos apresentam radiologicamente mas não hematologicamente anormalidades que os levaram a suspeitar de leucemia. Nos 3 casos houve recuperação das contagens do sangue periférico após terapia com prednisona ou testosterona com manifestação da LLA de 1 a 3 meses após.

Sills & Stockman (1981)⁹³ publicaram 2 casos e após revisão de literatura mostraram que todos os casos apresentaram hipoplasia da série granulocítica e megacariocítica sem nenhuma evidência de leucemia na medula óssea e alguns casos exibiram hipoplasia eritróide e, em alguns casos, havia concomitantemente reticulocitose. Referem também ser impossível determinar o efeito do estado pré-leucêmico em relação ao prognóstico e sobrevida após o processo leucêmico. Ambos os casos publicados por Sills e Stockman entraram em remissão completa após 42 e 66 meses de terapia.

Homans et al (1989)⁴⁸ descreveram um caso e fizeram referência a levantamento da literatura de aproximadamente 40 casos encontrados de LLA com fase pré-leucêmica. Estes autores reuniram diversas hipóteses : a- existência de desordem clonal, b- coexistência de infecções, c- presença de corticóide endógeno, d- exposição de toxinas endógenas ,

e- aplasia adquirida.

Em nossos casos foi feita análise rigorosa da medula óssea através da citologia em todos os casos e biópsia de crista ilíaca para análise da citologia em apenas um caso por tratar-se de um estudo retrospectivo. Não pudemos apontar em nenhum dos 3 casos evidencia de leucemia no momento do diagnóstico à admissão. O diagnóstico de leucemia ocorreu respectivamente 6,2 e 20 meses após a primeira avaliação para os casos 16,17 e 18. Dois destes casos entraram em remissão (casos de número 17 e 18). O caso de número 16 evoluiu para o óbito após o diagnóstico de leucemia e o caso 17 evoluiu para o óbito alguns meses após a remissão por apresentar recidiva e progressão da doença. O paciente de número 18 encontra-se vivo em tratamento há 6 meses após o diagnóstico de LLA.

Outra discussão está em torno do diagnóstico diferencial entre AAG e a mielodisplasia hipocelular. Marsh et al (1991)⁶⁹ descreveram que, apesar do grupo FAB ter apresentado os critérios da SMD clássica, mais tarde foi publicado que 5 a 10% dos pacientes com SMD apresentam medula óssea hipocelular. Em revisão publicada por Fohlmeister et al (1985)³⁵ foi mostrado que, em 111 pacientes com pancitopenia e medula óssea hipocelular, a presença de micromegacariócitos displásicos e reticulina aumentada estava associada com um alto risco de transformação leucêmica mas que disgranulopoise e

diseritropoiese foram fatores menos importantes. Segundo estes autores a AAG verdadeira pode apresentar atipias na série eritroblástica e, se houver poucos megacariócitos para serem analisados, se tornará praticamente impossível a distinção morfológica clara entre a AAG e SMD hipocelular. Entretanto, a presença de neutrófilos com anomalia de Pelger pode ser discriminatória. A análise da clonalidade em alguns pacientes com probes de DNA ou cariótipo seria necessária para diferenciar a AAG da SMD hipocelular⁵⁴. É possível que a SMD hipocelular represente um estágio intermediário de evolução entre a AAG e a SMD.

Em nossa série, através da análise do mielograma pôde-se notar celularidade diminuída em série branca nos 3 casos, com displasia leve em 2 casos e moderada em 1. Os 3 casos apresentavam celularidade diminuída na série eritroblástica com displasia leve em 2 casos. Na série megacariocitária 2 casos apresentaram raros megacariócitos e no 3º caso estes não foram encontrados; a displasia na série megacariocítica foi leve nos 2 casos. Nestes 3 casos com diagnóstico de LLA após período de pancitopenia o diagnóstico de SMD foi praticamente afastado pois estes pacientes não apresentavam elementos na medula óssea para preencher os critérios FAB. Desta forma não pudemos classificá-los como sendo portadores de SMD hipocelular.

CONCLUSÃO

- Nos casos estudados foi possível aplicar a classificação utilizada em adultos para os pacientes portadores de síndrome mielodisplásica (classificação FAB).

- Respeitando a validade estatística da amostra analisada, os tipos RAEB de SMD foram os mais frequentemente encontrados. Estes achados estão de acordo com outros trabalhos na literatura sobre o assunto onde sabe-se que predominam os tipos de pior prognóstico : RAEB e RAEB-t e também que os casos RARS estão praticamente ausentes na faixa pediátrica.

- Entre os pacientes com SMD em nossa série observamos um número maior de casos com transformação leucêmica comparativamente com os adultos.

- Entre as crianças portadoras de LMC do nosso estudo, em relação aos aspectos citológicos da medula óssea, observamos uma predominância de casos com proliferação granulocítica. A frequência aumentada de proliferação granulocítica foi maior em relação aos adultos estudados em nosso meio e citados na literatura.

- Os achados clínicos e laboratoriais observados em nossos pacientes portadores de LMC mostrou que os níveis de leucócitos são elevados, a esplenomegalia é acentuada e há elevado número de blastos na medula óssea e no sangue periférico, o que não é comum o aparecimento de tais comemorativos em pacientes adultos porém a evolução clínica é semelhante.

- Nas crianças ocorre um quadro de pancitopenia que imita anemia aplástica e que evolui para LLA . Este quadro é diferente da SMD hipocelular vista no adulto onde ocorrem atipias celulares e aumento de megacariócitos e que evoluem para LMA.

ANEXOS

ANEXO 1

- 1- (N)- NOME.....
- 2- (RG)- REGISTRO.....
- 3- (DN)- DATA NASCIMENTO.....
- 4- (S)- SEXO: (1) MASCULINO (2) FEMININO
- 5- (DA)- DATA DA ADMISSÃO.....
- 6- (PQ)- PRINCIPAL QUEIXA: (1) ANEMIA (2) DOR ARTICULAR
(3) SANGRAMENTO (4) INFECÇÃO (5) ADENOMEGALIA
(6) FEBRE (7) OUTRAS (8) SEM QUEIXAS
- 7- (LI)- LINFONODOS: (1) SIM (2) NÃO
- 8- (FI)- FÍGADO:.....cm
- 9- (BA)- BAÇO:.....cm
- 10- (DHA)- DATA DO HEMOGRAMA ANTES DA ADMISSÃO (NA ORIGEM).....
- 11- (HBA)- HEMOGLOBINA ANTES ADMISSÃO:.....
- 12- (LEA)- TAXA DE LEUCOCITO ANTES ADMISSÃO.....
- 13- (PLH)- CONTAGEM DE PLAQUETAS ANTES ADMISSÃO:.....
- 14- (DRH)- DATA DO HEMOGRAMA NO HOSPITAL (NA ADMISSÃO).....
- 15- (HBH)- HEMOGLOBINA NO HOSPITAL (ADMISSÃO).....
- 16- (LEH)- TAXA DE LEUCOCITO NO HOSPITAL (NA ADMISSÃO).....
- 17- (BLAN)-NUMERO ABSOLUTO DE BLASTOS NO SANGUE PERIFERICO.....
- 18- (MO)- NUMERO ABSOLUTO DE MONOCITOS NO SANGUE PERIFERICO.....
- 19- (PLA)- CONTAGEM DE PLAQUETAS NO HOSPITAL (NA ADMISSÃO).....

- 20-(RGE)- RELAÇÃO G:E NO MIELOGRAMA DA ADMISSÃO:
- (1) PREJUDICADA (2) ATÉ 3:1 (3) >3 E < 10:1
(4) > 10 E < 50:1 (5) > 50:1 (6) NÃO REALIZADO
- 21-(SGMI)-SÉRIE GRANULOCÍTICA NO MIELOGRAMA: (1)(2)(3)(4)(5)
- 22-(SEMI)-SÉRIE ERITROBLÁSTICA NO MIELOGRAMA: (1)(2)(3)(4)(5)
- 23-(SMMI)-SÉRIE MEGACARIOBLÁSTICA NO MIELOGRAMA:(1)(2)(3)(4)(5)
- (1)RAROS ELEMENTOS (2)HIPO (3)NORMO (4)HIPER (5)NÃO COLHIDO
- 24-(PBLA)-PORCENTAGEM DE BLASTOS NA MEDULA NA ADMISSÃO.....
- 25-(PERO)-PEROXIDASE:(1) POSITIVA (2) NEGATIVA (3)NÃO REALIZADA
- 26-(PAS)- PAS: (1) POSITIVA (2) NEGATIVA (3) NÃO REALIZADA
- 27-(DD)- DIAGNÓSTICO DEFINITIVO: (1) ANEMIA (2) APLASIA + LLA
(3) APLASIA SEM LLA (4) LLA (5) LMA
(6)LMC (7) SMD (8) INFECÇÃO
- 28-(EC)- ESTUDO DO CARIÓTIPO: (1) NÃO REALIZADO (2) Ph +
(3) SIM-NORMAL (4) MONOSSOMIA C (5) OUTRAS ALT
- 29-(HBF)- HEMOGLOBINA FETAL:(1) NÃO REALIZADA (2) NORMAL (3)AUMEN
- 30-(FA)- FOSFATASE ALCALINA:(1) NÃO (2) NORMAL (3) AUMEN (4)DIM
- 31-(AED)- ANTECEDENTES DE EXPOSIÇÃO A DROGAS:(1) (2) (3)
- 32 (AC)- ANTECEDENTES DE CANCER NA FAMÍLIA: (1) (2) (3)
(1) SIM (2) NÃO (3) NÃO REFERIDA
- 33-(SC)- SÍNDROMES CONGÊNITAS: (1) NÃO (2) MONGOL (3) OUTRAS
- 34-(DUI)- DATA DA ÚLTIMA INFORMAÇÃO.....
- 35-(STA)- STATUS: (1) RETORNO ORIGEM (2) VIVO SEM DOENÇA (3) VIVO COM DOENÇA
(4) ÓBITO (5) PERDIDO

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. ANDERSON, R. L. & BAGBY, G. C. - The prognostic value of cromosome studies in patients with the preleukemic syndrome (hemopoietic dysplasia). *Leuk. Res.*, **6**:175-81, 1982.

2. APPELBAUM, F. R.; STORB, R. L; RAMBERG, R. E.;
 SHULMAN, H.M.; BUCKNER, C.D.; CLIFT, R. A.;
 JOACHIM DEEG, H.J.; FEFER, A.; SANDERS, J.;
 SELF, S.; SINGER, J.; STEWART, P.;
 SULLIVAN, K.; WITHERSPOON, R.; THOMAS, E.D. -
Treatment of pre leukemia syndromes with marrow transplantation. *Blood*, **69**:92-6, 1987.

3. APPELBAUN, F.R.; BARRAL, J.; STORB, R. - Clonal cytogenetic abnormalities in patients with other wise typical aplastic anemia. *Exp. Hematol.*, **17**:1134-9, 1987.

4. ARIEL, I.; WEILER-RAVELL, D.; STALNIKOWICS, R. -
Preleukemia in acute lymphoblastic leukemia. *Acta Haematol.*, **66**:50-2, 1981.

5. ARLANDI, E.; ALESSANDRINO, E.P.; CALDIRERA, D.,
BERNASCONI, C. - Leukemia developing after
aplastic anemia: report of 8 cases. **Acta
Haematol.**, 79:174-7, 1988.
6. BARANGER, L.; BARUCHEL, A.; LEVERGER, G.;
SCHAISON, G.; BERGER, R. - Monosomy 7 in
childhood hemopoietic disorders. **Leukemia**,
4:345-9, 1990.
7. BEARD, M.E.J.; BATEMAN, C.J.T.; CROWTHER, D.C.;
WRIGLEY, P.F.M.; WHITEHOUSE, J.M.A.; FAIRLLEY,
G.H.; SCOTT, R.B. - Hypoplastic acute
myelogenous leukemia. **Br. J. Haematol.**,
31:167-76, 1975.
8. BELANGER, R.; BYGER, M.; PEREALULT, C., BONNY,
C.; ST. LOUIS, J. - Bone marrow transplantation
for myelodysplastic syndromes. **Br. J.
Haematol.**, 69:29-33, 1988.

9. BENNETT, J. M.; CATOVSKY, D.; DANIEL, M. T.; FLANDRIN, G.; GALTON, D.A.G.; GRALNICK, H.R.; SULTAN, C. - Proposals for the classification of myelodysplastic syndromes. *Br.J. Haematol.*, 51:189-99, 1982.
10. BENNETT, J. M.; CATOVSKY, D.; DANIEL, M. T.; FLANDRIN, G.; GALTON, D.A.G.; GRALNICK, H.R.; SULTAN, C. - Proposed revised criteria for the classification of acute myeloid leukemia. *Ann. Intern. Med.*, 103:620-5, 1985.
11. BERNARD, J. & SCAISON, G. - Transitory bone marrow failure. a series of 13 preleukemic cases in children. *Am. J. Pediatr. Hematol. Oncol.*, 2:141-4, 1980.
12. BERNDT, M. C.; KABRAL, A.; GRIMSLEY, P.; WATSON, N.; ROBERTSON, T.I.; BRADSTOCK, K.F. - An acquired Bernard-Soulier-like platelet defect associated with juvenile myelodysplastic syndrome. *Br. J. Haematol.*, 68:97-101, 1988.

13. BJORKMAN, S.E. - Chronic refractory anemia with sideroblastic bone marrow: a study of four cases. **Blood.** 11:250-9, 1956.
14. BLANK, J. & LANGE, B. - Preleukemia in children. **J. Pediatr.**, 98:565-8, 1981.
15. BLOCK, M.; JACOBSON, L. O.; BETHARD, W. F. - Preleukemic acute human leukemia. **JAMA**, 152: 1018-28, 1953.
16. BRANDWEIN, J. M.; HORSMAN, D. E.; EAVES, A. C.; EAVES, C.J.; MASSING, B.G.; WADSWORTH, L.D.; ROGERS, P.C.J.; KALOUSEK, D.K. - Childhood myelodysplasia: suggested classification as myelodysplastic syndromes based on laboratory and clinical findings. **Am.J. Pediatr. Hematol. Oncol.** 12:63-70, 1990.
17. BUNIN, N.; NOWELL, P. C.; BELASCO, J.; SHAH, N.; WILLOUGHBY, M.; FARBER, P.A.; LANGE, B. - Chromosome 7 abnormalities in children with Down's syndrome and preleukemia. **Cancer Genet. Cytogenet.**, 54:119-26, 1991.

18. CASTANEDA, V. L.; WILLIAMS, T. E.; HARPER, J.L.; GRAHAM-POLE, J.; PARMLEY, R.T. - Severe refractory anemia with ringed sideroblasts and bone marrow aplasia in a child. *Am. J. Pediatr. Hematol. Oncol.*, 14:70-6, 1992.
19. CASTRO-MALASPINA, H.; SCHAISSON, G.; BRIERE, J.; PASSE, S.; BRIERE, J.; PASQUIER, A.; TANZER, J.; JACQUILLAT, C.; BERNARD, J. - Philadelphia chromosome-positive chronic myelocytic leukemia in children: survival and prognostic factors. *Cancer*, 52:721-7, 1983.
20. CASTRO-MALASPINA, H.; SCHAISSON, G.; PASSE, S.; PASQUIER, A.; BERGER, R.; BAYLE-WEISGERBER, C.; MILLER, D.; SELIGMANN, M.; BERNARD, J. - Subacute and chronic myelomonocytic leukemia in children (Juvenile CML): clinical and hematologic observations and identification of prognostic factors. *Cancer*, 54:675-86, 1984.
21. CHESSLS, J.M. - Myelodysplasia. *Clin. Haematol.*, 4:459-82, 1991.

22. CHESSLS, J.M.; JANOSSY, C.; LAWLER, S.D.; WALKER, H.S. - The Ph 1 chromosome in childhood leukemia. *Br. J. Haematol.*, 41:25-41, 1979.
23. COHEN, J. R.; CREGER, W. P.; GREENBERG, P. L.; SCHRIER, S.L. - Subacute myeloid leukemia: a clinical review. *Am.J.Med.*, 66:959-66, 1979.
24. COOKE, J. V. - Chronic myelogenous leukemia in children. *J.Pediatr.*, 42:537-50, 1953.
25. CREUTZIG, U.; CANTU-RAJNOLDI, A.; RITTER, J.; ROMITTI, L.; ODENWALD, E.; CONTER, V.; RIEHM, H.; MASERA, G. - Myelodysplastic syndromes in childhood: report of 21 patients from Italy and West Germany. *Am. J. Pediatr. Hematol. Oncol.*, 9:324-30, 1987.
26. DACIE, J. V.; SMITH, M. D.; WHITE, J. C.; MOLLIN, D.L. - Refractory normoblastic anemia: a clinical and haematological study of 7 cases. *Br. J. Haematol.*, 5: 56-82, 1959.

27. DAMESHEK, W. & BALDINI, M. - The Di Guglielmo syndrome. **Blood**, 13:192-4, 1958.
28. DAMESHEK, W. - The DiGuglielmo syndrome revisited **Blood**, 34:567-72, 1969.
29. DE VANN, G.A.M.& VAM OOSTROM, C.G. - The aplastic presentation of childhood leukaemia. **Br. J. Haematol.**, 50:712-3, 1982 (Letter)
30. DE ALARCON, P. A.; MILLER, M.L., STUART, M.J. - Erithroid hypoplasia. an unusual presentation of childhood acute lymphocytic leukemia. **Am. J.Dis.Child.**, 132:763, 1978.
31. DREYFUS, B. - Preleukemic states. I. definition and classification. II. refractory anemia with an excess of myeloblasts in the bone marrow (smoldering leukemia). **Blood Cells**, 2:33-55, 1976.

32. DREYFUS, B.; ROCHANT, H.; SULTAN, C.; CLAUVIL, J.P.; YVART, J.; CHESNEAU, A.M. - Less anemias refractaires avec exces de myeloblastes dans Lamoelle: etude de onze observations. **Nouv. Presse Med.**, 78: 359-64, 1970.
33. DREYFUS, B.; SULTAN, C.; ROCHANT, H.; SALMON, C.H.; MANNONI, P.; CARTRON, J. P.; BOIVIN, P.; GALAND, C. - Anomalies of blood group antigens and erythrocyte enzymes in two types of chronic refractory anaemia. **Br. J. Haematol.**, 16:303-12, 1969.
34. FINLAY, J.; LUFT, B.; YOUSEM, S.; WOOD, G.S.; LINK, M.; ARVIN, A.; GLADER, B.; LENNETTE, E.; SHATSKY M.; OLDS, L.; BORCHERDING, W.; HONG, R.; PURTILO, D. - Chronic infectious mononucleosis syndrome, pancytopenia and polyclonal B- lymphoproliferation terminating in acute lymphoblastic leukemia. **Am. J. Pediatr. Hematol. Oncol.**, 8:18-27, 1986.

35. FOHLMEISTER, J.; FISCHER, R.; MODDER, B.; RISTER, M.; SCHAEFER, M.E. - Aplastic anaemia and the hipocelular myelodysplastic syndrome: histomorphological, diagnostic and prognostic features. *J. Clin. Pathol.*, 38:1218-24, 1985.
36. FOUCAR, K.; LANGDON, R.; ARMITAGE, J. O.; OLSON, D.B.; CARROLL, T.J. - Myelodysplastic syndromes: a clinical and pathologic analysis of 109 cases. *Cancer*, 56:553-61, 1985.
37. FRISCH, B.; BARTL, R. CHAICHIK, S. - Therapy-induced myelodysplasia and secondary leukaemia. *Scand. J. Haematol.*, 36 (supp 45):38-47, 1986.
38. GADNER, H. - Myelodysplasia in childhood. *Acta Paediatr. Hungaria*, 31:3-12, 1991.
39. GARNER, H. & HAAS, O.A. - Experience in pediatric myelodysplastic syndromes. *Hematol. Oncol. Clin. North Am.* 6:655-72, 1992.

40. GEORGII, A.; VYKOUPII, K.F.; BUHR, T.; CHORITZ, H.; DOHLER, U.; KALOUTSI, V.; WERNER, M. - Chronic myeloproliferative disorders in bone marrow biopsies. **Pathol. Res. Pract.** 186: 3-27, 1990.
41. GUINAN, E. C.; TARBELL, N.J.; TRANTRAVAH, R.; WEINSTEIN, H.J. - Bone marrow transplantation for children with myelodysplastic syndromes. **Blood**, 73:619-22, 1989.
42. HAMILTON-PATERSON, J. L. - Pre leukemic anemia. **Acta Haematol.**, 2:309-16, 1949.
43. HANN, I.M. - Myelodysplastic syndromes. **Arch. Dis. Child.**, 67:962-6, 1992.
44. HASLE, H.; JACOBSEN B. B.; PEDERSEN, N. T. - Myelodysplastic syndromes in childhood: a population based study of nine cases. **Br. J. Haematol.**, 81:495-8, 1992.

45. HEILMEYER, L.; KEIDERLING, W.; BILGER, R.;
BERNAUER, H. - Uber chronische refraktare
anamien mit sideroblastischem Knochenmark
(anaemia refractoria sideroblastica) . *Folia
Haematol.*, 2:49-60, 1958.
46. HEHLMANN, R.; ZONNCHEN, B.; THIEL, E.; WALTHER,
B. - Idiopathic refractory sideroachrestic
anemia - IRSA - progressing to acute mixed
lymphoblastic myelomonoblastic leukemia: case
report and review of the literature. *Blut.*,
46:11-21, 1983.
47. HERROD, H. G.; DOW, L. W.; SULLIVAN, J. L. -
Persistent Epstein-Barr virus infection
mimicking juvenile chronic myelogenous
leukemia: immunologic and hematologic
studies. *Blood*, 61:1098-1104, 1983.
48. HOMANS, A. C.; COHEN, J. L.; BARKER, B.E.; MAZUR,
E.M. - Aplastic presentation of acute
lymphoblastic leukemia: evidence for
cellular inhibition of normal hematopoietic
progenitors. *Am. J. Pediatr. Hematol.
Oncol.*, 11:456-62, 1989.

49. HOMANS, A.C.; YOUNG, P.C.; DICKERMAN, J44.D.; LAND, M.C. - Adult-type CML in childhood: case report and review. *Am. J. Pediatr. Hematol. Oncol.*, 6:220-4, 1984.
50. HORIIKE, S.; TANIWAKI, M.; MISAWA, S.; ABE, T. - Chromosome abnormalities and karyotypic evolution in 83 patients with myelodysplastic syndrome and predictive value for prognosis. *Cancer*, 62:1129-38, 1988.
51. INABA, T.; HAYASHI, Y.; HANADA, R.; NAKASHIMA, M.; YAMAMOTO, K. NISHIDA, T. - Childhood myelodysplastic syndromes with 11p15 traslocation. *Cancer Genet. Cytogenet.*, 34:41-6, 1988.
52. ISLAM, A.; CATOVSKY, D.; GALTON, D. A. G. - Histological study of bone marrow regeneration following chemotherapy for acute myeloid leukemia and chronic granulocytic leukamia in blast transformation. *Br. J. Haematol.* 45:535-40, 1980.

53. JACOBS, R. H.; CORNBLEET, M. A.; VARDIMAN, J. W.;
LARSON, R.A.; LE BEAU, M.M.; ROWLEY J.D. -
Prognostic implications of morphology and
karyotype in primary myelodysplastic
syndromes. *Blood*, 67:1765-72, 1986.
54. JANSSEN, J. W. G.; BUSCHIE, M.; LAYTON, M.,
DREXLER, H.G.; LYONS, J.; VAN DEN BERGHE, H.;
HEIMPEL, H.; KUBANEK, B.; KLEIHAUER, E.;
MUFTI, G.J.; BARTRAM, C.R. - Clona analysis
of myelodysplastic syndromes: evidence of
multipotent stem cell origin. *Blood*, 73:248-54,
1989.
55. KANEKO, H.; MASEKI, N.; SAKURAI, M.; SHIBUYA, A.;
SHINOHARA, T.; FUJIMOTO, T.; KANNO, H.
NISHIKAWA, A. - Chromosome pattern in
juvenile chronic myelogenous leukemia,
myelodysplastic syndrome and acute leukemia
associated with neurofibromatosis. *Leukemia.*,
3:36-41, 1989.

56. KLINGEMANN, H. G.; STORB, R.; SANDERS, J.; BEEG, H.J.; APPELBAUM, F.R.; THOMAS E.D. - Acute lymphoblastic leukaemia after bone marrow transplantation for aplastic anaemia. **Br. J. Haematol.**, 63:47-50, 1986.
57. KOBRINSKY, N.; NESBIT, M. E.; RAMSAY, N.K.C.; ARTHUR, D.C.; KRIVIT, W.; BRUNNING, R.D. - Hematopoietic dysplasia and marrow hypocellularity in children: a preleukemic condition. **J. Pediatr.**, 100: 907-13, 1982.
58. KOEFFLER, H. P. - Myelodysplastic syndromes (preleukemia). **Sem. Hematol.**, 22:284-99, 1986.
59. KURBY, M. A.; WEITZMAN, S.; FREDMAN, M. H. - Juvenile chronic myelogenous leukemia differentiation from infantile cytomegalovirus infection. **Am. J. Pediatr. Hematol. Oncol.**, 12:292-6, 1990.

60. LARSON, R. A.; VARDIMAN, J. W.; LANGE, B. J. - Myelodisplasia in pediatric and adult patients. In: ANNUAL MEETING - EDUCATION BOOK, 28th, San Diego, 1992 - San Diego, 1992. p. 157-72.
61. LESSARD, M.; DUVAL, S.; FRITZ, A. - Unusual traslocation and chronic myeolocytic leukemia: "marked" Philadelphia chromosome (Ph1). **Cancer Genet. Cytogenet.**, 4:237-44, 1981.
62. LI, F. P. & NATHAN, D. G. - Therapy linked leukemia. **Br. Med. J.**, III: 765, 1971.
63. LINMAN, J. W. & BAGBY, G. C. - The preleukemic syndrome (hemopoietic dysplasia). **Cancer**, 42:852-64, 1978.
64. LINMAN, J. W. & BAGBY, F. C. - The leukemic syndrome: clinical and laboratory features, natural course and management. **Blood Cells.**, 17:11-31, 1976.

65. LINMAN, J. W. - Myelomonocytic leukemia and its preleukemic phase. **J. Chronic. Dis.**, 22:713-6, 1970.
66. LOPES, L. F.; BIANCHI, A.; LORAND-METZE, I. - Caracterização da leucemia mielóide crônica na infância. In: CONGRESSO BRASILEIRO DE HEMATOLOGIA, 19, Campinas, 1990. **Anais**, Campinas, 1990. p. 15 (abstract 23).
67. LORAND-METZE, I.; VASSALLO, J.; SOUZA, C.A. - Histological and cytological heterogeneity of bone marrow in Philadelphia - positive chronic myelogenous leukaemia at diagnosis. **Br. J. Haematol.**, 67:45-9, 1987.
68. LU, J. C.; LIN, M. T.; LAI, I. H.; SU, I. J. - Myelodysplastic syndrome in childhood: report of a case. **Acta Pediatr. Singapore**, 29:192-5, 1988.
69. MARSH, J.C. & GEARY, C.G. - Is aplastic anaemia a pre-leukaemic disorder?. **Br. J. Haematol.**, 77:447-52, 1991.

70. MELHORN, D. K.; GROSS, S.; NEWMAN, A.J. - Acute childhood leukemia presenting as aplastic anemia: the response to corticosteroids. **J.Pediatr.**, 77:647-52, 1970.
71. MIESCHER, P. A. & FARQUET, J. J. - Chronic myelomonocytic leukemia in adults. **Sem. Hematol.** 11:129-39, 1974.
72. MODAN, B.; SEGA, S.; SHANI, M.; SHEBA, C. - Aplastic anemia in Israel: evaluation of the etiological role chloranphenicol on a community wide basis. **Am. J. Med. Sci.**, 270:441-5, 1975.
73. MUFTI, G. J.; STEVENS, J. R.; OSCIER, D. G.; HAMBLIN, T. J.; MACHIN, D. - Myelodysplastic syndromes: a scoring system with prognostic significance. **Br. J. Haematol.**, 59:425-33, 1985.

74. McMANUS, P. & WEISS, L. - Busulfan-induced chronic bone marrow failure: changes in cortical bone, marrow stromal cells and, adherent cell colonies. *Blood*, **64**:1036-41, 1984.
75. Pierre, R. V. - Preleukemia states. *Sem. Hematol.* **11**:73 , 1974.
76. PIERRE, R. V.; CATOVSKY, D.; MUFTI, G. J.; SWANSBURY, G.J.; MECUCCI, C.; DEWALD, G.W.; RUUTU, T.; VAN DEN BERGHE, H.; ROWLEY, J.D.; MITELMAN, F.; REEVES, B.R.; ALIMENA, G.; GARSON, O.M.; LAWLER, S.D.; de la CHAPELLE, A. - Clinical-cytogenetic correlations in myelodysplasia (preleukemia). *Cancer Genet. Cytogenet.*, **40**:149-61, 1989.
77. REEVES, J. D.; DRIGGERS, D. A.; KILEY, V.A. - Household insecticide associated aplastic anaemia and acute leukaemia in children. *Lancet*, **II**:300-1, 1981 (Letter).

78. REVOLTELLA, R.P.; VIGNETI, E.; FRUSCALZO, A.;
PARK, M.; RAGONA, G.; ROCCHI, G.; CALEF, E. -
Epstein-Barr virus DNA sequences in
precursor monocyte macrophage cell lines
established from the bone marrow of children
with maturation defects of haematopoiesis.
J.Gen.Virol. 70:1203-15 , 1989.
79. RHEINGOLD, J. J.; KAUFMAN, R.; ADELSON, E.; LEAR,
A. - Smoldering acute leukemia. **N.Engl.**
J.Med.; 268:812-5, 1963.
80. ROBERTS, B. E. & ABBOTT, C. R.; FORTT, R.W. -
Preleukemia: a report of four cases. **Acta**
Haematol., 39:20-8, 1968.
81. ROHOADS, C.P. & BARKER, W.H. - Refractory anemia:
an analysis of one hundred cases. **JAMA**,
110:794-6, 1938.

82. RUBIN, P.; CONSTINE, L. S. III.; SCARANTINO, C. W. - The paradoxes in patterns and mechanism of bone marrow regeneration after irradiation. II. Total body irradiation. **Radiother. Oncol.** 2:227-33, 1984.
83. SAARINEN, U. M. & WEGELIUS, R. - Preleukemic syndrome in children. **Am. J. Pediatr. Hematol.**, 6:137-45, 1984.
84. SAARNI, M. I. & LINMAN, J.W. - Preleukemia: the hematologic syndrome preceding acute leukemia. **Am.J.Med.**, 55:38-48, 1973.
85. SALLAN, S. E. & HARRIS, N.L. - A 14 year-old boy with fluctuating pancytopenia and a nasopharyngeal mass. **N. Eng. J.Med.**, 316:1008-17, 1987.
86. SANDERS, J. E.; BUCHNER, C. D.; THOMAS, E. D.; FLEISCHER, R.; SULLIVAN, K.M.; APPELBAUM, F.A.; STORB, R. - Allogeneic marrow transplantation for children with juvenile chronic myelogenous leukemia. **Blood**, 71:1144-6, 1988.

87. SCANTINO, C. W.; RUBIN, P.; CONSTINE, L. S.III -
The paradoxes in patterns and mechanism of
bone marrow regeneration after
irradiation. I. different volumes and
doses. **Radiother. Oncol.**2:215-25, 1984.
88. SCHMALZL, F. & HELLRIEGEL, K. P. - **Preleukemia.**
New York, Springer - Verlary, 1979.
89. SCHWARTZ, C. & COHEN, H. J. - Preleukemic
syndromes and other syndromes predisposing
to leukemia. **Pediatr. Clin. North Am.**,
35:853-71, 1988.
90. SEXAUER, J.; KASS, L.; SCHNITZER, B. - Subacute
myelomonocytic leukemia: clinical, morphologic
and ultrastructural studies of 10 cases. **Am.**
J. Med., 57:853-61, 1974.
91. SHACKELFORD, G. D.; BLOOMBERG, G.; McALISTER, W.
H. - The value of roentgenography in
differentiating aplastic anemia from
leukemia masquerading as aplastic anemia. **AJR**
Am.J. Roentgenol., 116:651-4, 1972.

92. SHWACHMAN, H.; DIAMOND, L.K.; OSHI, F.A.; KHAW, K. - The syndrome of pancreatic insufficiency and bone marrow dysfunction. **J.Pediatr**, **65**:645-63, 1964.
93. SILLS, R. H. & STOCKMAN III, J. A. - Pre leukemic states in children with acute lymphoblastic leukemia. **Cancer**, **48**:110-2, 1981.
94. SOKAL, J.E.; COX, E.B.; BACCARANI, M.; TURA, S.; GOMEZ, G.A.; ROBERTSON, J.E.; TSO, C.Y.; BRAUN, T.J. CLARKSON, B.D.; CERVANTES, F.; ROZMAN, C.; ITALIAN COOPERATIVE CML STUDY GROUP. - Prognostic discrimination in "good-risk" chronic granulocytic leukemia. **Blood**, **63**:789-99, 1984.
95. STREULI, R.A.; TESTA, J.R.; VARDIMAN, J.W., MINTZ, U.; GOLOMB, H.M.; ROWLEY, J.D. - Dysmyelopoietic syndrome: sequential, clinical, and cytogenetic studies. **Blood**, **55**:636-44, 1980.

96. TEERENHOVI, L. & LINTULA, R. - Natural course of myelodysplastic syndromes - Helsinki experience. **Scand. J. Haematol**, 36(suppl 45):102-6, 1986.
97. TENIZAWA, A.; SONOMURA, T.; WAKAZONO, Y., AKIYAMA, Y.; KUBOTA, M.; MIKAWA, H. - Successful induction chemotherapy for childhood RAEB-t with VP16: a case report. **Rinsho Ketsueki**, 30:1052-7, 1989.
98. TOLEDANO, S. T. - Preleukemic phase in childhood acute lymphoblastic leukemia. **J.Pediatr.**, 91:507, 1977.
99. TUNCER, M. A.; PAGLIUCA, A.; HICSONMEZ, G.; YETGIN, S.; OZSOYLU, S.; MUFTI, G.J. - Primary myelodysplastic syndrome in children: the clinical experience in 33 cases. **Br. J. Haematol.**, 82:347-53, 1992.
100. TURA, S.; BACCARANI, M.; CORBELLI, G.; THE ITALIAN COOPERATIVE STUDY GROUP ON CHRONIC MYELOID LEUKAEMIA. - Staging of chronic myeloid leukaemia. **Br. J. Haematol.**, 47:105-19, 1981.

101. VAN DEN BERGHE, H.; VERMAELEN, K.; MECUCCI, C.;
BARBIERI, D.; TRICOT, G. - The 5q - anomaly.
Cancer Genet. Gytogenet. 17:189-255, 1985.
102. VAN WERING, E.R.; KAMPS, W.A.; VOSSEN, J.M.; VAN
DER LIST-NUVER, C.J.A.; THEUNISSEN, P.M.V. -
Myelodysplastic syndromes in childhood: three
case reports. **Br. J. Haematol.**, 60:137-42,
1985.
103. VAN'T VEER-KORTHOF, E. T. & VOSSEN, J. M. -
Myelodysplastic syndrome in childhood. **Br. J.**
Haematol., 71(Suppl):37, 1989 (abstracts
p.59).
104. VARELA, B. L.; CHUANG, C.; WOLL, J.; BENNETT, J.
M. - Modifications in the classification of
primary myelodysplastic syndromes: the
addition of a scoring system. **Haematol.**
Oncol. 3:55, 1985
105. WEGELIUS, R. - Preleukaemic states in children.
Scan. J.Hematol, 36 (Suppl):133-9, 1986.

106. WOODS, W.G.; LANGE, B.J.; KOBRINSKY, N.; BUCKLEY, J.; NEUDORF, S.; SHINA, D.; HAMMOND, D. - Intensively timed induction therapy followed by autologous (AUTO) or allogeneic (ALLO) bone marrow transplantation (BMT) for children with acute myeloid leukemia (AML) or myelodysplastic syndrome (MDS): a CCSG pilot study. - **Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.**, 10:795 A, 1991 (abstracts)
107. YUNIS, J.; RYDELL, R. E.; OKEN, M.M.; ARNESEN, M.A.; MAYER, M.G.; LOBELL, M.- Refined chromosome analysis as an independent prognostic indicator in de novo myelodysplastic syndromes. **Blood**, 67:1721-30, 1986.
108. ZIPURSKY, A.; PEETERS, M.; POON, A. - Megakaryoblastic leukemia and Down's syndrome. **Prog. Clin. Res.**, 246:3356, 1987.

FONTES CONSULTADAS

- ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE NORMAS TÉCNICAS (ABNT).

Referências bibliográficas: procedimento (NBR 6023/89). Rio de Janeiro, ABNT, 1989. 19p.

- Herani, M.L.G. Normas para apresentação de dissertações e teses. S. Paulo, BIREME, 1990. 45p.

- INDEX MEDICUS - National Library of Medicine, Washington U.S. Department of Health, Education and Welfare, Public Health Service, 1980-90.

- INDEX MEDICUS LATINO-AMERICANO. São Paulo, Centro Latino-Americano de Informações em Ciências da Saúde 1980-90.