

IRENE GYONGYVÉR HEIDEMARIE LORAND

HETEROGENEIDADE DA MEDULA ÓSSEA
NA LEUCEMIA MIELOIDE CRÔNICA

Sua correlação com os dados clínicos e hematológicos.
Seu possível valor prognóstico.

Tese de livre-docência
apresentada à Faculdade
de Ciências Médicas da
UNICAMP
Área de Hematologia
Depto. de Clínica Médica

1984

A meus pais,
que me transmitiram o
amor de Deus e à vida.

"Então formou o Senhor Deus ao homem do pó da terra, e lhe so
prou nas narinas o folêgo da vida, e o homem passou a ser alma
viva vivente"

Gênesis 2:7

A Hiroshima, vítima do poder destruidor.

A S.C. cuja vida é evidência de que existe algo muito acima
das coisas visíveis e palpáveis, da saúde e da doença, da
vida e da morte.

AGRADECIMENTOS

Ao Prof.Dr. Axel Georgii com quem, em troca de idéias, surgiu a concepção definitiva deste trabalho.

Ao Dr. Djalma de Carvalho Moreira Filho, pela análise estatística do trabalho.

Ao Dr. Konradin Metze, pelo constante estímulo e auxílio na revisão Bibliográfica.

Ao Dr. José Vassalo pelo auxílio na análise histológica do presente material.

Aos colegas da Disciplina de Hematologia, pela valiosa colaboração e estímulo.

A Maria Helena Bizarro Salateo pelo trabalho de datilografia.

A Marcos Antonio Gõngora, pelo trabalho fotográfico.

A Luiz Alberto Grotta pelo trabalho de xerox

A Luiza Farah pela datilografia do Memorial.

ÍNDICE

Introdução	1
Objetivos	7
Casuística e Métodos	7
Resultados	10
Discussão	22
Conclusões	28
Referências Bibliográficas	30

INTRODUÇÃO

A leucemia mielóide crônica (LMC) é um processo miétoproliferativo clonal, originário da transformação neoplásica do precursor hemopoietico pluripotencial (28,41,59). Sua anormalidade cromossômica característica, o cromossoma Philadelphia (Ph¹) ocorre em cerca de 90% dos pacientes (25,28,41, 55,59) e é provavelmente adquirido em um dos passos da transformação neoplásica (15,17,20,28,42). O Ph¹ está presente não só na linhagem granulocítica, clinicamente a mais afetada, mas também nos eritroblastos, megacariócitos e linfócitos B (15, 32,41,59).

Seus aspectos clínicos, hematológicos e sua história natural são conhecidos desde há muito tempo (11,40,41,44,47, 55,59,65,72,73). Possui inicialmente uma fase crônica, bem controlada com quimioterapia oral, sendo a droga mais usada o busulphan (28,51,59,72), mas depois o paciente entra numa fase acelerada, com mais sintomas gerais, aumento do número de blastos circulantes e na medula óssea e refratariedade ao tratamento. Terminando na chamada crise blástica, muitas vezes um quadro muito semelhante à leucemia mielóide aguda (55, 59,66,72).

Incide em todas as idades, mas sua maior incidência é acima dos 40 anos. Esplenomegalia ocorre em 78% a 90% dos casos, acompanhada ou não de hepatomegalia. No hemograma é característica a leucocitose, que pode atingir níveis muito elevados. Segundo os autores, em 80% dos casos está acima de 50.000/mm³ (11) ou em 61,5% acima de 60.000/mm³ (47) mas comumente está acima de 100.000/mm³ (44,59,65). Apresenta os granulócitos em todos os estados de maturação, eosinofilia e/ou basofilia. É frequente uma discreta anemia, e as plaquetas geralmente são normais, podendo porém estar em número aumentado ou diminuído. Todos estes dados, na presença do Ph¹+ e da fosfatase alcalina (FA), fecham o diagnóstico de LMC.

Embora muitos autores descrevam os achados do mielo-

grama ao diagnóstico, a realização do estudo histológico da medula óssea não é habitual nesta doença, sendo realizado, quando necessário, durante a evolução da doença (41,59,62,72). No mielograma se encontra predomínio da série granulocítica, que apresenta boa maturação, eosinofilia e basofilia. O número de blastos é inicialmente menor que 5%, e o aumento desta taxa prenuncia a crise blástica. Os megacariócitos podem estar aumentados em número (11,59) e apresentar atípicas (19,67,68), mas não se tem dado maior importância a este fato.

Mielofibrose (MF), inclusive alterando a arquitetura medular ("mutilante", segundo os autores franceses) tem sido encontrada em até 30% dos casos durante a evolução da LMC, havendo por vezes dificuldade de diagnóstico diferencial com mielofibrose primária (6,14,34,36,37,41,70). Em trabalhos que estudam os aspectos histológicos da LMC ao diagnóstico, a frequência descrita do aumento de fibras de reticulina chega a 67% (6,13,70) e aumenta de frequência e intensidade no decorrer da doença. O significado clínico e prognóstico da mielofibrose tem sido estudado amplamente na literatura, e é muito discutido, mas há uma tendência a aceitar-se que o aumento de fibras reticulínicas não influi no prognóstico, ao passo que a MF mutilante é de má evolução, e precede a crise blástica - (6,13,38,66,70).

Em 1976 Georgii et al (21,22) chamaram a atenção para uma síndrome mieloproliferativa, caracterizada histologicamente na medula óssea por uma proliferação bilinear de série granulocítica e megacariócitos, que eles chamaram de mielose megacariocítica - granulocítica crônica (chronic megakaryocytic, granulocytic myelosis-CMGM). Esta síndrome evolue para um quadro de mielofibrose, indistinguível da mielofibrose primária (24,26). Pelo encontro de 63-70% de casos de Ph^{1+} nesta síndrome, eles incluíram a CMGM na síndrome clínica da LMC (24,26,27) que teria portanto 2 subtipos: um a leucemia granulocítica crônica (LGC) com uma proliferação pura de série granulocítica, e a CMGM (bilinear). Foram então descritas as diferenças clínicas e de evolução entre estes 2 subtipos (23,26,27). A CMGM ocorre em faixas etárias mais avançadas com média de idade de 66

anos, contra 54 anos para a LGC. Apresenta leucocitose menos intensa, isto é, raramente acima de $40.000/\text{mm}^3$, mas maior frequência de plaquetose (49% dos casos de CMGM e 14% na LGC). FA estaria geralmente aumentada na CMGM e diminuída na LGC. Em uma de suas casuísticas (26) Georgii encontrou em casos diagnosticados como mielofibrose precoce, uma frequência de 73% de casos Ph^1+ . A maior importância em se valorizar a existência destes dois subtipos de LMC por este grupo de autores é o fato de que, a LGC tem um tempo de evolução mais curto (sobrevida média 37 meses) e termina sempre em crise blástica. A CMGM, tem sobrevivida média de 54 meses e evolui para mielofibrose, e menos frequentemente para crise blástica (23,26,27). Todos estes dados foram obtidos, analisando-se casuísticas de biópsia de medula, de um modo retrospectivo.

Paralelamente, Bartl et al (1,19) também estudaram os aspectos da histologia medular na LMC, de um modo retrospectivo, mas partindo de casos diagnosticados por critérios clínicos. Eles encontraram, na análise de 544 casos, 43% com predomínio de série granulocítica (G), 26% de casos com proliferação das séries granulocítica e megacariocítica (G+M), 17% com MF e 12% com crise blástica incipiente (focos de células imaturas presentes no corte). Nos seus casos com biópsia sequencial, eles encontraram entre os casos G, 52% que não mudaram o padrão histológico medular na segunda biópsia, 9% que evoluíram para MF e 31% para crise blástica. Entre os casos G+M, 20% permaneceram inalterados, 12% se tornaram G, 39% fizeram MF e 25% evoluíram para crise blástica. Eles também puderam confirmar a melhor sobrevivida dos casos G+M, mas nada referem sobre diferenças clínicas dos subtipos. Não há porém, referência quanto aos achados citogenéticos nos seus casos.

Nos últimos anos, muitos novos conhecimentos no campo da citogenética e da biologia celular (2,3,7,18,56) aprofundaram muito nossos conhecimentos sobre a etiopatogenia e fisiopatologia da LMC. No entanto, sua história natural e tempo de sobrevivida, pouco puderam ser influenciados até hoje pelos recursos terapêuticos existentes (10,32,41,57). Apenas o

transplante de medula induz remissão completa e parece aumentar a sobrevivência dos pacientes (12,16,29,30,31,49,50,58,64). Mas este recurso está reservado para poucos pacientes, pois a LMC incide predominantemente em indivíduos acima dos 40 anos, onde o transplante é contraindicado.

No entanto, observa-se grande variação na resposta terapêutica (51,71) e no tempo de evolução da fase crônica. Tem sido grande o interesse dos autores em determinar os fatores prognósticos para esta doença.

Estes fatores têm sido procurados entre os dados clínicos, hematológicos e citogenéticos ao diagnóstico (4,10,33,38,39,40,53,54,60,62,63,69).

A presença do Ph^1 é o dado prognóstico mais importante conhecido até hoje (9,20,33,40,42,56), pois os pacientes que não o apresentam, têm uma evolução significativamente pior. É, porém, um critério que vale apenas para uma pequena proporção dos pacientes (8-15%). Outras anormalidades cromossômicas, ao lado do Ph^1 , também têm sido vistas como sinal de mau prognóstico (4,7,20,33,56,63). A importância da citogenética no estudo de casuísticas de LMC foi bem enfatizada por Kardinal et al (40) que encontraram diferenças significativas em amostras de pacientes com LMC Ph^1+ e amostras em que não se havia realizado exame citogenético.

Entre os dados clínicos, a idade da paciente não é aceita unanimemente como sendo de valor prognóstico. É citado prognóstico pior para pacientes acima de 60 anos (39) ou 70 anos (38) Sokal et al (63); numa revisão muito recente, consideraram a idade um parâmetro de risco significativo, mas com efeito progressivo (quanto maior a idade, pior o prognóstico).

Pacientes de sexo masculino têm evolução pior segundo alguns autores (4,38), mas a maioria não valoriza este dado.

A presença e o grau de hepatomegalia e esplenomegalia, parâmetros que representam sobrecarga tumoral do paciente, têm um valor prognóstico muito importante (4,10,33,38,39,

53,54,63,69,73). Mas não há unanimidade quanto ao tamanho de baço, de valor significativo. Sokal et al (63) na sua análise de 813 casos Ph^{+} , através do modelo de Cox para análise das interrelações entre fatores prognósticos, chegaram à conclusão de que a hepato - e a esplenomegalia são parâmetros interligados, e o tamanho de baço é um importante fator de risco, de efeito progressivo.

Quanto aos dados do hemograma, a presença de anemia é às vezes valorizado (10,33,39,69,73), mas foi verificada uma correlação negativa entre a taxa de hemoglobina e tamanho de baço. Portanto, ela deve ter valor prognóstico, já que quanto maior o baço, pior o prognóstico. A presença de eritroblastos circulantes também é considerado fator de risco (4,10), mas 50% dos pacientes apresentam este achado no hemograma (11, 55,59,65). A contagem global de leucócitos é um dado que representa sobrecarga tumoral. Seu valor prognóstico é bem conhecido. O valor-limite para maior risco varia segundo os autores (38,69), mas ela parece também ter significância progressiva (53,54,63). Entre os elementos da contagem específica de leucócitos, maior importância é dada à porcentagem de blastos (33,38,39,63,69). Quando está abaixo de 1% ao diagnóstico, os pacientes têm sobrevida mais longa. A taxa sobe, no decorrer da doença, precedendo a crise blástica (66). As porcentagens de eosinófilos e basófilos são menos importantes, mas quando a soma das duas está acima de 10% (33,38) ou 15% (63), é fator de risco.

Grande parte dos pacientes com LMC têm número de plaquetas normal no hemograma, mas a diminuição e especialmente o aumento, são considerados fatores de risco.

A porcentagem de blastos na medula, o único dado do mielograma utilizado para prognóstico, se comporta da mesma maneira que a taxa periférica. Na fase crônica está abaixo de 5%, mas sobe progressivamente na fase acelerada, e quando atinge 30%, o paciente é considerado em crise blástica (28,41,66, 72).

Recentemente tem-se tentado estabelecer sistemas de estadiamento para a LMC. As duas propostas existentes na literatura (10,69) usam parâmetros clínicos e hematológicos conhecidos como fatores de risco, e levam em consideração a soma do número de dados de mau prognóstico presentes ao diagnóstico num determinado paciente. Os dois sistemas não são concordantes entre si, e não são de uso generalizado.

Devido à interdependência entre vários fatores, e o fato de muitos deles terem valor progressivo (o que sujeita a crítica o uso de valores limites para boa e má evolução), levou Oguma et al (54) e Sokal et al (63) a estabelecer fórmulas de risco prognóstico, o que torna necessário o uso de recursos de informática para o cálculo do risco prognóstico dos pacientes, o que se torna pouco prático no atendimento dos pacientes.

Através de apenas 2 parâmetros: porcentagem de blastos periféricos e tamanho de baço, o mesmo Sokal (63) consegue separar 2 grupos de sobrevida média muito diferente. Os pacientes com porcentagem de blastos periféricos menor que 1% e baço menor que 6 cm (da reborda costal) têm sobrevida média de 61 meses, e os com porcentagem de blastos circulantes maior que 1% e baço maior que 6 cm, têm sobrevida média de 34 meses. Fica difícil, porém, estabelecer o prognóstico dos pacientes dos grupos intermediários.

Se tem discutido na literatura (28,51,54,63) se a diferente duração da fase crônica da LMC nos diversos pacientes é reflexo de diferenças intrínsecas da doença (agressividade ou velocidade de proliferação) ou apenas devido à fase em que o diagnóstico é feito (precoce ou tardio).

OBJETIVOS

Os estudos de parâmetros prognósticos na LMC não levam em consideração a histologia da medula. Mas, por outro lado os subtipos G e G+M teriam tempo e forma de evolução diferentes; mas não está estabelecido sua correlação exata com o quadro clínico clássico de LMC Ph¹. Tendo em vista estes aspectos, foi iniciado em 1981, na UNICAMP, um protocolo de estudo com os seguintes objetivos:

- 1 - verificar, entre pacientes de LMC diagnosticada por critérios clínicos, hematológicos e citogenéticos usuais, quais os aspectos que se encontra na histologia de medula ao diagnóstico.
- 2 - ver as características clínicas dos subtipos (se há quadros clínicos típicos, diferentes para cada subtipo).
- 3 - comparar os subtipos histológicos de LMC com os fatores prognósticos conhecidos para esta doença.

CASUÍSTICA E MÉTODOS

Foram estudados os pacientes adultos, portadores de LMC, e vistos na Disciplina de Hematologia da FCM-UNICAMP entre 1981 e 1984. Todos os pacientes foram diagnosticados pelos critérios usuais: clínicos, hematológicos (hemograma), citogenéticos (cariótipo) e citoquímicos (FA diminuída ou ausente).

Foram apenas considerados os casos Ph¹+ (30 pacientes), para se eliminar o diagnóstico diferencial com outras síndromes mieloproliferativas.

Em cada paciente realizou-se na avaliação diagnósti-

ca, biópsia de medula com imprint segundo técnica usada no nosso Serviço (45). Os fragmentos foram fixados em formol-etanol ácido acético (43) descalcificados com ácido nítrico a 5% e incluídos em parafina. Os cortes, de 3 micra de espessura foram corados pelo HE, e realizou-se impregnação argêntica das fibras de reticulina, segundo o método de Gomori. Os imprints foram corados pelo Leishman.

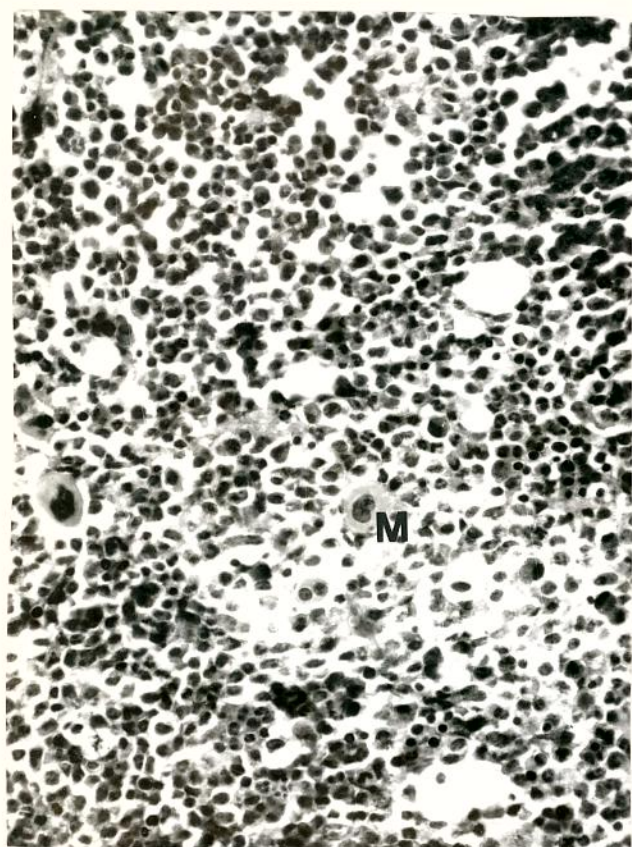
Segundo a biópsia inicial, os casos foram divididos em G (proliferação da série granulocítica; megacariócitos de aspecto normal e número diminuído - Fig. 1A) e G+M (proliferação mista granulocítica-megacariocítica - Fig. 1C) segundo os critérios descritos por Bartl, Frisch e Burkhardt (1,19). Dentro de cada grupo se colocou à parte os casos que apresentaram focos de células imaturas (G+B - Fig. 1B) ou áreas de mielofibrose mutilante (MF - Fig. 1D).

De cada paciente foram estudados os seguintes dados: idade, sexo, tamanho de fígado e baço. No hemograma considerou-se a taxa de hemoglobina (anemia: hemoglobina abaixo de 11g%) presença de eritroblastos circulantes, número total de leucócitos e as porcentagens de blastos, eosinófilos e basófilos, e a contagem de plaquetas. A variação normal para plaquetas, no nosso laboratório é de 150.000-400.000/mm³.

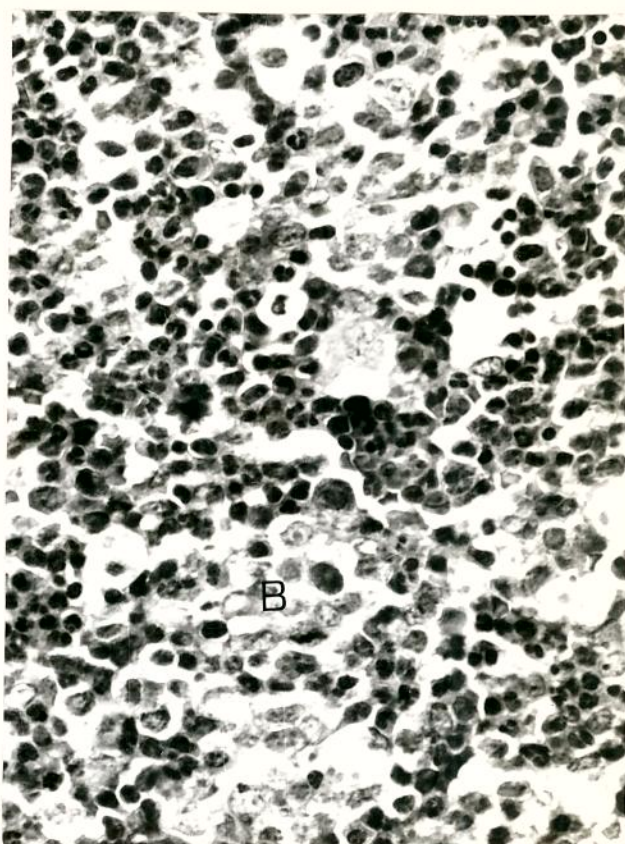
No imprint da medula contou-se 500 células, separando-se porcentagens de blastos, promielócitos, elementos mais maduros da linhagem neutrófila (Gr), eosinófilos, basófilos e eritroblastos. Foi analisado semiquantitativamente o número de + a ++++ ou ausentes. O score ++ está dentro dos limites normais. Quanto à sua morfologia foram analisadas todas as formas normais de evolução, e consideradas como atípicas, a presença de dissociação de maturação núcleo/citoplasmática (micromegacariócitos) e a presença de formas muito imaturas (megacarioblastos).

Na biópsia de medula foram consideradas as trabéculas ósseas, presença ou não de mielofibrose (no HE). As séries eritroblástica e granulocítica foram analisadas quanto ao

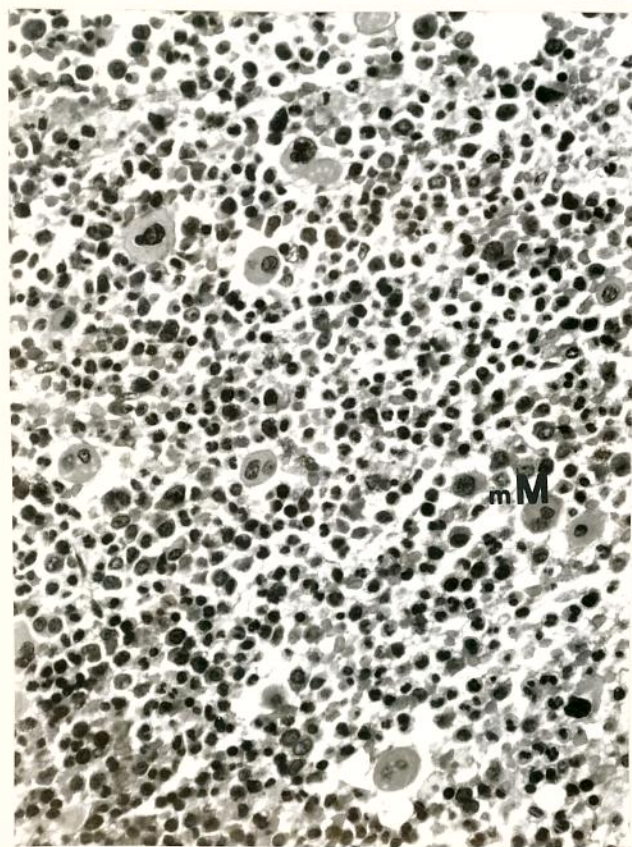
A



B



C



D

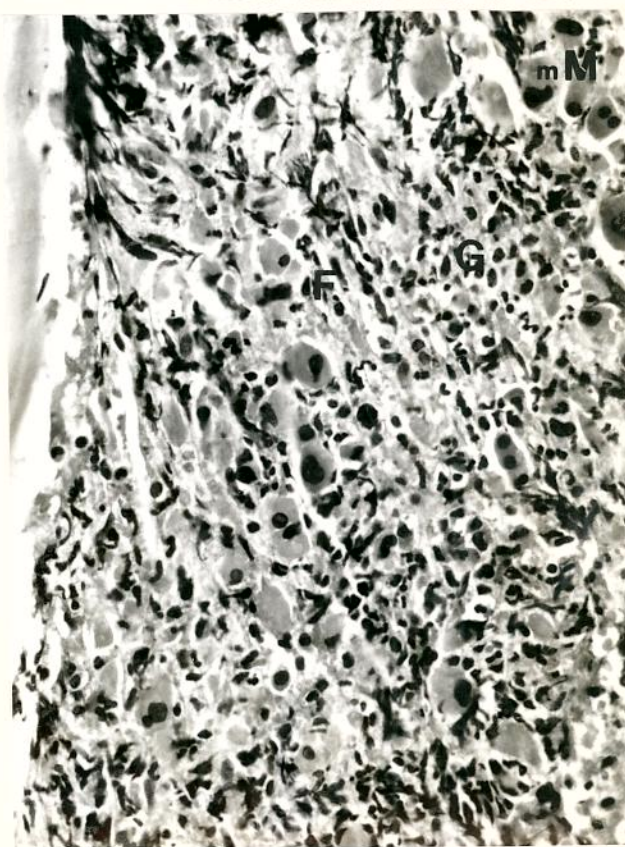


Figura 1: Aspectos histológicos da medula óssea na LMC.

- A: tipo G - medula hipercelular por proliferação da série granulocítica, que apresenta maturação. O megacariócito presente (M) tem morfologia normal.
- B: G+B - presença de grupos de células imaturas (B).
- C: tipo G+M - do lado da proliferação granulocítica, numerosos megacariócitos, muitos deles com características de micromegacariócitos (mM).
- D: MF - série granulocítica (G) com atipias, e grupos de megacariócitos atípicos (mM) sobre um fundo fibrótico. Observa-se numerosos fibroblastos (F).

número, morfologia e presença ou não de agrupamento. Foi ainda observada a quantidade e o padrão das fibras de reticulina.

Para a análise estatística agrupou-se os dados clínicos, hematológicos e contagens dos imprints nos diferentes grupos, de acordo com valores-límites (categorias), procurados a partir das médias aritméticas de cada dado, de modo a que discriminassem bem pelo menos um dos grupos. Foram então calculados a sensibilidade, (probabilidade para G), especificidade (probabilidade para G+M) e os valores preditivos para os casos totais G e G+M e para o número parcial, isto é, excluindo-se G+B e MF, possivelmente com características diferentes. Estes valores, expressos em porcentagens, são estimadores, isto é, estimam as probabilidades através dos dados da amostra de pacientes analisada.

Foi também calculado o χ^2 , que foi considerado significativo a partir de 3,84 o que corresponde a 5%.

Para uma tentativa de correlacionar fatores prognósticos descritos na literatura, com os subtipos da presente amostra, usou-se o critério simples de Sokal et al (63) isto é pacientes com blastos periféricos $< 1\%$ + baço < 6 cm da borda costal (boa sobrevida) e pacientes com blastos periféricos $> 1\%$ + baço > 6 cm (sobrevida pior), verificando-se a probabilidade e o valor preditivo para G e G+M se encaixarem nestas duas faixas de prognóstico.

RESULTADOS

Entre os 30 pacientes, se encontrou 9 (30%) cuja biópsia de medula preenchia os critérios diagnósticos para o tipo G, e 21 casos (70%) para o tipo G+M. Dentro do grupo G, 3 pacientes apresentaram, ao diagnóstico, focos centrais de células imaturas (G+B). Dentro do grupo G+M, 5 pacientes apresentaram melofibrose (MF) observada ao HE, já ao diagnóstico.

As características dos megacariócitos nas biópsias

estão na Tabela I. No grupo G, em 2 pacientes não se observou megacariócitos no material examinado, e em 7 (incluindo-se os 3 G+B) se observou alguns megacariócitos isolados. No grupo G+M, 9 pacientes apresentaram apenas megacariócitos isolados e 7 apresentaram tendência de agrupamento em algumas áreas. Nos casos com MF, todos exceto um, apresentaram megacariócitos agrupados.

As características dos megacariócitos nos "imprints" estão na Tabela II e Figura 2. Notamos que, no grupo G, 5 pacientes tiveram megacariócitos diminuídos ou ausentes e os outros 4, apresentaram um número moderado, (dentro dos limites normais), mas sempre com morfologia e maturação normais. Este, aliás, é o critério diagnóstico para a inclusão de um paciente no grupo G, o que portanto pode ser feito também através da citologia medular. Porém, em 2 casos, ao lado de elementos normais, observou-se também alguns com dissociação de maturação. Nenhum dos casos mostrou hiperplasia da série plaquetária.

No grupo G+M, 1 caso sem MF e 2 com MF, apresentaram no "imprint" um número de megacariócitos compatível com a normalidade, embora os elementos fossem atípicos. A maioria dos casos (18), porém, apresentou hiperplasia, diagnosticável no preparado citológico, apresentando um grau variável de atipia. Em 5 dos casos sem MF e nenhum com MF se observou elementos de aspecto normal, ao lado dos atípicos.

Comparando-se o estudo da morfologia megacariocítica na biópsia e no "imprint", em apenas um caso houve discordância entre histologia e citologia, quanto à presença ou ausência de atipias. Nos casos com MF, ao lado da constante atipia observada nos megacariócitos, havia sempre atipias na série granulocítica.

O aspecto das fibras de reticulina está na Tabela III e Figura 3. Elas estavam normais em 5/9 casos G, e 4/21 casos G+M. Havia aumento de fibras, apenas em áreas paratrabeculares em 3 casos G e 4 G+M. Um aumento difuso, de fibras fi

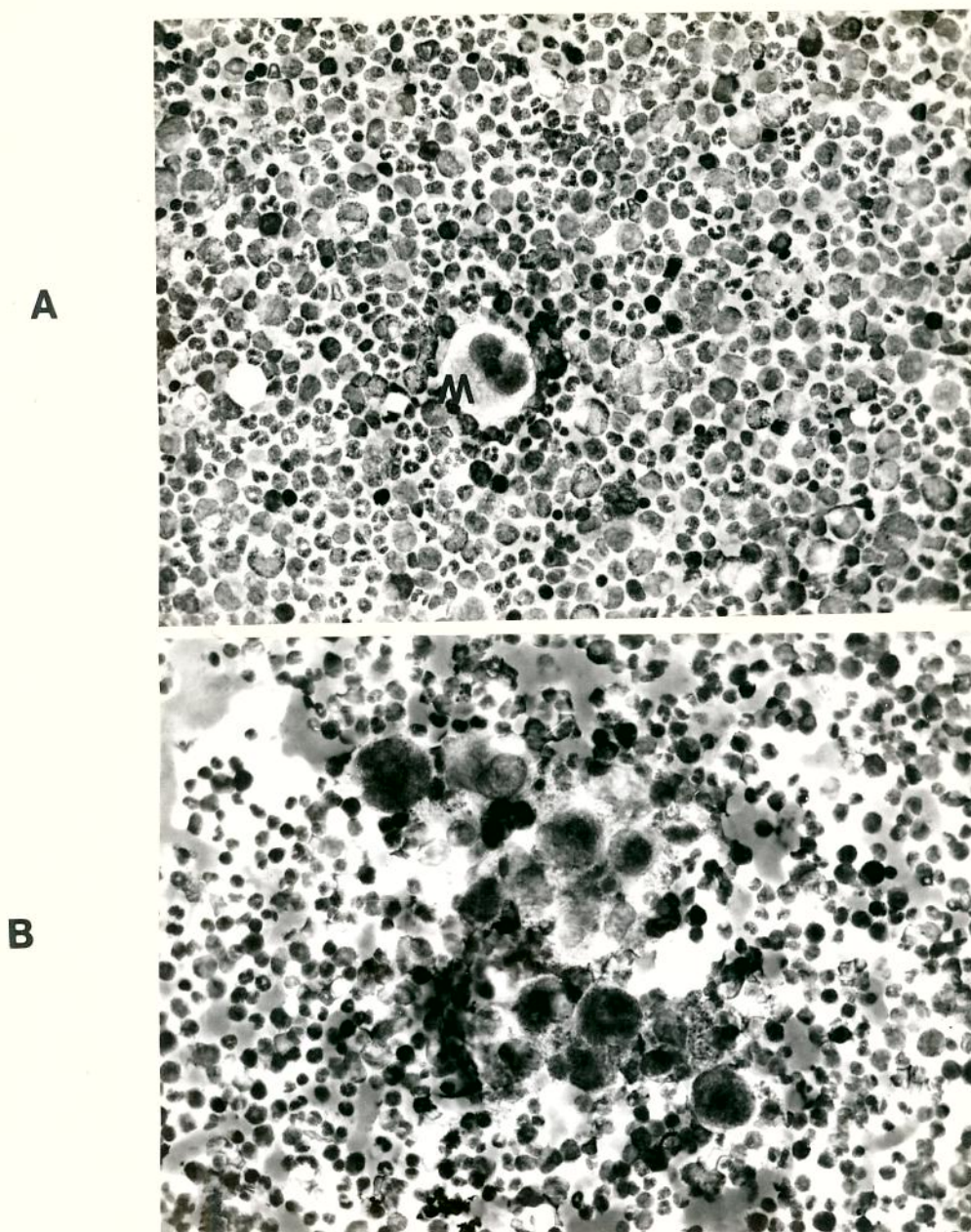


Figura 2: Imprints da medula óssea na LMC. A: tipo G - notar o megacariócito (M), de características normais. B: tipo G+M numerosos megacariócitos, agrupados, muitos deles apresentam características de micromegacariócitos. Coloração pelo Leishman. 300x

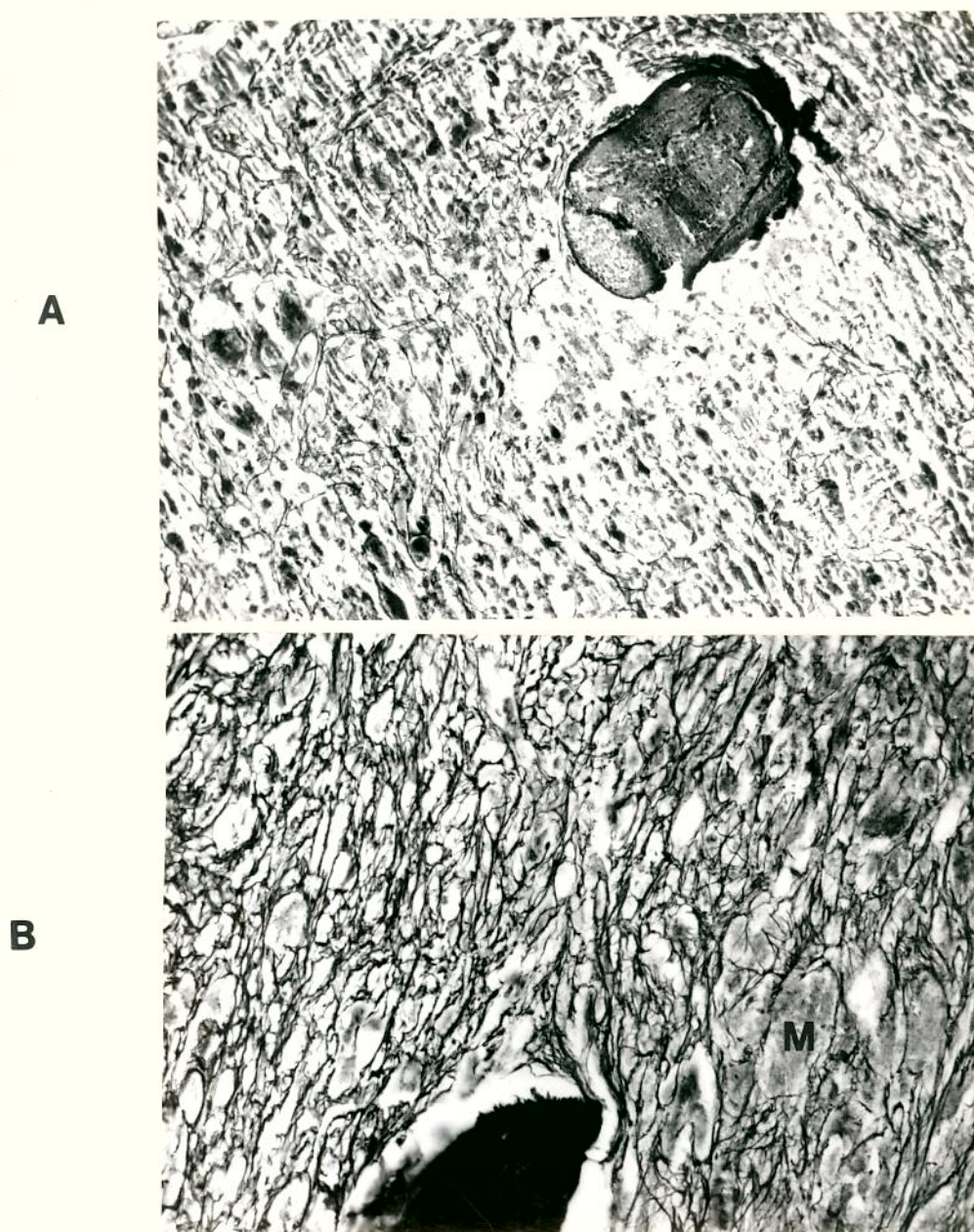


Figura 3: Padrões de fibras reticulínicas na LMC. A: aumento difuso de fibras fina, que não distorcem a arquitetura medular. B: aumento de fibras grossas, de padrão alveolar, destruindo a arquitetura da medula óssea. Os espaços vazios (M) são imagens negativas de megacariócitos. Impregnação argêntica para fibras de reticulina, segundo Gomori. 300x.

nas, com características normais foi observado em 1 caso G e 8 G+M (2 deles com MF). Uma trama alveolar, de fibras grossas, mutilante foi observada em 5 casos G+M (dos quais 3 com MF vista ao HE). Este aspecto não foi observado nos pacientes G. Em resumo 9 (30%) dos nossos casos, apresentaram fibras normais ao diagnóstico e 21 as tinham aumentadas (70%), sendo que destes, 4/9 casos G e 17/21 casos G+M.

Correlacionando-se o grau de atipia na série plaquetária com a quantidade de fibras reticulínicas, observamos que nos 5 casos G+M em que predominavam megacariócitos de morfologia normal, as fibras estavam normais (1 caso) ou discretamente aumentadas (2 com aumento paratrabecular e 2 aumento difuso). Nos 11 casos em que predominavam elementos atípicos, observamos fibras normais em 3, aumento paratrabecular em 2, aumento difuso em 4 e esclerose em 2. Nos 5 casos com MF sempre houve megacariócitos atípicos e também aumento de fibras. Nos 2 casos G, com alguns elementos atípicos, as fibras estavam normais.

O achado de células macrofágicas com aspecto de células de depósito, foi muito frequente nos 2 grupos. Mas nenhum caso apresentou nódulos linfóides benignos.

Nas tabelas do anexo, se encontram detalhados os achados clínicos, hematológicos e citológicos de medula e dos 30 pacientes, separados por grupo, bem como a probabilidade para estar presente nos pacientes G e nos G+M e os valores preditivos, encontrados para os valores-limites que foram adotados, para discriminar G e G+M.

Os achados clínicos dos pacientes, agrupados segundo estes valores estão na Tabela IV. Foram encontrados como valores discriminativos, os seguintes: idade: 40 anos (G: pacientes mais jovens; G+M: pacientes mais velhos); fígado: menor de 3 cm da reborda costal para G e maior de 3 cm para G+M; baço: menor de 8 cm da reborda costal para G e maior para G+M. Em ambos os grupos era grande o predomínio de pacientes do sexo masculino. O χ^2 não foi significativo para nenhum dos dados, isoladamente.

A probabilidade de os pacientes G terem idade abaixo de 40 anos foi de 55%, de terem fígado menor de 3 cm 88% e de terem baço menor de 6 cm, 55% e de 8 cm, 77%. Mas os valores preditivos destes dados para encontrar um paciente G foram todos abaixo de 75%. A presença de focos de blastos na biópsia de medula não alterou esta situação. A probabilidade de os pacientes G+M terem mais de 40 anos foi de 71%, tornando-se 75% quando não se levou em conta os casos com mielofibrose. A de terem fígado maior de 3 cm foi 38% e baço maior de 6 cm foi de 76%, mas maior de 8 cm apenas 52%. Num paciente acima de 40 anos, a chance de ser G+M foi de 79%, se tinha fígado > 3 cm, 88% e baço maior de 6 cm 80% e maior de 8 cm, 84%. Portanto estes dados tiveram bom valor preditivo para discriminar pacientes G+M.

Os achados do hemograma inicial dos pacientes agrupados segundo valores que discriminavam pelo menos um dos grupos, estão na Tabela V. Foram encontrados como valores discriminativos: anemia, mais frequente em G+M (especialmente nos casos com MF); leucócitos totais menores de $250.000/\text{mm}^3$ mais frequente em G que em G+M; blastos menos de 1% em G (mesmo em 1/3 dos casos de G+B) e mais de 1% em G+M (exceto os casos com MF), basófilos abaixo de 1,5% nos casos G e acima de 1,5% na maioria dos casos G+M. Eritroblastos circulantes foram encontrados em cerca da metade dos casos, tanto em G, como G+M. A maioria dos pacientes de ambos os grupos tinham eosinófilos abaixo de 3%. As plaquetas estavam quase sempre normais nos casos G, e normais ou aumentadas nos G+M (exceto os casos MF).

Os únicos χ^2 significativos foram relativos à porcentagem de blastos periféricos quando se compararam G (excluindo-se G+B) com G+M (sem MF) e o relativo à porcentagem de basófilos. Foi maior de 75%, apenas a probabilidade de os pacientes G terem leucócitos circulantes abaixo de $250.000/\text{mm}^3$, blastos menos que 1% (excluindo-se os casos G+B), basófilos menos que 1,5% e contagem de plaquetas dentro dos limites normais. Porém, nenhum destes dados teve valor preditivo significativo para encontrar 1 paciente G.

Foi maior que 75%, a probabilidade de os casos G+M terem basófilos acima de 1,5% e de a contagem de plaquetas estar normal ou aumentada, embora a maioria apresentasse plaquetas normais. Porém, mais de 75% dos pacientes com anemia, leucocitose acima de $250.000/\text{mm}^3$, blastos acima de 1%, eosinófilos acima de 3%, basófilos acima de 1,5% e número de plaquetas alteradas.(aumentadas) eram G+M.

Foi interessante notar também, que na presente casuística houve 4 pacientes com plaquetopenia (1 G e 3 G+M, um dos quais com MF) e 7 com plaquetose (1 G+B e 6 G+M sem MF) e todos, exceto 2 casos G+M tiveram esplenomegalia acima de 6 cm.

Os achados das contagens específicas dos "imprints" medulares, agrupados segundo valores de porcentagens discriminativos entre os grupos, estão na Tabela VI. Estes valores são: neutrófilos mais de 75%, eosinófilos menos de 4% e basófilos menos de 2% nos casos G; e neutrófilos menos de 75%, eosinófilos mais de 4% e basófilos mais de 2% nos casos G+M. A maioria dos pacientes apresentou blastos medulares em porcentagens maiores de 2%, não sendo este, portanto um valor discriminativo bom, porém, os outros tentados, também não se mostraram bons. Dos 30 casos, apenas 4 (2 G+B e 2 G+M) tiveram blastos mais de 5% na medula.

Quanto ao número de promielócitos, embora muito variável, houve uma maior tendência dos pacientes G terem menos de 8% e os G+M mais de 8%, especialmente se se exclui os casos G+M com MF. Quanto aos entroblastos, os casos G tendiam a ter eritroblastos em porcentagens variáveis, mas os casos G+M, na sua maioria tinham esta porcentagem abaixo de 4%.

O χ^2 foi significativo sempre, para as porcentagens de basófilos e eosinófilos, constituindo-se elas, juntamente com a porcentagem de blastos e basófilos circulantes, os melhores dados discriminativos para os grupos. Foi maior de 75%, apenas a probabilidade dos casos G terem eosinófilos abaixo de 4% e basófilos abaixo de 2%. Mas apenas o valor preditivo dos basófilos foi maior que 75%.

Foi maior de 75%, a probabilidade de os casos G+M terem blastos acima de 2%, neutrófilos abaixo de 75%, basófilos acima de 2% e eritroblastos abaixo de 4%. Pacientes com blastos acima de 2%, promielócitos acima de 8% neutrófilos abaixo de 75%, eosinófilos acima de 4% e basófilos acima de 2% e eritroblastos abaixo de 4% tiveram a chance acima de 75% de serem G+M.

Resumindo-se os valores discriminativos para G e G+M encontramos:

- 1 - foi maior de 75% a probabilidade dos casos G terem fígado menor que 3 cm, baço menor que 8 cm, leucocitose sanguínea abaixo de $250.000/mm^3$, blastos circulantes abaixo de 1% (excluindo-se os casos G+B), basófilos periféricos menores que 1,5% e plaquetas em número normal. E na medula, eosinófilos abaixo de 4% e basófilos abaixo de 2%,
- 2 - mas apenas a presença de basófilos abaixo de 2% na medula, foi útil para encontrar um caso G. O valor deste dado é relativo, pois é pelo estudo da medula (especialmente dos megacariócitos) que se diferencia G de G+M.
- 3 - foi maior de 75% a probabilidade dos casos G+M terem mais de 40 anos (excluindo-se os com MF) apresentarem basófilos circulantes acima de 1,5%, plaquetas normais ou aumentadas. Na medula apresentaram blastos acima de 2% neutrófilos menos de 75%, basófilos mais de 2% e eritroblastos menos de 4%.
- 4 - Todos os valores discriminativos usados, foram importantes para encontrar casos de G+M.

A correlação dos subtipos histológicos com os grupos prognósticos de Sokal et al (63) estão na Tabela VII. A probabilidade de os casos G estarem no grupo de melhor prognóstico foi de 80% e a de os casos G+M estarem no de pior prognóstico foi de 78%. Mas a probabilidade de 1 paciente ser G, quando

estava no grupo de melhor prognóstico, foi de apenas 57%, já que havia muitos casos nos grupos intermediários. Porém, a probabilidade de um paciente G+M estar no grupo de pior prognóstico, foi de 91%.

Tabela I: Características dos megacariócitos nas biópsias

	G	G+B	TOTAL	G+M	MF	TOTAL
ausentes	2	0	2	0	0	0
isolados	4	3	7	9	1	10
agrupados	0	0	0	7	4	11

Tabela II: Características dos megacariócitos nos imprints

	G	G+B	TOTAL	G+M	MF	TOTAL
<u>score</u>						
0	1	0	1	0	0	0
+	3	1	4	0	0	0
++	2	2	4	1	2	3
+++	0	0	0	10	1	11
++++	0	0	0	5	2	7
<u>Morfologia</u>						
normal	5	3	8	5	0	5
micromegac.	2	0	2	15	3	18
diplóides	0	0	0	6	4	10
blastos	0	0	0	5	2	7

Tabela III: Características das fibras de reticulina nas biópsias

	G	G+B	TOTAL	G+M	MF	TOTAL
normal	3	2	5	4	0	4
↑paratrabecular	2	1	3	4	0	4
↑difuso	1	0	1	6	2	8
esclerose	0	0	0	2	3	5

Tabela IV: Dados clínicos dos pacientes

	G	G+B	TOTAL	G+M	MF	TOTAL
idade < 40 a	4	1	5	4	2	6
> 40 a	2	2	4	12	3	15
sexo M	4	3	7	10	4	14
F	2	0	2	6	1	7
fígado 0-3cm	5	3	8	9	4	13
> 3cm	1	0	1	7	1	8
baço 0-6 cm	3	2	5	4	1	5
> 6cm	3	1	4	12	4	16
baço 0-8 cm	5	2	7	7	3	10
> 8cm	1	1	2	9	2	11

Tabela V: Dados do hemograma

	G	G+B	TOTAL	G+M	MF	TOTAL
Hb normal	4	2	6	9	1	10
anemia	2	1	3	7	4	11
eritroblastos +	3	2	5	7	4	11
-	3	1	4	9	1	10
leucócitos						
10.000-250.000	5	3	8	8	4	12
>250.000/mm ³	1	0	1	8	1	9
blastos 0-1%	6	1	7	5	4	9
>1%	0	2	2	11	1	12
eosinófilos 0-3%	4	2	6	9	3	12
> 3%	2	1	3	7	2	9
basófilos 0-15,%	5	1	6	3	0	3
> 1,5%	1	2	3	13	5	18
plaquetas						
< 150.000/mm ³	1	0	1	2	1	3
150.000-400.000	5	2	7	8	4	12
> 400.000/mm ³	0	1	1	6	0	6

Tabela VI: Dados dos imprints

	G	G+B	TOTAL	G+M	MF	TOTAL
blastos 0-2%	3	0	3	5	0	5
> 2%	3	3	6	11	5	16
promielócitos 0-8%	4	1	5	6	5	11
> 8%	2	2	4	10	0	10
neutrófilos < 75%	1	3	4	11	5	16
> 75%	5	0	5	5	0	5
eosinófilos 0-4%	5	3	8	6	2	8
> 4%	1	0	1	10	3	13
basófilos 0-2%	4	3	7	2	0	2
> 2%	2	0	2	14	5	19
eritroblastos 0-4%	4	0	4	13	3	16
> 4%	2	3	5	3	2	5

Tabela VII: Distribuição dos pacientes segundo grupos prognósticos descritos por Sokal, 1984

	G	G+B	TOTAL	G+M	MF	TOTAL
A-B1 < 1%+baço < 6 cm	3	1	4	3	0	3
B-B1 > 1%+baço > 6 cm	0	1	1	10	1	11
intermediários	3	1	4	3	4	7

B1 = blastos circulantes

DISCUSSÃO

Heterogeneidade da medula óssea na LMC

Pela análise da citologia e histologia medulares na presente casuística, pode-se notar, que há na LMC, ao diagnóstico, uma variabilidade de aspectos, que podem ser agrupados em dois tipos. 30% dos pacientes apresenta uma proliferação pura da série granulocítica, sendo que os megacariócitos, diminuídos em número, apresentam morfologia normal (tipo G). Em 2 dos 9 casos, porém, verificou-se a presença de alguns megacariócitos com aspectos atípicos. 70% (21 casos) apresentaram, ao lado da proliferação granulocítica, proliferação e atipias na série plaquetária (tipo G+M). Embora se tenha observado uma gama contínua de variação em número e grau de atipias nos megacariócitos, não foi difícil encaixar um dado caso, em um dos grupos, pelos observadores do material.

Já em 1976 Georgii et al (21,22) chamaram a atenção para a existência de um processo mieloproliferativo crônico, acometendo a série granulocítica e os megacariócitos na histologia de medula, que foi chamada por eles de mielose megacariocítica - granulocítica crônica (CMGM). Em trabalhos posteriores (23,24,26) baseados na alta frequência do Ph^{1+} nestes casos, eles incluíram a CMGM na síndrome clínica da LMC. Foram descritas diferenças clínicas e de história natural entre os 2 subtipos de LMC (a CMGM e a leucemia granulocítica crônica-LGC). A primeira ocorre em grupos etários mais velhos, apresenta leucocitoses menos acentuadas (nunca acima de $40.000/mm^3$), e uma frequência maior de plaquetose. FA geralmente está aumentada e o Ph^1 é encontrado em 63% dos casos. Nos últimos trabalhos do grupo, porém (67,68), onde é descrita a morfologia dos megacariócitos nas síndromes mieloproliferativas, eles separam novamente a CMGM da LMC (que eles aí definem como a síndrome mieloproliferativa com Ph^{1+}) e a colocam como fase precoce da mielofibrose primária. Tal mudança é compreensível, face à baixa taxa de Ph^{1+} na CMGM, (63%) em relação ao que é normalmente descrito na LMC (90%) e à presença de FA aumenta-

da. Sabe-se, porém, que a LMC, quando evolui para mielofibrose, pode apresentar aumento da taxa de FA (28,66). A morfologia dos megacariócitos, descrita neste trabalho, em acordo também com seus trabalhos anteriores, é de elementos gigantes, de grande poliploidia na CMGM, semelhantes aos encontrados na policitemia vera e trombocitemia primária. Na LGC, os megacariócitos são pequenos, e apresentam dissociação de maturação núcleo-citoplasmática (micromegacariócitos). Também no presente material, a atipia mais frequente encontrada foi a presença de micromegacariócitos, o que também é descrito por Frisch et al (19). Quanto ao número de megacariócitos, na LGC seriam normais ou discretamente aumentados, e na CMGM muito aumentados.

Portanto, não fica claro na literatura, a existência ou não de subtipos histológicos de LMC-Ph¹+ ao diagnóstico. Desde a descrição de mielofibrose na LMC por Gralnick et al (34) os trabalhos realizados são geralmente retrospectivos, realizados a partir de levantamentos de casos de biópsia de medula, colhidos em várias fases da doença, e nunca analisando simultaneamente todos os aspectos: megacariócitos, fibrose e casos Ph¹+ (1,6,13,19,24,70).

Torna-se, portanto, necessária a verificação, a partir de casos clínicos de LMC Ph¹+, da existência de subgrupos histológicos medulares nesta doença. Sob este aspecto, Frisch et al (19) descrevem a variabilidade das características medulares na LMC mas não fazem referência aos dados citogenéticos e de FA dos seus pacientes. Eles citam 2 subtipos principais G (43% dos casos) e G+M (26%) e casos com mielofibrose (17%) ou crise blástica incipiente (7%). Nos trabalhos do grupo de Georgii et al (23,26,27) a frequência relativa entre LGC e CMGM varia de 1/3 a 2/1 conforme a casuística analisada nos diferentes trabalhos. Seewan et al (61) referem 40% de casos G e 60% de G+M na sua casuística. O achado de um predomínio (70%) de casos G+M na presente casuística de LMC (Ph¹+ e FA diminuída) pode representar uma variação regional, ou reflexo da coleta de dados.

Pelo presente estudo pode-se concluir que realmente, ao diagnóstico, existem os subtipos histológicos G e G+M na LMC Ph¹+, havendo no primeiro grupo, casos com focos de blastos (crise blástica incipiente?) e no segundo, casos com mielofibrose, já ao diagnóstico (5/30 casos na presente casuística), confirmando portanto os achados de Frisch et al (1,19). A CMGM talvez seja uma mistura de casos LMC - G+M e de mielofibrose primária. Esta situação volta a enfatizar a necessidade de se homogeneizar as amostras de casos de LMC através do estudo citogenético, o que já foi ressaltado por Kardinal et al (40), quanto aos aspectos clínicos. Sabendo-se que as síndromes mieloproliferativas são transformações neoplásicas dos precursores hemopoiéticos pluripotenciais (28,41,59) compreende-se que há uma gama de alterações clínicas e patológicas cujo diagnóstico, diferencial às vezes, é difícil, mas tem significado para o tratamento e prognóstico do paciente.

Na presente casuística, 5/21 casos G+M apresentavam áreas de mielofibrose mutilante (MF) já ao diagnóstico. Entre os casos G, nenhum apresentou este aspecto. O significado desta MF é contraditório na literatura. Há autores que não lhe atribuem valor prognóstico, especialmente se encontrada ao diagnóstico (38,70) mas outros (34,41,66) acreditam que a MF precede a crise blástica. Segundo Georgii et al (26) a evolução da CMGM geralmente é para mielofibrose, e menos frequentemente para crise blástica e possui sobrevida mais longa que a LGC (54 meses contra 37 meses). Bartl et al (1) e Frisch et al (19) também encontram sobrevida maior para os casos G+M que para os G, embora ambos evoluam para crise blástica.

Num estudo preliminar sobre a evolução dos pacientes da presente casuística (46) 7 dos 21 casos G+M evoluíram para óbito em 19-38 meses, dentre eles 5/16 casos sem MF e 2/5 casos com MF. Todos exceto 2 fizeram uma crise blástica. Destes 2, um morreu em aplasia medular secundária ao uso do busulphan, e outro por insuficiência medular pela mielofibrose. Nas biópsias seqüenciais, 2 casos que não tinham MF ao diagnóstico, a apresentaram depois. Os outros casos estão vivos, na fase

crônica 5 a 35 meses após o diagnóstico.

Dos casos G, apenas os 3 que apresentaram focos de blastos (G+B) à primeira observação foram a óbito 5-12 meses após a biópsia, todos em crise blástica, que ocorreu 5-8 meses após este exame. Os outros 6 casos estão vivos na fase crônica 18-49 meses após o diagnóstico. Este estudo é preliminar, pois o tempo de observação dos pacientes é curto, mas permitem concluir que na presente casuística:

- 1 - tanto os casos G, quanto os G+M evoluíram para crise blástica.
- 2 - os casos G não apresentaram evolução para MF, confirmando os achados de Bartl (1), Frisch (19) e Georgii (26).
- 3 - a presença de focos de blastos na medula prenuncia de poucos meses a crise blástica, observação já feita por Jacquillat et al (38).

O aumento das fibras de reticulina é um achado frequente na LMC e não tem valor prognóstico (6,13,70). Na presente casuística pode-se observar que os casos G têm com menos frequência este achado que os G+M (44% contra 80%). Além disso, nenhum dos casos G esteve associado a MF mutilante. Esta característica foi vista em 5 casos G+M, mas em nenhum deles precedeu de perto a crise blástica. Dois morreram 22 e 27 meses, respectivamente após o diagnóstico e 3 pacientes estão vivos e na fase crônica, com 6, 17 e 27 meses de evolução. Não houve, porém, correlação clara entre o grau de atipia megacariocítica e o aumento de fibras de reticulina. Mas todos os casos com MF apresentaram acentuado grau de atipia tanto na série plaquetária como granulocítica. É conhecido na literatura o fato de que a MF está relacionada à produção de um fator de crescimento fibroblástico pelos megacariócitos (5,8,35,41) e que pode ser reversível após o transplante de medula (48,52).

Caracterização clínica dos tipos G e G+M

Na presente casuística, a distribuição etária foi muito variável, mas havia uma concentração maior de pacientes com mais de 40 anos no grupo G+M. A maioria dos pacientes foi do sexo masculino, nos dois grupos, dando uma razão corrigida entre os dois sexos de 1,16.

O tipo G tinha menor grau de organomegalia (especialmente esplenomegalia) que o tipo G+M.

Quanto aos dados do hemograma, ambos os tipos apresentaram freqüentemente anemia, em freqüência semelhante à citada na literatura (11,59). Eritroblastos circulantes também foram encontrados igualmente em ambos os tipos, em freqüência citada também por outros autores (11,59,65).

Quanto aos leucócitos, foi entre os casos G+M sem MF que se encontrou as maiores leucocitoses, maior freqüência de blastos acima de 1%. Especialmente discriminativo entre os 2 tipos foi a basofilia, mais acentuada nos casos G+M.

As plaquetas estavam normais na maioria (77%) dos casos G e 57% dos casos G+M, onde 6/21 casos apresentaram plaquetose. Mas estas diferenças não foram estatisticamente significativas. Georgii et al (26) relatam plaquetas abaixo de $500.000/\text{mm}^3$ em 86% dos casos de LGC e 51% dos casos de CMGM.

O caráter G ou G+M podia também ser facilmente diagnosticado na citologia de medula através do número e morfologia dos megacariócitos. Acompanhavam a proliferação e atipia megacariocítica, uma proliferação maior de eosinófilos e basófilos (estatisticamente significativa). É interessante notar a freqüente dissociação entre a porcentagem de blastos circulantes e a da medula (sempre mais alta na medula) mais acentuada no grupo G.

Fatores prognósticos e subtipos histológicos na LMC

Entre os critérios usados no presente estudo para discriminar G e G+M, todos, exceto as porcentagens medulares de granulócitos neutrófilos, eosinófilos, basófilos e eritroblastos têm sido descritos como fatores prognósticos em análises uni- e multifatoriais (4,10,33,38,39,54,63). Os critérios unanimemente reconhecidos como de mau prognóstico são tamanho de baço, blastos circulantes, plaquetose e blastos medulares acima de 5%. Idade acima de 45 anos (63), presença de anemia (10,39,69) e basofilia (10,38,39,63), porém, em níveis muito acima dos encontrados por nós como discriminativos, também têm sido citados como importantes. O número de leucócitos, que representa juntamente com tamanho de fígado e baço, a sobrecarga tumoral tem sido considerado importante por poucos autores (38,54,69). Sokal et al (63) em um trabalho cooperativo revendo 813 casos casos Ph^{+} de várias origens, salienta a importância da interação entre os dados prognósticos usados, especialmente a associação entre porcentagem de blastos circulantes e tamanho de baço.

Comparando-se os fatores prognósticos descritos na literatura, com os achados relativos aos casos G e G+M no presente estudo, os casos de mau prognóstico (idade acima de 40 anos, baço maior que 6 cm, blastos periféricos acima de 1% e plaquetose) se concentram no tipo G+M. Neste grupo inclusive, uma grande proporção dos pacientes cai no grupo prognóstico pior, descrito por Sokal et al (63). Os casos G, ao contrário, caem na sua maioria, no grupo de sobrevida mais longa.

Foi interessante notar que, na presente casuística, todos os pacientes com plaquetopenia e 5/7 pacientes com plaquetose tenham baço maior de 6 cm da reborda costal. Portanto, o dado "plaquetas alteradas" está ligado a "baço maior que 6 cm". Sokal et al (63) referem que o número de plaquetas é um dado prognóstico independente, que tem valor significativo apenas quando acima de $700.000/mm^3$, mas esta discrepância talvez seja devida à correlação não linear entre tamanho de baço

e número de plaquetas. O dado "plaquetas em número alterado" é considerado de mau prognóstico por alguns autores (38).

As porcentagens de basófilos e eosinófilos periféricos e medulares, que foram muito importantes para discriminar G e G+M, não têm significado prognóstico.

De todos estes dados podemos concluir que:

- 1 - G+M acumula casos cujos dados clínicos e hematológicos são considerados de mau prognóstico, o que é contraditório em relação ao achado de evolução mais longa da CMGM por Georgii (26) e em G+M por Frisch e Bartl (1,19).
- 2 - mielofibrose no tipo G+M não modifica prognóstico.
- 3 - a presença de focos de blastos na biópsia de medula precede de poucos meses a eclosão da crise blástica, e este achado não tem sido valorizado nos estudos sobre parâmetros prognósticos.

Seria importante a realização de estudos prospectivos com casuísticas maiores e tempo de observação mais longo, analisando a interação entre os 2 subtipos histológicos da LMC Ph¹+ e os fatores prognósticos clínicos.

CONCLUSÕES

- 1 - Na LMC Ph¹+ FA diminuída, pode-se observar, ao diagnóstico, uma heterogeneidade de aspectos histológicos na medula óssea, porém subordinados a dois tipos:
 - A - tipo G: proliferação da série granulocítica, estando os megacariócitos com morfologia normal, e diminuídos em número.
 - B - tipo G+M: ao lado da proliferação da série granulocí-

tica, há atipias e aumento de número dos megacariócitos. Este quadro pode estar acompanhado de mielofibrose, já ao diagnóstico. Nestes casos, ao lado das atipias dos megacariócitos, a série granulocítica também é significativamente atípica. Este tipo também está associado a um aumento mais frequente e mais intenso de fibras reticulínicas na biópsia de medula.

- 2 - Os 2 tipos, acima descritos, podem ser diagnosticados pelo mielograma, a partir do número e morfologia dos megacariócitos, ao lado das porcentagens de eosinófilos e basófilos.
- 3 - Os 2 tipos apresentam particularidades clínicas e hematológicas. As mais importantes são a presença de muitos pacientes com idade acima de 40 anos, grandes esplenomegalias (em cerca da metade dos nossos casos) no tipo G+M. No hemograma, casos com grandes leucocitoses, blastos acima de 1%, e plaquetose também foram do tipo G+M. Estes dados são considerados de mau prognóstico por muitos autores, na literatura. Mas os critérios que melhor discriminam os 2 tipos são a presença de blastos acima de 1% e basófilos acima de 1,5% no hemograma dos casos G+M.
- 4 - Podem aparecer na biópsia de medula, ao diagnóstico, sinais de uma crise blástica incipiente (G+B), que não pode ser detectada por outros meios. Este aspecto, junto com a possibilidade de se detectar tipos diferentes de LMC, com aspectos clínicos e hematológicos diferentes, e possível evolução diferente, torna importante a realização da biópsia de medula na avaliação diagnóstica da LMC.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1 - BARTL, R.; FRISCH B.; BURKHARDT, R.: Myeloproliferative disorders. In: Bone marrow Biopsies revisited. pag. 15-33. Karger ed. Basel, 1982.
- 2 - BARTRAM, C.R., de KLEIN A.; HAGEMEYER A., van AGTHOFEN, T.; GEURTS van KESSEL et al: Translocation of C-ABL oncogene correlates with the presence of a Philadelphia chromosome in chronic myelocytic leukemia. *Nature* 306(594): 277-80, 1983.
- 3 - BARTRAM, C.R., de KLEIN, A.; HAGEMEYER, A.; GROSVELS, G., HEISTERKAMP, N.; GROFFEN, J.: Localization of the human C-SIS oncogene in Ph¹ - positive and Ph¹ - negative chronic myelocytic leukemia by in situ hybridization. *Blood* 63: 223-5, 1984.
- 4 - BRAUN, T.J.; DUKES, A.L.; GELLER, N.L.; MERTELSMANN, R.H.; CLARKSON, B.D.: Chronic myelocytic leukemia (CML): a multivariate analysis of prognostic and treatment variables (meeting abstract) *Proc. Am. Assoc. Cancer Res.* 23: 464, 1983.
- 5 - BURNSTEIN, S.A., MALPAS, T.W.; Yee, E.; KADIN, M., BRIGDEN, M.; ADAMSON, J.W.; HARKER, L.A.: Platelet factor 4 excretion in myeloproliferative disorders: implications for the etiology of myelofibrosis. *Brit. J. Haematol.* 57: 383-392, 1984.
- 6 - BRYON, P.A.; FIERE, D.; REVOL, L.: Valeur pronostique de la fibrose médullaire dans la leucémie myéloïde chronique. *Nouv. Rev. Fr. Hémat.* 15: 303-4, 1975.
- 7 - CARBONELL, F.: Estudios citogenéticos en la leucemia mié-
loide crónica. *Sangre (Barc.)* 26: 291-9, 1981.

- 8 - CASTRO - Malaspina H.; MOORE, M.A.S.: Patophysiological mechanisms operating in the development of myelofibrosis: role of megakaryocytes. *Nouv. Rev. Fr. Hémat.* 24: 221-6, 1982.
- 9 - CERVANTES, F.; ROZMAN, C.; BALLESTRA, F.; MILA, M.: Prognostic significance of cytogenetical studies in chronic granulocytic leukemia. *Scand J. Haematol.* 28: 77-81, 1982.
- 10 - CERVANTES, F.; ROZMAN, C.: A multivariate analysis of prognostic factors in chronic myeloid leukemia. *Blood* 60: 1298-1304, 1982.
- 11 - CERVANTES, F.; ROZMAN, C.; BALLESTA, F.; BLADE, J. et al: Leucemia mieloide crónica, descripción de una serie de 207 casos. *Sangre* 28: 140-150, 1983.
- 12 - CLIFT, R.A.; Thomas, E.D.; FEFER, A.; SINGER, J.; STEWART, P.; DEEG, J. et al: Treatment of chronic granulocytic leukaemia in chronic phase by allogeneic marrow transplantation. *Lancet* 2(8299): 621-3, 1982.
- 13 - CLOUGH, V.; GEARY, C.G.; HASKMI, K.; DAYSON, J.; KNOWLSON, T.: Myelofibrosis in chronic granulocytic leukemia. *Br. J. Haematol.* 42: 515-526, 1979.
- 14 - DEVRED, C.; DIEBOLD, J.: La myélobiose au cours des hémopathies: valeur diagnostique et pronostique. *Sem. Hôp. Paris.* 50: 1625-1634, 1974.
- 15 - DOUER, D.; LEVIN, A.M.; SPARKES, R.S., FABIAN, I., SPARKES, M, CLINE, M.J.; KOEFFER, H.P.: Chronic myelocytic leukemia: a pluripotent haemopoietic cell is involved in the malignant clone. *Br. J. Haematol.* 49: 615-9, 1981.

- 16 - FEFER, A.; CHEEVER, M.A.; GREENBERG, P.D.; APPELBAUM, F. R.; BOYD, C.N., et al: Treatment of chronic granulocytic leukemia with chemoradiotherapy and transplantation of marrow from identical twins. N. Engl. J. Med. 306: 63-8, 1982.

- 17 - FIALKOW, P.J.; MARTIN, P.J.; NAJFIELD, V.; PENFOLD, G.K.; JACOBSON, R.J.; HANSEN, J.A.: Evidence for a multistep pathogenesis of chronic myelogenous leukemia. Blood 58: 158-163, 1981.

- 18 - FRANCIS, G.E.; MACHALEVICZ, R.; WICKREMASINGHE, R.G.: do the C-SIS oncogene and platelet - derived growth factor provide the link? Leuk Res. 7: 817-830, 1983.

- 19 - FRISCH, B.; BARTL, R.; BURKHARDT, R.; Jäger, K.; MAHL, G.; KETTNER, G: Classification of myeloproliferative disorders by bone marrow histology. In: Bone marrow biopsies updated. Frisch, B.; Bartl, R. (eds) pag. 57-80. Karger Basel, 1984.

- 20 - FUSCALDO, K.E.; BRODSKY, I.; KAHN, S.B.; CONROY, J.F.; MARFURT, K.: Myeloproliferative disorders: further studies on the role of cytogenetics in diagnosis, prognosis, prognosis and management. Haematologica (Pavia). 66: 461-488, 1981.

- 21 - GEORGII, A.; THIETE, J.: Chronische myeloische Leukämie. In: Elektronenmikroskopische Hämatologie. Ruzicka F (ed) pag. 129-16 B Springer Berlin Heidelberg New York, 1976.

- 22 - GEORGII, A.; VYKOUPIK, K.F.: Histologisch - biopsische Klassifizierung myeloproliferativer Erkrankungen. In: Erkrankungen der Myelopoese Leukämie, myeloproliferatives Syndrom. Polyzythämie. Stacher, A.; Höcker, P (eds.) pag. 47-58. Urban und Schwarzenberg Wien, 1976.

- 23 - GEORGII, A.: Histopathology of bone marrow in human chronic leukemias. In: Modern trends in human leukemia III. Neth, R.; Gallo, R.C.; Hofschneider, P.H.; Mannwerler, K. (eds.) pag. 59-70. Springer Berlin Heidelberg New York, 1979.

- 24 - GEORGII, A.; VYKOUPIK, K.F.; THIELE, J.: Chronic megakaryocytic - granulocytic myelosis - CMGM. Virchows Arch A Path Anat. and Histol. 389: 252-268, 1980.

- 25 - GEORGII, A.: Chromosomale Veränderungen bei Leukämien and Lymphomen. Verh Dtsch Ges Path 66: 97-113, 1982.

- 26 - GEORGII, A.: Histopathologie und Klinik der chronischen myeloproliferativen Erkrankungen. Verh Dtsch Ges Path 67: 214-234, 1983.

- 27 - GEORGII, A.; VYKOUPIK, K.F.; THIELE, J.: Classification of myeloproliferative diseases by bone marrow biopsies. Hematological and cytogenetic findings and clinical course. In: Bone marrow biopsies updated. Frisch, B, Bartl, R. (eds.) pag. 41-56. Karger Basel, 1984.

- 28 - GOLDMAN, J.M.; LU, D.P.: New Approaches in chronic granulocytic leukemia: origin, prognosis and treatment. Semin. Hematol. 19: 241-256, 1982.

- 29 - GOLDMAN, J.M.; Mc CARTHY, D.M.; HOWS, J.M. CATOVSKY, D.; GOOLDEN, A.W. et al: Marrow transplantation for patients in the chronic phase of chronic granulocytic leukemia. Lancet 2(8299): 623-5, 1982

- 30 - GOLDMAN, J.M.; BAUGHAN, A.S.; CATOVSKY, D.; GALTON, D.A.: Treatment of chronic granulocytic leukemia by bone marrow transplantation (meeting abstract). III International Symposium on Therapy of Acute Leukemias. December 10-14, 1982. Rome, Italy, University of Rome pag. 537.

- 31 - GOLDMAN, J.M.; WORSLEY, A.M.; CATOVSKY, D.: Autografting with blood stem cells for chronic granulocytic leukemia in blastic transformation: past results and new strategies (meeting abstract) III International Symposium on therapy of Acute Leukemias. December 10-14, 1982 Rome, Italy, University of Rome pag.537.
- 32 - GOLDMAN, J.M.; BAUGHAN, A.: Application of bone marrow transplantation in chronic granulocytic leukemia. Clin. Haematol. 12: 739-753, 1983.
- 33 - GOMEZ, G.A.; SOKAL, J.E.; WALSH, D: Prognostic features at diagnosis of chronic myelocytic leukemia. Cancer 47: 2470-7, 1981.
- 34 - GRALNICK, H.R.; HARBOR, J.; VOGEL, C.: Myelofibrosis in chronic granulocytic leukemia. Blood 37: 152-162, 1971.
- 35 - GROOPMAN, J.E.: The pathogenesis of myelofibrosis in myeloproliferative disorders. Ann.Intern.Med. 92:857-8, 1980.
- 36 - HONMA, K.; NEMOTO, K.; OHNISHI, Y.: Chronic myelocytic leukemia with marked myelofibrosis and osteosclerosis. Acta Pathol. Jpn. 33: 599-607, 1983.
- 37 - HYUN, B.H.; GULATI, G.L.: Myeloproliferative disorder: blood and bone marrow changes. Lab. Med. 12:339-345, 1981.
- 38 - JACQUILLAT, C.; CHASTANG, C.; TANZER, J.; BRIERE, J.; WEIL, M.; PEREIRA NETO, M. et al.: Facteurs pronostic de la leucémie myéloïde chronique. A propos de 798 observations. Nouv. Rev. Fr. Hémat. 15:229-240, 1975.

- 39 - KANTARJIAN, H.; SMITH, T.; Mc CREDIE, K.; KEATING, M.; HESTER, J. WALTERS, R.; FREIREICH, E.: Analysis of prognostic factors in 303 patients with Philadelphia positive chronic myelogenous leukemia (meeting abstract). Proc. Annu Meet Am. Assoc. Cancer Res. 25: 186, 1984.
- 40 - KARDINAL, C.G.; BATEMAN, J.R.; WEINER, J.: Chronic granulocytic leukemia: review of 536 cases Arch. Intern. Med. 136: 305-314, 1976.
- 41 - KOEFFLER, H.P.; GOLDE, D.W.: Chronic myelogenous leukemia - new concepts. N. Engl. J. Med. 304: 1201-9, 1981.
- 42 - LABAL de Vinuesa, M.; BRIEUS de Salum, S.: El cromosoma Ph¹ en la leucemia mieloide crónica. Su valor diagnóstico y pronóstico. Medicina (Buenos Aires). 41:293-6, 1981.
- 43 - LENNERT, K.: Praktische Ratschläge zur Lymphom diagnostik. In: Histopathologie der Non - Hodgkin Lymphome. pag.1 Springer Berlin, 1981.
- 44 - LIEPMAN, M.K.: As leucemias crônicas. Clin. Med. Am. Norte. 64: 707-730, 1980.
- 45 - LORAND, I.G.H.; SOUZA, C.A.; CORREA, J.R.: Biópsia medular com obtenção simultânea de material para exame citológico (imprint). Boletim da SBHH. 6: 3-7, 1984.
- 46 - LORAND, I.G.H.; SOUZA, C.A.; VASSALO, J.; ANNICHINO, J.: Chronic myelogenous leukemia: bone marrow histology at diagnosis and pattern of evolution (meeting abstract). XX Congress of the International Society of Hematology September 1-7, 1984, Buenos Aires-Argentina resumo nº 467.

- 47 - MARZANI, M.C.; GUASCHINO, R.: Revisione clinico-estatis-
ca de 26 casi di leucemia mieloide cronica. Clin. Ter.
102: 403-7, 1982.
- 48 - Mc GLAVE, P.B.; BRUNNING, R.D.; HURD, D.D.; KIM, T.H.:
Reversal of severe bone marrow fibrosis and osteocle-
rosis following allogeneic bone marrow transplantation
for chronic granulocytic leukemia. Br. J. Haematol.
52: 189-194, 1982.
- 49 - Mc GLAVE, P.B.; KIM, T.H.; MURD, D.D.; ARTHUR, D.C.;
RAMSAY, M.K.; KERSEY, J.: Successful allogeneic bone
marrow transplantation for patients in the accelera-
ted phase of chronic granulocytic leukemia. Lancet
2(8299): 625-627, 1982.
- 50 - Mc GLAVE, P.B.; ARTHUR, D.C.; WEISDÖRF, D.; KIM, T.;
GOLDMAN, A.; HURD, D.D.; RAMSAY, N.K.; KERSEY, J.M.:
Allogeneic bone marrow transplantation as treatment
for accelerating chronic myelogenous leukemia. Blood
63: 219-222, 1984.
- 51 - MONFARDINI, S.; GEE, T.; FRIED, J.; CLARKSON, B.: Survi-
val in chronic myelogenous leukemia: influence of
treatment and extent of disease at diagnosis. Cancer
31: 492, 1973.
- 52 - OBLON, D.J.; ELFENBEIN, G.J.; BRAYLAN, R.C.; JONES, J.;
WEINER, R.S.: The reversal of myelofibrosis associated
with chronic myelogenous leukemia after allogeneic
bone marrow transplantation. Exp. Hematol. 11:681-5,
1983.
- 53 - OGUMA, S.; MASAOKA, T.; UCHINO, H.; KAMADA, N.; KURAMOTO,
A.: Factors influencing survival in Ph¹+CML (meeting
abstract). Proceedings of the Japanese Cancer Asso-
ciation 41st Annual Meeting. August 23-25, 1982,
Osaka, Japan, pag. 425.

- 54 - OGUMA, S.; TAKATSUKI, K.; UCHINO, H.; KAMADA, N.; OGUNA, N.; KURAMOTO, A.: Factors influencing survival in Philadelphia chromosome positive chronic myelocytic leukemia. *Cancer* 50: 2928-2934, 1982.
- 55 - PACHECO DE OLIVEIRA, H.: As leucemias crônicas. In: *Hematologia Clínica*. pag. 315-337. Livraria Atheneu - Rio de Janeiro, 1983.
- 56 - POTTER, A.M.; WATMORE, A.E.; COOKE, P.; LILLEYMAN, J.S., Sokol, R.J.: Significance of non-standard Philadelphia chromosomes in chronic granulocytic leukaemia. *Br. J. Cancer*, 44: 51-54, 1981.
- 57 - PREISLER, H.D.; RAZA, A.: Chronic myelocytic leukemia: comments on new approaches to therapy. *Cancer Treat Rep.* 66: 1073-6, 1982.
- 58 - REIFFERS, J.; DAVID, B.; BERNARD, P.; VEZON, G.; MANT, G.; MOULINIER, J.; BROUSTET, A.: Transformation aigue de leucémie myéloïde chronique: disparition du chromosome Philadelphie après autogreffe. *Sem. Hop. Paris*, 60: 1113-5, 1984.
- 59 - RUNDLES, R.W.: Chronic myelogenous leukemia. In: *Hematology* Williams, W.J.; Beutler, E.; Erslev, A.J.; Lichtman, M.A. (eds.) pag. 196-214. Springer New York 1983.
- 60 - SCHILLING, R.F.; CROWLEY, J.J.: Prognostic signs in chronic myelocytic leukemia. *Am. J. Haematol.* 7: 1-9, 1979.
- 61 - SEEWANN, H.L.; JUTTNER, F.; VYKOUPIK, K.F.: Vergleichende klinisch - histologische untersuchungen bei 76 chronischen myelosen. *Wien Klin Wochenschr.* 94: 270-2, 1982.

- 62 - SJÖGREN, U.; BRANDT, L.; MITELMAN, F.: Relation between life expectancy and composition of the bone marrow at diagnosis of chronic myeloid leukaemia. Scand. J. Haematol. 12: 369-373, 1974.
- 63 - SOKAL, J.E.; COX, E.B.; BACCARINI, M.; TURA, S.; GOMEZ, G.A. et al: Prognostic discrimination in "good-risk" chronic granulocytic leukemia. Blood 63: 789-799, 1984.
- 64 - SPECK, B.; GRATWOHL, A.; NISSEN, C.; OSTERWALDER, B.; MÜLLER, M.; BANNERT, P.; MÜLLER, H.; JEANNET, M.: Allogeneic marrow transplantation for chronic granulocytic leukemia. Blut 45: 237-242, 1982.
- 65 - SPIERS, A.S.D.: The clinical features of chronic granulocytic leukemia. Clin. Haematol. 6: 77-95, 1977.
- 66 - SPIERS, A.S.D.: Metamorphosis of chronic granulocytic leukemia: diagnosis, classification and management. Brit. J. Haematol. 41: 1-7, 1979.
- 67 - THIELE, J.; HOLGADO, S.; Choritz, H.; GEORGII, A.: Abnormalities of megakaryocytes in myelitis and chronic myeloproliferative diseases. Virchows Arch. B cell Pathol. 41: 67-81, 1982.
- 68 - THIELE, J.; HOLGADO, S.; CHORITZ, H. GEORGII, A.: Density distribution and size of megakaryocytes in inflammatory reactions of the bone marrow and chronic myeloproliferative diseases. Scand. J. Haematol. 31: 329-341, 1983.
- 69 - TURA, S.; BACCARINI, M.; CORBELLI, G. and the Italian Cooperative Study Group on Chronic myeloid leukemia: Staging of chronic myeloid leukemia. Br. J. Haematol. 47: 105-119, 1981.

- 70 - WAITZ, R.; MAYER, S.; OBERLING, F.: Myélosclerose et leu-
cémie myéloïde chronique. Nouv. Rev. Fr. Hémat. 15:
213-228, 1975.
- 71 - WAREHAM, N.J.; JOHNSON, S.S.; GOLDMAN, J.M.: Relation-
ship of the duration of the chronic phase in chronic
granulocytic leukemia to the need for treatment du-
ring the first year after diagnosis. Cancer Chemother
Pharmacol 8: 205-210, 1982.
- 72 - WOODROOF, R.K.: Chronic myeloid leukaemia. Aust NZ J.
Med. 11: 678-686, 1981.
- 73 - ZHANG, A.; ZHANG, Z.; LIN, E.: Clinical analysis of 414
cases of chronic granulocytic leukemia. Zhonghua Nei-
ke Zazhi. 20: 194-7, 1981.

HEMOGRAMA

IMPRINT

NOME	IDADE anos	SEXO	FIGADO cm	BAÇO cm	Hb g%	Eb	L ₀ mil/mm ³	BI %	EOSINO %	BASO %	PLAQ.	BI %	Pmc %	N %	EOSINO %	BASO %	Eb %
RBC	24	M	1	6	11,0	-	260	1,0	3,5	2,0	nl	0,6	9,4	75,8	2,8	0,6	10,8
JT	52	M	10	20	9,2	-	201	1,0	10,5	0,5	+	3,8	4,2	56,8	33,6	0,6	1,0
JSR	28	F	3	3	13,6	-	58	1,0	3,0	1,5	nl	1,0	7,0	79,7	3,3	4,0	5,0
FGS	23	M	2	8	15,0	+	200	1,0	2,0	1,5	nl	1,0	6,0	84,6	3,6	2,2	2,6
HLO	67	F	0	6	10,2	+	205	1,0	2,0	0,5	nl	3,0	8,0	80,4	4,0	1,6	3,0
GRV	37	M	1	8	13,2	+	138	1,0	2,0	1,0	nl	4,0	11,3	76,4	4,0	1,0	3,3
WG	47	M	1	4	10,8	-	94	7,0	3,0	3,0	nl	3,6	6,6	70,2	2,0	2,0	15,6
ROG	64	M	2	3	17,4	+	55	1,0	0,5	1,0	nl	7,3	14,8	62,0	2,5	2,0	11,4
FJB	30	M	3	10	11,8	+	128	8,0	6,0	5,0	+	11,0	23,0	54,0	3,0	2,0	7,0
GVR	46	F	1	20	9,5	-	340	1,0	2,5	3,0	nl	1,2	12,4	77,0	3,8	3,4	2,2
DJ	44	M	4	12	10,0	+	220	5,5	7,5	5,0	+	2,8	10,6	74,0	6,8	4,4	1,0
CB	62	M	6	2	13,9	-	332	1,0	11,0	12,0	+	6,5	10,8	63,4	10,3	9,0	2,3
AP	26	M	1	7	14,0	-	448	3,0	5,0	6,0	+	3,6	6,0	66,2	13,4	8,6	2,2
DCS	26	F	2	20	4,5	+	320	1,5	7,0	2,0	+	3,6	6,0	73,4	8,8	3,2	5,0
ZMS	36	F	1	12	13,0	-	112	2,5	4,0	4,0	+	1,0	10,0	84,0	3,0	1,3	1,3
JBB	61	M	1	4	9,7	+	45	0,5	1,0	3,0	nl	4,3	11,0	62,6	8,6	9,4	3,6
RTY	27	M	3	12	11,4	-	489	2,5	3,0	1,0	nl	3,4	8,8	76,0	5,6	2,4	3,2
ALN	45	M	1	18	7,9	+	1000	3,0	1,0	4,5	nl	4,0	11,0	74,0	2,8	7,0	1,2
IAP	45	F	8	15	10,1	-	190	2,5	1,5	2,0	+	3,0	9,0	72,0	6,5	5,5	4,0
DGP	66	F	7	3	13,4	-	133	1,0	1,5	5,5	nl	3,0	23,0	64,0	4,0	3,0	3,5
BAS	55	M	4	7	12,0	+	82	1,0	7,0	1,0	nl	6,0	16,0	59,0	3,0	5,0	11,0
JDC	41	M	4	15	9,8	-	360	2,5	0,5	1,0	+	1,0	6,0	85,0	3,3	2,0	1,0
AM	52	M	4	4	14,6	-	112	4,0	1,0	5,0	nl	1,0	7,5	68,0	15,0	2,5	6,0
FB	71	M	0	7	11,8	+	112	1,5	0,5	2,5	nl	1,0	6,0	80,0	6,0	10,0	1,0
AGL	51	F	1	12	12,0	+	207	4,5	8,0	10,0	+	2,5	6,5	60,0	12,0	18,0	1,0
SG	25	M	4	12	13,5	+	340	1,0	2,0	8,0	nl	2,4	2,6	72,2	2,6	18,6	1,0
RG	60	M	2	6	8,6	-	123	2,0	7,0	11,0	nl	3,0	3,0	31,5	25,0	29,0	8,5
PB	62	M	1	8	9,7	+	45	1,0	1,0	2,0	nl	4,2	6,0	58,8	1,8	7,0	22,2
SC	28	F	2	20	8,8	+	155	1,0	2,2	2,0	nl	2,2	6,1	74,6	6,6	10,0	1,0
AS	53	M	3	8	9,8	+	101	3,0	12,0	9,0	+	5,0	7,6	32,6	21,6	6,6	24,3

Hb= hemoglobina Eb= eritroblastos L₀= leucócitos BI= blastos eosino= eosinófilos baso= basófilos
 plaq.= plaquetas Pmc= promielócitos N= neutrófilos

Tabela 8: Análise estatística dos dados dos pacientes agrupados segundo as tabelas IV - VII do texto.

		χ^2	S	VP _G	E	VP _{G+M}
Idade	T	0,98	0,55	0,45	0,71	0,79
	P	1,72	0,66	0,50	0,75	0,85
Sexo	T	0,03	0,77	0,33	0,33	0,77
	P	0,16	0,66	0,28	0,37	0,75
Fígado	T	1,08	0,88	0,38	0,38	0,88
	P	0,46	0,83	0,35	0,43	0,87
baço	T	1,60	0,55	0,50	0,76	0,80
	P	0,36	0,50	0,42	0,75	0,80
baço	T	1,26	0,77	0,41	0,52	0,84
	P	1,39	0,83	0,41	0,56	0,90
Hemograma						
hemoglobina	T	0,31	0,66	0,37	0,52	0,78
	P	0,002	0,66	0,30	0,43	0,77
eritroblastos	T	0,05	0,55	0,31	0,47	0,71
	P	0,11	0,50	0,30	0,57	0,75
leucócitos	T	1,60	0,88	0,40	0,42	0,90
	P	0,86	0,83	0,38	0,50	0,88
blastos	T	1,84	0,77	0,43	0,57	0,85
	P	5,72*	1,00	0,54	0,68	1,00
eosinófilos	T	0,06	0,66	0,33	0,42	0,75
	P	0,02	0,66	0,30	0,47	0,77
basófilos	T	5,92*	0,66	0,66	0,85	0,85
	P	5,32*	0,83	0,62	0,81	0,92
plaquetas	T	0,12	0,11	0,56	0,85	0,69
	P	0,19	0,16	0,57	0,87	0,73
plaquetas	T	0,43	0,77	0,36	0,42	0,81
	P	0,86	0,83	0,38	0,50	0,88
plaquetas	T	0,32	0,11	0,14	0,71	0,65
	P	1,49	0,00	0,00	0,62	0,62
Medula						
blastos	T	0,008	0,33	0,37	0,76	0,72
	P	0,10	0,50	0,37	0,68	0,78
Promielócitos	T	0,05	0,55	0,31	0,47	0,71
	P	0,55	0,66	0,40	0,62	0,83
neutrófilos	T	1,60	0,55	0,50	0,76	0,80
	P	2,90	0,83	0,50	0,68	0,91
eosinófilos	T	4,65*	0,88	0,50	0,61	0,92
	P	2,06	0,83	0,45	0,62	0,90
basófilos	T	10,91*	0,77	0,77	0,90	0,90
	P	4,01*	0,66	0,66	0,87	0,87
eritroblastos	T	1,60	0,55	0,50	0,76	0,80
	P	0,02	0,33	0,40	0,81	0,60
associação de fatores AxB						
		3,2	0,80	0,57	0,78	0,91

S= sensibilidade: probabilidade de 1 teste ser positivo (por ex.: idade menor de 40 anos, fígado 0-3 cm, baço 0-8 cm etc.) dado que o paciente é G. E= especificidade: probabilidade de um teste ser negativo (por ex.: idade acima de 40 anos, fígado maior de 3 cm, baço maior de 8 cm, etc.) dado que o paciente é G+M. VP_G: valor preditivo para G. VP_{G+M}: valor preditivo para G+M. Ver explicação no texto dos resultados. T= total dos casos. P= G excluindo-se G+B e G+M excluindo-se MF.