

MIELODISPLASIA NA INFÂNCIA: O GRUPO COOPERATIVO BRASILEIRO E SEU IMPACTO EDUCACIONAL, NA MELHORIA DO DIAGNÓSTICO E DO TRATAMENTO

*Childhood Myelodysplasia: The Brazilian cooperative group
and its educational impact for the correct diagnosis and the treatment*

LUIZ FERNANDO LOPES¹ LIGIA NIERO MELO² MARIA REGINA R SILVA³ NEWTON K HOKAMA⁴
MARIA DE LOURDES CHAUFFAILLE⁵ ELVIS VALERA⁶ MARIA LUCIA MARTINO LEE⁷

O número de casos de crianças com mielodisplasia tem aumentado consideravelmente nos últimos anos e daí a necessidade e a importância de se criar um grupo cooperativo reunindo profissionais que tenham interesse no estudo dos diferentes aspectos da doença.

O Grupo Cooperativo Brasileiro de Síndrome Mielodisplásica em Pediatria (GCB-SMD-PED) foi formado em Janeiro de 1997 com o objetivo de estudar crianças (menores de 18 anos) com diagnóstico confirmado ou suspeita de mielodisplasia de todo o país. É um grupo composto de hematologistas, pediatra-oncologistas, pediatra-hematologistas e estudiosos em biologia molecular, entre outros. Os objetivos do GCB-SMD-PED são :i) servir com centro de referência educacional em mielodisplasia pediátrica, ii) conhecer os aspectos epidemiológicos da doença em nosso meio e iii) oferecer apoio e orientação para o diagnóstico e para o tratamento, inclusive realizando exames mais sofisticados tais como citogenética e biologia molecular.

Os primeiros resultados do GCB-SMD-PED foram analisados a partir de 36 casos pediátricos e comparados com 189 pacientes adultos. Tais dados foram apresentados no 50 Simposio Internacional de Mielodisplasia em Praga em 1999. Em 2001 no 60 Simposio Internacional de Mielodisplasia realizado em Estocolmo, 114 pacientes pediátricos matriculados no GCB-SMD-PED no período de Janeiro de 1997 a 2000. Destes 64 crianças foram confirmadas como portadoras de mielodisplasia, 38 casos foram confundidos com mielodisplasia e em 12 casos o material foi considerado inadequado para confirmação do diagnóstico. Estes 114 casos eram oriundos de 21 centros brasileiros de 7 estados: Acre, Natal, Bahia, Goiás, Minas Gerais, São Paulo e Paraná. Trinta e um pacientes foram encaminhados através de professores universitários, 73 através de centros de oncologia pediátrica e 10 crianças encaminhadas de clínicas ou consultórios particulares. A maioria dos casos vieram para orientação diagnóstica, terapêutica ou para estudo complementar (citogenética ou biologia molecular).

Unitermos: Mielodisplasia. Diagnóstico. Tratamento. Criança.

Keywords: Myelodysplasia. Diagnosis. Treatment. Childhood

Introdução

O cuidado da criança com mielodisplasia tem se modificado nos últimos anos. Além do tratamento de suporte, antigamente única opção oferecida, pode-se incluir nos dias de hoje modalidades mais agressivas, tais como o transplante de medula óssea, e desta forma melhores resultados. As mielodisplasias em criança abrangem doenças hematológicas com diferentes aspectos clínicos. Muitos são os campos a estudar em mielodisplasia da infância, desde estudos laboratoriais e de classificação, estudos epidemiológicos, citogenéticos entre outros.

O número de casos de crianças com mielodisplasia tem aumentado consideravelmente nos últimos anos e daí a necessidade e a importância de se criar um grupo cooperativo reunindo

1 - Coordenador do Grupo Cooperativo de Mielodisplasia em Pediatria (GCB-SMD-PED)

2 - Coordenadora Suplente do GCB-SMD-PED

3 - Comitê de Histopatologia

4 - Comitê de Biologia Molecular

5 - Maria de Lourdes Chauffaille

6 - Comitê de Epidemiologia/Clínica

7 - Comitê de Citologia

Endereço para correspondência: Depto de Pediatria do Centro de Tratamento e Pesquisa-Hospital do Câncer, AC.Camargo-São Paulo-SP - Rua Prof. Antonio Prudente, 211 - 01509-010 - São Paulo-SP - e-mail: lf.lopez@site.com.br - Telefone: 11 55 3272 5166 Fax: 11 55 3272-5088

profissionais que tenham interesse no estudo dos diferentes aspectos da doença.¹

Segundo consta, o primeiro estudo publicado em mielodisplasia na infância no Brasil foi feito no Centro de Tratamento e Pesquisa Hospital do Câncer, em São Paulo. Este foi um estudo retrospectivo (1984 a 1991) identificando 8 crianças entre 320 crianças que foram encaminhadas para aquela instituição com diagnóstico provável de leucemia. A análise posterior mostrou que as demais crianças foram diagnosticadas como: 7 leucemia mielóide crônica tipo adulto, 227 leucemia linfocítica aguda, 54 leucemia mielóide aguda, 7 anemia aplástica e 17 outros diagnósticos (reação leucemóide por infecções graves, entre outros). Este estudo foi apresentado no México em 1994 no XXV Congresso da Sociedade Internacional de Hematologia² e em Chicago, USA no III Simpósio Internacional de Mielodisplasia.³ Um estudo complementar acrescentando 6 outros casos identificados na mesma Instituição no período de 1992 a 1994 foi publicado na literatura internacional.⁴ No mesmo ano de 1994 outros pacientes pediátricos de outras instituições brasileiras foram identificados e estudados e os resultados desta análise foram apresentados no primeiro encontro de hematologistas pediatras e oncologistas pediatras em Moscou para discutir mielodisplasia na infância.⁵

O Grupo Cooperativo Brasileiro de Síndrome Mielodisplásica em Pediatria (GCB-SMD-PED) foi formado em Janeiro de 1997 com o objetivo de estudar crianças (menores de 18 anos) com diagnóstico confirmado ou suspeita de mielodisplasia de todo o país. É um grupo composto de hematologistas, pediatra-oncologistas, pediatra-hematologistas e estudiosos em biologia molecular, entre outros. Os integrantes deste grupo trabalham em diferentes Universidades sendo a maioria com experiência anterior com mielodisplasia de adultos.⁶⁻¹¹ No GCB-SMD-PED foram criados 6 comitês: comitê de citologia, histopatologia, e posteriormente de terapêutica, citogenética, biologia molecular, epidemiologia e clínica.

Os objetivos do GCB-SMD-PED são :i) servir com centro de referência educacional em mielodisplasia pediátrica, ii) conhecer os aspectos epidemiológicos da doença em nosso meio e iii) oferecer apoio e orientação para o diagnóstico e

para o tratamento, inclusive realizando exames mais sofisticados tais como citogenética e biologia molecular.

O Brasil sendo um país tão extenso e com tantos contrastes apresenta peculiaridades e aspectos epidemiológicos que provavelmente influenciam tanto na frequência quanto nos diferentes tipos de cancer e de mielodisplasia. Exames sofisticados e disponíveis em alguns centros podem ser impraticáveis em outros centros com menos recursos financeiros ou com mão de obra especializada deficitária. Desta forma, a criação de grupos cooperativos sem dúvida trazem e trarão benefícios.

A Origem do Termo Mielodisplasia e Pré-Leucemia

O termo pré-leucemia foi introduzido por Block et al. (1953)¹², para descrever um grupo de pacientes com desordens hematológicas de cronicidade variáveis 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").¹³ Na mesma época Dameshek e Baldini (1958)¹⁴, descreviam 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 as situações onde eram reconhecidas tais alterações morfológicas.¹⁴ 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 atípicas, aumento do depósito de ferro e numerosos elementos que, quando realizada a reação de Perl's, 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).¹⁵ 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 LMA 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 eritróide.¹⁶

No início dos anos 70 a partir da observação de pacientes com leucemia mielomonocítica crônica, descreviam o termo préleucemia por encontrar pacientes com anemia que não tinham evidência de deficiência nutricional e que se apresentavam refratários 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.¹⁷⁻¹⁸ Também no início dos anos 70 outros autores 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.¹⁹⁻²⁰

Na década de 70 o tratamento para leucemia mielóide aguda tornava-se mais tóxico e mais agressivo, portanto, era 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), e então o grupo FAB (The French-American-British Cooperative Group) em 1982,²¹ baseados 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 abaixo:

DIAGNÓSTICO	SANGUE PERIFÉRICO	MEDULA ÓSSEA
<i>RA</i>	< 1% blastos, reticulocitopenia, macrocitose ou normocrômica, normocítica	Usualmente hiperplasia eritróide com diseritropoiese, < 5% blastos
<i>RARS</i>	< 1% blastos, dismorfismo em morfologia de células vermelhas	Igual RA, porém sideroblasto tipo III > ou = 15% precursor eritróide
<i>RAEB</i>	< 5% de blastos, citopenia em 2 ou 3 linhagens celulares	5% - 20% blastos, 2 ou 3 linhagens mostrando dismorfismo
<i>RAEB-t</i>	5% - 29% de blastos, com bastonetes de Auer presentes	20% - 30% blastos bastonete Auer demais alterações = RAEB
<i>LMMoC</i>	< 5% blastos, > 1x10	1 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.

Desde 1982 até os dias de hoje, várias classificações tem sido proposta para mielodisplasia pediátrica sendo que a última e atualmente em uso foi proposta pela organização mundial da saúde através da World Health Organization classification of the acute leukemias and the myelodysplastic syndromes em 2000.²²

A Incidência Está Aumentando?

O número de casos pediátricos publicados no período de 1984 a 1992 era bastante pequeno. A maioria dos autores publicava de 1 a 5 casos. Em 17 publicações, somente 6 autores relatavam mais que 10 casos em períodos de análise bastante grande, o que sugeria a raridade das SMD na infância. O grupo Europeu de Hematologia e Imunologia Pediátrica realizou um encontro em Moscow em 1994 para debater o assunto que começava a despontar mais e mais na literatura, entretanto, somente em 1997 foi criado o Grupo Europeu de Mielodisplasia na Infancia (EWOG-MDS-PED). O EWOG-MDS-PED realizou o primeiro simpósio internacional de mielodisplasia em crianças na Alemanha e o número de crianças reportadas era maior que aqueles publicados anteriormente ou apresentados em 1994 em Moscow. No mesmo ano de 1997, o Centro de Tratamento e Pesquisa Hospital do Câncer realizava o primeiro congresso internacional de mielodisplasia e leucemia na infancia em São Paulo reunindo convidados estrangeiros e nacionais com experiência na área. Ficou definido na Alemanha em 1997 que novos encontros seriam realizados a cada 3 anos. Desta forma, o segundo encontro realizou-se na Dinamarca em 2000 e um número bastante expressivo de pesquisadores estiveram presentes. Grupos cooperativos de diferentes países levaram suas experiências, inclusive o Grupo Cooperativo Brasileiro (GCB-SMD-PED), que teve participação bastante efetiva neste evento, realizando a abertura oficial do congresso mostrando os avanços conseguidos desde sua criação em 1997 além dos desafios e dificuldades encontradas em um país com tantos contrastes. Na ocasião víamos o EWOG-MDS-PED apresentando 462 casos pediátricos,²³ o Reino Unido com 204 crianças matriculadas entre 1990 a 1999,²⁴ o Grupo Cooperativo do

Japão com 195 casos entre 1990 a 1995²⁵ entre outros. As mielodisplasias secundárias também começavam apontar como área de interesse e preocupação. O Grupo Cooperativo Pediátrico de Leucemias Secundárias do Japão apresentava 144 crianças com leucemias secundárias;²⁶ destas, 59 haviam tido uma fase mielodisplásica antes da agudização, 55 crianças apresentaram leucemia mielóide aguda secundária, sem a fase intermediária de mielodisplasia e outros 6 casos de leucemia linfóide aguda secundária, também sem a fase de mielodisplasia. Mostramos neste mesmo encontro na Dinamarca resultados parciais de um estudo realizado no Hospital do Cancer e Instituto Ludwig de Pesquisa em São Paulo a preocupação com as leucemias secundárias. Neste estudo foi apresentado um possível marcador molecular de genotoxicidade em pacientes pediátricos tratados com quimioterapia, trabalho este posteriormente concluído e publicado.²⁷

Sobre a incidência da doença em Pediatria somente dois estudos populacionais foram realizados, um descrito por Hasle et al. (1999)²⁸ mostrando uma casuística de 77 casos estudados na Dinamarca e Canadá com uma incidência de $3,6 \times 10^6$, e outro estudo apresentado por Passmore et al. (2000)²⁴ com $1,7 \times 10^6$ no Reino Unido.

O Brasil dos Contrastes e dos Desafios Os aspectos epidemiológicos.

A começar pela cidade de São Paulo com uma população aproximada de 15 milhões de habitantes, têm a maior concentração de japoneses fora do Japão. Alguns estudos ligados aos povos e às raças associados ao cancer têm sido publicados recentemente em literatura nacional e internacional, como por exemplo o estudo dos descendentes de índios no estado do Pará.²⁹

Exposições a agentes químicos, principalmente pesticidas também tem sido descrito em vários trabalhos na literatura: I) a análise de aberrações cromossômicas estudados pela Universidade de Londrina no estado do Paraná, II) os riscos ligados a ingestão de alimentos com resíduos de pesticida publicados pela Universidade de Brasília, III) os resíduos de endossulfan na cultura de tomates

e seu impacto na saúde pública, publicados pelo Instituto de Tecnologia do Estado de Pernambuco e IV) a associação de crianças com tumor de Wilms' no Brasil e a exposição dos pais a pesticidas V) a genotoxicidade das partículas de ar na poluição na cidade de São Paulo, VI) os achados citohistológicos em medula óssea de 152 trabalhadores da cidade de Cubatão, estado de São Paulo, apontando a persistência de neutropenia atribuída a exposição crônica de benzenos e seus derivados.³⁰⁻³⁵

Alguns trabalhos brasileiros correlacionando a exposição a vírus como fatores de risco para o aparecimento de câncer também tem sido publicado: I) a distribuição geográfica das leucemias de adulto no Brasil assim como a associação das leucemias com a infecção do HTLV-I.³⁶⁻³⁸ Estudos de leucemias em crianças brasileiras tem sido publicadas em literatura estrangeira sob diferentes aspectos: I) a desnutrição como fator prognóstico, II) a frequência da fusão genica TEL-AML1 em LLA e a correlação com etnia.³⁹⁻⁴² Watanabe et al. (2000)⁴³ estudaram a influência do "Brazilian ginseng" e o aparecimento de leucemias em estudo experimentais. Também a instabilidade genética em pacientes pediátricos expostos a quimioterápicos foi recentemente publicado e já referido anteriormente.²⁷

A Composição do Grupo (Gcb-Smd-Ped) e suas Estratégias de Trabalho

O GCB-SMD-PED foi organizado em janeiro de 1997 formado por hematologistas, pediatrias oncologistas, pediatrias-hematologistas, biólogos e médicos trabalhando com biologia molecular além de outros profissionais, tais como epidemiologistas, etc. O objetivo era desde o início estudar pacientes pediátricos com idade inferior a 18 anos de idade ao diagnóstico com mielodisplasia ou suspeita de mielodisplasia. No início, 4 comitês foram criados sendo compostos com profissionais de diferentes Universidades: comitê de citologia, histopatologia, clínica e citogenética. Os comitês de biologia molecular e epidemiologia foram criados no início do ano 2000. Os objetivos do GCB-SMD-PED são: I) oferecer recursos e em 2002 os comitês de

epidemiologia e clínica tornaram-se um só e um comitê de terapêutica foi formado para diagnóstico e orientação para o adequado tratamento, II) oferecer material didático e orientação educacional para os colegas de todo o país, III) desenvolver pesquisas nos diferentes aspectos da mielodisplasia da infância.

Reuniões dos Comitês

No período de 1997 a 2000 as reuniões foram feitas a cada 2 meses estando presente todos os profissionais de todos os comitês cujo objetivo principal era troca de experiências sobre a doença através de revisões dos casos que eram referidos ao grupo e com isso oferecendo ajuda aos colegas que encaminhavam seus pacientes e suas dúvidas. Após Janeiro de 2001, os comitês decidiram fazer reuniões paralelas e rever cada caso encaminhado porém nos diferentes aspectos e de acordo com o interesse de cada comitê, entretanto duas reuniões adicionais foram marcadas, uma em cada semestre para que todos os componentes de todos os comitês se encontrassem, trouxessem seus problemas, suas dúvidas e pudessem traçar planos para os meses seguintes. Todas as reuniões, de cada comitê ou as gerais são, entretanto abertas a todos os interessados que queiram participar das discussões assim como oferecer oportunidade para o colega que cuida da criança possa trazer pessoalmente suas dúvidas e discuti-las com os integrantes dos comitês.

Resultados do GCB-SMD-PED Primeiro Congresso Internacional de Leucemia e Mielodisplasia no Brasil

O primeiro congresso foi organizado e realizado em São Paulo em 1997 e um dos objetivos principais na ocasião era despertar o interesse dos colegas pediatras e hematologistas do país sobre mielodisplasia em crianças: seus critérios diagnósticos, a terapêutica e a apresentação do grupo cooperativo. Este evento aconteceu no Hospital do Câncer-São Paulo entre 10 a 12 de julho de 1997 com a participação de vários palestrantes nacionais e estrangeiros com largo conhecimento na área: B. Lange, V. Santana e S. Raimondi

dos Estados Unidos, H. Hasle da Dinamarca, U. Creutzig da Alemanha, E. Dibar e M.S. Felice da Argentina, I. Lorand-Metze, L. Niero-Melo, S. Brandalise, L.F. Lopes, entre outros, do Brasil. Mais de 250 pessoas participaram do evento vindos de todo o Brasil ou de outros países sul americanos.

Publicações

Desde a criação do GCB-SMD-PED, artigos educativos foram publicados em revistas nacionais com o objetivo de oferecer material didático aos colegas de diferentes regiões brasileiras. O primeiro artigo foi publicado em 1997 e outros 6 artigos durante o ano de 1998.⁴⁴⁻⁵⁰

Participação do GCB-SMD-PED em congressos internacionais

Os primeiros resultados do GCB-SMD-PED foram analisados a partir de 36 casos pediátricos e comparados com 189 pacientes adultos. Tais dados foram apresentados

no 5th Simpósio Internacional de Mielodisplasia em Praga em 1999.⁵¹ Em 2001 no 6th Simpósio Internacional de Mielodisplasia realizado em Estocolmo, 114 pacientes pediátricos foram descritos sendo que destes 64 crianças foram confirmadas como portadoras de mielodisplasia, 38 casos foram confundidos com mielodisplasia e em 12 casos o material foi considerado inadequado para confirmação do diagnóstico. Um histórico sobre o grupo brasileiro (GCB-SMD-PED) foi selecionado para apresentação oral, outros 6 trabalhos foram apresentados como poster, 4 apresentando resultados dos diferentes subgrupos de mielodisplasia e 2 outros sobre as dificuldades de diagnóstico.⁵²⁻⁵⁷

Dados analisados entre 1997-2000 e as perspectivas para o futuro.

Desde 1997, 114 casos com suspeita de mielodisplasia foram referidos ao GCB-SMD-PED oriundos de 21 centros brasileiros de 7 estados: Acre, Natal, Bahia, Goiás, Minas Gerais, São Paulo e Paraná. Trinta e um pacientes foram encaminhados através de professores universitários, 73 através de centros de oncologia pediátrica e 10 crianças

Tabela 1 - Contendo o diagnóstico de mielodisplasia sugerido previamente à revisão do GCB-SMD-PED, e os diagnósticos confirmados ou afastados após a revisão.

Tipos de MDS encaminhados	Número de casos Suspeitos	Confirmados (= ao encaminhado)	MDS, porém ≠ ao encaminhado	Outros diagnósticos
RA	15	5	5RAEB 1 Hiperfibrótico	4
RARS	2	Nenhum	Nenhum	2 anemia sideroblastica congênita
RAEB	27	22	1 LMMC/J	4
RAEB-t	10	Nenhum	3 RAEB	7 LMA
CMML	16	9	1 RAEB	4 LMA, 2 outros
MDS secundária	11	6	Nenhum	2 Recaída de tumor 3 material insuficiente
MDS inclassificável pela FAB	13	2	1RA, 2 RAEB, 1 LMMC, 1 MDS 1 LMMC, 1 MDS hipocelular	1 aplasia, 1 anemia megaloblastica 2 LMA, 2 outras
MDS hipocelular	7	1	Nenhum	1 LLA, 5 outras
MDS hiperfibrótica	2	Nenhum	1 RAEB	1LLA
Dúvida se é MDS	11	1RAEB, 1 LMMC		1LLA, 1 LMC, 1 Fanconi, 6 outros

encaminhadas de clínicas ou consultórios particulares. Alguns destes pacientes foram encaminhados por colegas que fazem parte do GCB-SMD-PED ou então por colegas que ouviram falar sobre o GCB-SMD-PED e que encaminharam as lâminas de mielograma e biopsia ou próprios pacientes para confirmação diagnóstica. A maioria dos casos vieram para orientação diagnóstica, terapêutica ou para estudo complementar (citogenética ou biologia molecular).

Embora o grupo tivesse começado em 1997, 13 pacientes foram previamente diagnosticados entre 1983 a 1990 e 38 entre 1991 a 1996. Estes 51 casos chegaram ao grupo para confirmação ou estudo complementar. Entre Janeiro de 1997 a Dezembro 2000, 63 crianças foram registradas (11 em 1997, 18 em 1998, 11 em 1999 e 23 em 2000). O diagnóstico previamente feito pelos colegas que encaminharam ao grupo foram revistos pelos integrantes dos comitês de citologia e histopatologia. Estes resultados podem ser visto na Tabela 1.

Das 114 crianças encaminhadas, 63 eram meninos. Em 102 pacientes os dados clínicos foram analisados. Destes, o primeiro sinal ou sintoma descrito pelos pais foram: infecção (n=35), palidez (n=32), sangramento (n=29) e dor articular (n=10). Dos 102 pacientes, em 18 casos história prévia de exposição a drogas ou agentes químicos foi apontada sendo 1 caso exposto a solventes, 5 a pesticidas, 10 a quimioterápicos e em 2 pacientes outros agentes. Anormalidades constitucionais foram descritas em 11 crianças.

Estes dados mostram a importância da criação do grupo cooperativo de mielodisplasia na infância oferecendo revisão diagnóstica, estudos complementares e orientação terapêutica... Obviamente quanto mais casos forem encaminhados, maior a experiência do grupo em diagnosticar corretamente os casos permitindo cada vez mais ser este grupo uma referência em nosso país.

Composição do GCB-SMD-PED

Biologia Molecular
Luiz Fernando Lopes (Depto Pediatria-Hosp.Câncer-SP),
Luiz Gonzaga Tone (Depto Pediatria-USP-Ribeirão Preto)

Newton K Hokama (Hemocentro-UNESP-Botucatu)
Otávia Caballero (Lab. Genética Molecular-Inst.Ludwig-SP)

Citogenética

Elvira Velloso (Hemocentro-USP-São Paulo)
Maria Lourdes Chauffaille (Depto Hematologia-UNIFESP-SP)
Mônica Conchon (Hemocentro-USP-São Paulo)
Rita CS Alves (Depto Hematologia-Santa Casa-SP)
Silvia Toledo (IOP-UNIFESP)

Citologia

Elizabeth Xisto Souto (Depto Hematologia-Hosp.Brigadeiro-SP)
Ligia Niero-Melo (Hemocentro-UNESP-Botucatu)
Maria Gorete Marques (GPACI-Sorocaba)
Maria Lucia M Lee (IOP-UNIFESP)
Teresa Cristina Bortolheiro (Depto Hematologia-Santa Casa-SP)

Epidemiologia/Clinica

Ana Claudia Caran (C.I.Boldrini-Campinas)
Célia M Campanaro (Fac.Med Jundiaí)
Elvis T Valera (Depto Pediatria-USP-Ribeirão Preto)
Maria Rosário Latorre (Fac.Saúde Pública-USP-São Paulo)
Marimilia Pitta (Centro Hematologia-SP)
Marilene F Ribeiro (C.I.Boldrini-Campinas)
Mario A Paula (GPACI-Sorocaba)
Sandra R Loggetto (C.Hematologia-SP)

Histopatologia

Fernando A Soares (Depto Anatomia Patologica-H.Câncer-SP)
Irene Lorand-Metze (Hemocentro-UNICAMP-Campinas)

Izilda Cardinalli (C.I.Boldrini-Campinas)
 Ligia Niero Melo (Hemocentro-UNESP-Botucatu)

Maria Regina R Silva (Depto Anatomia Patologica-
 UNIFESP-SP).

Abstracts

The number of children's cases with myelodysplastic syndrome (mds) has been increasing considerably in the last years and then the need and the importance of creating a cooperative group gathering professionals that have interest in the study of the different aspects of the disease.

The Grupo Cooperativo Brasileiro de Síndrome Mielodisplásica em Pediatria (GCB-SMD-PED) was formed in January of 1997 with the objective of studying children (smaller of 18 years) with confirmed diagnosis or he/she suspects of myelodysplasia of the whole country. It is a group composed of hematologists, pediatric-oncologists, pediatric-hematologists and studios in molecular biology, among others. The objectives of GCB-SMD-PED are: i) to serve with center of education reference in pediatric myelodysplasia, ii) to know the epidemiological aspects of the disease and iii) to offer support and orientation for the diagnosis and for the treatment, besides complementary exams such as cytogenetics and molecular biology.

The first results of GCB-SMD-PED were analyzed starting from 36 pediatric cases and compared with 189 adult patients. Such data were presented in the 5th International Symposium of Myelodysplasia in Prague in 1999. In 2001 during the 6th International Symposium in Stockholm, 114 patient pediatric cases enrolled in GCB-SMD-PED from January 1997 to December 2000 were presented. From these 114 patients, 64 children had there diagnosis confirmed, in 38 cases the diagnosis was not mds and in 12 cases the material was considered inadequate for confirmation of the diagnosis. These 114 cases came from 21 Brazilian centers from 7 different states: Acre, Christmas, Bahia, Goiás, Minas Gerais, São Paulo and Paraná. Thirty one patients came through academical teachers, 73 through pediatric oncology unities and 10 from private clinics. Most of the cases came for diagnostic orientation, therapeutics decisions or for complementary study (cytogenetics or molecular biology).

Referências bibliográficas

- 2nd International Symposium on Myelodysplastic Syndromes in Childhood, Hindsgravl Castle, Funen-Denmark, May 11-14, 2000. [Abstract in Leukemia 2000; 14:].
- Lopes LF, Lorand-Metze I. Pre leukemic syndromes in childhood. [Abstract 289 in Rev Invest Clin 1994; Suppl:259].
- Lopes LF, Lorand-Metze I. Pre-leukemic disorders in childhood. Leuk Res 1994; 18: Suppl 33.
- Lopes LF, Lorand-Metze I. Childhood myelodysplastic syndromes in a Brazilian population. Pediatr Hematol Oncol 1999; 16:347-53.
- Brandalise S, Lopes LF. Natural history of MDS in children in Brazil (Abstract). Current Problems of childhood panmyelopathies: focus on myelodysplastic syndrome, September 8-12, 1994, Moscow, Russia.
- Lorand-Metze I, Meira DG, Vassallo J, Lima CSP, Metzke K. The differential diagnosis between aplastic anemia and hypocellular myelodysplasia in patients with pancytopenia. Haematologica 1999; 84:564-5.
- Magalhães SMM, Vassallo J, Lorand-Metze I. Heterogeneity of bone marrow lymphoid nodules in myelodysplastic syndromes abstract. Virch Archiv 1999; 435:177.
- Niero-Melo L, Franco M, Gushiken T, Guilherme EL, de Abreu Machado PE. Myelodysplastic syndromes: clinical, hematological and histopathological evaluation of the bone marrow in 23 cases. Rev Assoc Med Bras 1987; 33:53-6.
- Souto EX, Chaffaile MD, Moncau JE, et al. Myelodysplastic syndromes (MDS): prognostic factors and scoring systems. Rev Paul Med 1997; 115:1537-41.
- Novaretti MC, Sopelete CR, Velloso ER, Rosa MF, Dorlhiac-Llacer PE, Chamone DA. Immunohematological findings in myelodysplastic syndrome. Acta Haematol 2001; 105:1-6.
- Lorand-Metze I, Santiago GF, Torriani M, Lima CSP, Zanardi V. Magnetic resonance imaging of the femoral hemopoiesis in hypocellular marrow diseases. Clin Radiol 2001; 56:107-10.
- Block M, Jacobson LO, Bethard WF. Preleukemic acute human leukemia. JAMA 1953; 152:1018-28.
- Rheingold JJ, Kaufman RM, Adelson E, et al. Smoldering acute leukemia. N Engl J Med 1963; 268:812-5.
- Dameshek W, Baldin M. The Di Guglielmo syndrome. Blood 1958; 13:192-4.
- Heilmeyer L, Keiderling W, Bilger R, et al. Uber hronische refraktare anemien mit sideroblastischem knochenmark (anemia refractoria sideroblastica). Folia Haematol 1958; 2:49-60.
- Hellmann R, Zonchen B, Thiel E, Walther B. Idiopathic refractorysideroachrestic anemia-IRSA - progressing to acute mixed lymphoblastic myelomonoblastic leukemia: case report and review of the literature. Blut 1983; 46:11-21.
- Linman JW, Bagby FC. The leukemic syndrome: clinical and laboratory features, natural course and management. Blood Cells 1976; 17:11-31.
- Linman JW. Myelomonocytic leukemia and its preleukemic phase. J Chronic Dis 1970; 22:713-6.
- Dreyfus B, Rochant H, Sultan C, Clauvel JP, Yvart J, Chesneau AM. Less anemies refractaires avec exces de myeloblastes dans Lamoelle: etude de onze observations. Nouv Presse Med 1970; 78:359-64.
- Dreyfus B, Sultan C, Rochant H, et al. Anomalies of blood group antigens and erythrocyte enzymes in two types of chronic refractory anaemia. Br J Haematol 1969; 16:303-12.
- Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT, et al. Proposals for the classification of myelodysplastic syndromes. Br J Haematol 1982; 51:189-99.
- Bennett JM. The World Health Organization (WHO) classification of the acute leukemias and the myelodysplastic syndromes. Int J Hematol 2000; 72:131-3.
- Hasle H, Fenu S, Kurdos G, et al. International prognostic scoring system for childhood MDS and JMML. In: 2nd International Symposium on Myelodysplastic Syndromes in Childhood, Hindsgravl Castle, Funen-Denmark, May 11-14, 2000. [Abstract in Leukemia 2000; 14:968].
- Passmore SJ, Chessells JM, Hann IM, Brownbill PA, Stiller CA. UK Paediatric Myelodysplasia Register 1990-1999: problems and pitfalls. In: 2nd International Symposium on Myelodysplastic Syndromes in Childhood, Hindsgravl Castle, Funen-Denmark, May 11-14, 2000. [Abstract in Leukemia 2000; 14:968].
- Sasaki H, Manabe A, Kojima S, et al. Myelodysplastic Syndromes (MDS) in childhood: a retrospective study in Japan. In: 2nd International Symposium on Myelodysplastic Syndromes in Childhood, Hindsgravl Castle, Funen-Denmark, May 11-14, 2000. [Abstract in Leukemia 2000; 14:968].

26. Tsunematsu Y, Kanaeko Y, Hayashi Y, Tsuchida M, Tsukimoto I. Therapy-related myelodysplastic syndrome (MDS) following childhood cancer treatment: a national survey in Japan. In: 2nd International Symposium on Myelodysplastic Syndromes in Childhood, Hindsgravl Castle, Funen-Denmark, May 11-14, 2000. [Abstract in Leukemia 2000; 14:969].
27. Lopes LF, Dias Neto E, Lorand-Metze I, Latorre MRDO, Simpson AJ. Analysis of Vg/Jb trans-rearrangements in pediatric patients undergoing chemotherapy. *Br J Haematol* 2001; 113:1001-8.
28. Hasle H, Wadsworth LD, Massing BG, McBride M, Schultz KR. A population-based study of childhood myelodysplastic syndrome in British Columbia, Canada. *Br J Haematol* 1999; 106:1027-32.
29. Koifman S, Ferraz I, Viana TS, et al. Cancer cluster among young Indian adults living near power transmission lines in Bom Jesus do Tocantins, Pará, Brazil. *Cad Saúde Publica* 1998; 14 Suppl 3:161-72.
30. Antonucci GA, de Syllos Colus IM. Chromosomal aberrations analysis in a Brazilian population. *Teratog Carcinog Mutagen* 2000; 20:265-72.
31. Caldas ED, de Souza LC. Assessment of the chronic risk for ingestion of pesticide residues in the Brazilian diet. *Rev Saúde Publica* 2000; 34:529-37.
32. Arturo AC, Telles DL, Gorni R, Lima LL. Endosulfan residues in Brazilian tomatoes and their impact on public health and the environment. *Bull Environ Contam Toxicol* 1999; 62:671-6.
33. Sharpe CR, Franco EL, de Camargo B, et al. Parental exposures to pesticides and risk of Wilms' tumor in Brazil. *Am J Epidemiol* 1995; 141:210-7.
34. de Martinis BS, Kado NY, de Carvalho LR, Okamoto RA, Gundel LA. Genotoxicity of fractionated organic material in airborne particles from São Paulo, Brazil. *Mutat Res* 1999; 446:83-94.
35. Ruiz MA, Augusto LGS, Vassalo J, Vigorito AC, Lorand-Metze I, Souza CA. Bone marrow morphology in patients with neutropenia due to chronic exposure to organic solvents: early lesions. *Pathol Res Pract* 1994; 190:151-4.
36. Rego EM, Garcia AB, Viana SR, Falcao RP. Characterization of acute lymphoblastic leukemia subtypes in Brazilian patients. *Leuk Res* 1996; 20:349-55.
37. Pombo de Oliveira MS, Loureiro P, Bittencourt A, et al. Geographic diversity of adult t-cell leukemia/lymphoma in Brazil. The Brazilian ATLL Study Group. *Int J Cancer* 1999; 83:291-8.
38. De Oliveira Md, Hamerschlag N, Chiatone C, Loureiro P. HTLV-I infection and adult T-cell leukemia in Brazil: an overview. *Rev Paul Med* 1996; 114:1177-85.
39. Viana MB, Murao M, Ramos G, et al. Malnutrition as a prognostic factor in lymphoblastic leukemia: a multivariate analysis. *Arch Dis Child* 1994; 710:304-10.
40. Viana MB, Fernandes RA, de Carvalho RI, Murao M. Low socioeconomic status is a strong independent predictor of relapse in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Int J Cancer Suppl* 1998; 11:56-61.
41. Viana MB, Fernandes RAF, Oliveira BM, Murao M, Paes CA, Duarte AA. Nutritional and socio-economic status in the prognosis of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Hematologica* 2001; 86:113-20.
42. Magalhaes IQ, Pombo de Oliveira MS, Bennett CA, et al. TEL-AML1 fusion gene frequency in pediatric acute lymphoblastic leukemia in Brazil. *Br J Haematol* 2000; 111:204-7.
43. Watanabe T, Watanabe M, Watanabe Y, Hotta C. Effects of oral administration of *Pfaffia paniculata* (Brazilian ginseng) on incidence of spontaneous leukemia in AKR/J mice. *Cancer Detect Prev* 2000; 24:173-8.
44. Lopes LF, Lorand-Metze I. Pré-leucemia e mielodisplasia na infância: Histórico, revisão de literatura e primeiro estudo brasileiro. *Âmbito Hospitalar* 1997; 6:5-24.
45. Hamada G. Epidemiologia da síndrome mielodisplásica em adultos. *Âmbito Hospitalar* 1998; 7:15-6.
46. Hasle H. Epidemiology of childhood myelodysplastic syndrome. *Âmbito Hospitalar* 1998; 7:17-22.
47. Niero-Melo L, Bortolheiro TC. Citologia nas mielodisplasias: análise crítica da abordagem diagnóstica. *Âmbito Hospitalar* 1998; 8:23-6.
48. Arias V, Lorand-Metze I, Lima CSP, Soares FA. Síndrome mielodisplásica: aspectos histopatológicos. *Âmbito Hospitalar* 1998; 9:44-8.
49. Velloso ERP, Chauffaille MLLF, Alves RCS. Citogenética nas síndromes mielodisplásicas. *Âmbito Hospitalar* 1998; 10:3-12.
50. Camparo C, Loggetto S. Leucemia mielomonocítica juvenil. *Âmbito Hospitalar* 1998; 12:3-7.
51. Aguiar BS, Alencar DMS, Andrade MP, et al. Childhood myelodysplastic syndrome in the Brazilian Cooperative MDS Study Group. In: 6th International Symposium on Myelodysplastic Syndromes, 14-17 June 2001, Stockholm, Sweden. [Abstract P-140 in *Leuk Res* 1999; 23 Suppl 1:S53].
52. Lopes LF, Niero-Melo L, Lorand-Metze I, Tone LG, Velloso E, Latorre MRD. Pediatric MDS in Brazil: The Brazilian Working Group on MDS in Childhood, first results and its educational impact. In: 6th International Symposium on Myelodysplastic Syndromes, 14-17 June 2001, Stockholm, Sweden. [Abstract Or-27 in *Leuk Res* 2001; 25 Suppl 1:S10].
53. Andrade MP, Lopes LF, Lorand-Metze I, Niero-Melo L, Caram ACM, Ribeiro MFR. Pediatric secondary MDS in the Brazilian Working Group. In: 6th International Symposium on Myelodysplastic Syndromes, 14-17 June 2001, Stockholm, Sweden. [Abstract P-47 in *Leuk Res* 2001; 25 Suppl 1:S39].
54. Marques MG, de Paula MJA, Machado TSM, et al. Refractory anemia (RA) in childhood: the Brazilian Working Group on Childhood Experience. In: 6th International Symposium on Myelodysplastic Syndromes, 14-17 June 2001, Stockholm, Sweden. [Abstract P-50 in *Leuk Res* 2001; 25 Suppl 1:S40].
55. Souto EX, Velloso E, Latorre MRO, et al. Myelodysplastic syndrome- RAEB in childhood: from the grupo cooperativo de mielodisplasia em pediatria (GCB-SMD-PED). In: 6th International Symposium on Myelodysplastic Syndromes, 14-17 June 2001, Stockholm, Sweden. [Abstract P-58 in *Leuk Res* 2001; 25 Suppl 1:S42].
56. Pitta MT, Loggetto SR, Campanaro CM, et al. Megaloblastic hematopoiesis as differential diagnosis of myelodysplastic syndrome. In: 6th International Symposium on Myelodysplastic Syndromes, 14-17 June 2001, Stockholm, Sweden. [Abstract P-72 in *Leuk Res* 2001; 25 Suppl 1:S47].
57. Niero Melo L, Xisto Souto E, Machado TS, et al. Pitfalls in clinical and laboratorial diagnosis on MDS in childhood: a Brazilian Working Group Experience. In: 6th International Symposium on Myelodysplastic Syndromes, 14-17 June 2001, Stockholm, Sweden. [Abstract P-46 in *Leuk Res* 2001; 25 Suppl 1:S39].