

**CARACTERIZAÇÃO CLÍNICA E LABORATORIAL DOS
PACIENTES PEDIÁTRICOS COM SÍNDROMES
MIELODISPLÁSICAS E O ESTUDO DE QUATRO DIFERENTES
CLASSIFICAÇÕES PROPOSTAS NA LITERATURA**

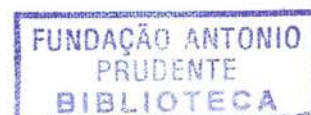
MÁRIO JOSÉ AGUIAR DE PAULA

**Dissertação apresentada à Fundação Antônio Prudente
para a obtenção do título de Mestre em Ciências**

Área de concentração: Oncologia

**Orientador:
Dr. Luiz Fernando Lopes**

**São Paulo
2004**



FICHA CATALOGRÁFICA

Preparada pela Biblioteca do Centro de Tratamento e Pesquisa
Hospital do Câncer A. C. Camargo

Paula, Mário José Aguiar de

Caracterização clínica e laboratorial dos pacientes pediátricos com síndromes mielodisplásicas e o estudo das diferentes classificações propostas na literatura / Mário José Aguiar de Paula – São Paulo, 2004.

79p.

Dissertação(mestrado)-Fundação Antônio Prudente.

Curso de Pós-Graduação em Ciências-Área de concentração: Oncologia.

Orientador: Luiz Fernando Lopes.

Descritores: 1. MIELODIAPLASIA/classificação. 2. PEDIATRIA. 3. PRÉ-LEUCEMIA/diagnóstico. 4. NEOPLASIAS HEMATOPOIÉTICAS. 5. DIAGNÓSTICO LABORATORIAL/estat. & dados numéricos. 6. DIAGNÓSTICO CLÍNICO.

*“Não somos o que deveríamos ser; não somos o que queríamos ser;
não somos o que iremos ser; mas, graças a Deus, não somos o que éramos.”*

Martin Luther King

*“Digo: o real não está na saída nem na chegada: ele se dispõe para a gente
no meio da travessia.”*

Fala de Riobaldo, personagem de Guimarães Rosa.

Grande Sertão: veredas.

DEDICATÓRIA

À minha esposa Andreia e ao meu filho Mário André a quem serei eternamente grato, pelo carinho, amor, paciência e compreensão.

Razão de minha vida.

Aos meus pais pelo esforço para minha educação e pelo exemplo de vida.

Ao Dr. Luiz Fernando Lopes, pela confiança, amizade, paciência e disposição com que me orientou na elaboração deste trabalho.

AGRADECIMENTOS

“Nenhum pássaro voa alto demais, se voa com suas próprias asas”.

Willian Blake



As crianças, pela força de vida.

À Profa. Dra. Maria do Rosário Dias de Oliveira Latorre, pela verdadeira amizade, compreensão, carinho e eterno incentivo.

Às amigas, Dra. Ana Lúcia Cornacchione e Dra. Maria Goretti de Araújo Marques, pela amizade, pelo valioso estímulo para a elaboração deste trabalho e para o ingresso no curso de pós-graduação.

À Dra. Doralice Marvulle Tan, que me apresentou à oncologia pediátrica, meu eterno muito obrigado.

À Dra. Silvia Regina Brandalise, que me ensinou o rigor, a organização e a disciplina necessária à minha profissão.

À Dra. Adriana Seber, que me ensinou o amor ao paciente oncológico e a eterna dedicação.

À Amandina Morbeck, que prontamente se dispôs a colaborar na revisão deste trabalho, com amizade e carinho.

À Ana Maria Rodrigues Alves, Márcia Miwa Hiratani e Suely Francisco, amáveis senhoras da pós-graduação, sempre à disposição e torcendo pelo nosso sucesso.

À Dra. Karina de Cássia Braga Ribeiro e à Dra. Beatriz de Camargo, pelo estímulo e sugestões pertinentes.

Aos amigos do GCB-SMD-PED, que colaboraram com este trabalho, pelo incentivo e colaboração que foram essenciais para a concretização de todas as etapas deste trabalho.

Aos meus irmãos, cunhadas, sogra e sobrinhos, por estarem sempre presentes, compartilhando de todos os momentos da minha vida.

RESUMO

Paula, Mário José Aguiar de. **Caracterização clínica e laboratorial dos pacientes pediátricos com síndromes mielodisplásicas e o estudo de quatro diferentes classificações propostas na literatura.** São Paulo; 2004. [Dissertação de Mestrado-Fundação Antônio Prudente].

As síndromes mielodisplásicas (SMD) e as doenças mieloproliferativas (DMP) são incomuns na infância e compreendem um grupo heterogêneo de desordens clonais, cuja origem está nas células-tronco hematopoiéticas. Nos Estados Unidos, sua incidência anual foi de 0,8 casos/milhão de crianças entre 1990 e 1995. Devido à sua baixa incidência, os aspectos epidemiológicos são pouco estudados, por isso a falta de critérios diagnósticos e de um consenso internacional de classificação pediátrica. Para as classificações morfológicas e citogenéticas utilizam-se as classificações do *French-American-British Cooperative Group* (FAB), do grupo francês (BADER-MEUNIER, 1996), da Organização Mundial da Saúde (OMS) e, recentemente, duas outras classificações foram propostas para uso pediátrico, a CCC (categoria, citologia e citogenética) e a pediátrica. Este estudo inclui 173 casos registrados pelo Grupo Cooperativo Brasileiro de Síndromes Mielodisplásicas em Pediatria (GCB-SMD-PED) entre 1983 e 2003, sendo 93 casos confirmados de SMD/DMP. O objetivo deste trabalho foi descrever as características demográficas, clínicas e laboratoriais das síndromes, estudar quatro classificações que não utilizam citogenética e analisar a sobrevida global de acordo com cada classificação estudada. A idade média global foi de 5,4 anos (2 meses–18 anos), 61,3% dos pacientes eram do sexo masculino e 62,4% residiam em zona urbana. Ao diagnóstico, palidez estava presente em 60,4% dos casos e 54,8% apresentavam hepatomegalia. A concentração média de hemoglobina, leucócitos e plaquetas foi, respectivamente, de 7,9 g/dl, 17.200 cel/mm³ e 95.000 cel/mm³. Foi descrito em 5,4% (5/93) dos casos de SMD secundárias com exposição à radioterapia e quimioterapia e 10,7% (10/93) dos casos apresentaram exposição a solventes e pesticidas. Antecedentes familiares de SMD foi descrito em 5 casos (5,4%) e anormalidade constitucional em 16,1% (15/93) dos casos, predominando os pacientes portadores de Síndrome de Down. O subtipo

predominante foi AREB (variando entre 54 e 65% nas classificações), transformação leucêmica foi observado em 36,6% dos pacientes, 36,6% dos pacientes receberam tratamento quimioterápico e 54,8% foram a óbito. A sobrevida global foi de 53,7% em 12 meses e 26,4% em 60 meses. Não se observou diferença significativa quanto a sobrevida entre os vários subtipos nas quatro classificações utilizadas, havendo maior risco de óbito (5,26 vezes) nos portadores de SMD secundárias pela classificação francesa.

SUMMARY

Paula, Mário José Aguiar de. **[Clinical and laboratory characteristics of myelodysplastic syndromes patients and study of four classifications in the literatura]**. São Paulo; 2004. [Dissertação de Mestrado-Fundação Antônio Prudente].

Myelodysplastic syndromes (MDS) and myeloproliferative diseases (MPD) are uncommon in childhood and comprise a heterogeneous group of clonal disorders in hematopoietic stem cells. From 1990 to 1995 in the United States, its annual incidence was 0.8 cases/million of children. Due to this low incidence, its epidemiological aspects have not been fully studied, which may explain lack of criteria as well as an international consensus to establish a worldwide classification of pediatric cases. The French-American-British Cooperative Group (FAB), and the Frances group, and World Health Organization (WHO) classifications have been used in order to class cytogenetic and morphological aspects. Recently, two other ones have been adopted, the CCC and pediatric. This study presents 93 confirmed cases of MDS/MPD out of 173 cases registered by the Brazilian Cooperative Group on Pediatric Myelodysplastic Syndromes (BCG-PED-MDS) from 1983 to 2003. Our aim was to describe demographic, clinical, and laboratory characteristics of these syndromes, study current classifications, and analyze overall survival according to each one of them. Overall mean age was 5.4 years old (2 months-18 years), 61.3% of patients were male, and 62.4% lived in urban area. At diagnosis, 60.4% of them presented with pallor, whereas 54.8% presented with hepatomegaly. Mean concentration of hemoglobin, leucocytes, and platelets was 7.9 g/dl, 17.200 cell/mm³, and 95.000 cell/mm³, respectively. 6 patients with secondary MDS, after cancer therapy and 10,7% of patients was subjected to solvent and pesticide. 5 patients with familial MDS. Constitutional abnormalities were identified in 16,1% of patientes and Down Syndrome was the most common associated with MDS. RAEB was the most predominant subtype, variation 54 to 65% in all classifications, leukemia transformation was observed in 36,6% of patients, 36.6% of patients received

chemotherapy treatment, and 54.8% died. Overall survival in 12 months was 53.7% and 60 months was 26,4%. There no significant differences between the subtypes and survival or between of 4 classifications and survival. Multiple regression analysis using the cox model showed that die risk were to be secondary MDS in Francês classification (HR = 5,26; p = 0,048).

LISTA DE FIGURA E GRÁFICOS

Figura 1	Modelo para SMD e doenças mieloproliferativas.	3
Gráfico 1	Número de pacientes, segundo diagnóstico pós revisão. GCB-SMD-PED, Jan/1997 – Fev/2003.	30
Gráfico 2	Curva de probabilidade de sobrevida (%), segundo a Classificação FAB. GCB-SMD-PED, Jan/1997 – Fev/2003.	42
Gráfico 3	Curva de probabilidade de sobrevida (%), segundo a Classificação OMS 2001. GCB-SMD-PED, Jan/1997 – Fev/2003.	42
Gráfico 4	Curva de probabilidade de sobrevida (%), segundo a Classificação Francesa. GCB-SMD-PED, Jan/1997 – Fev/2003.	43
Gráfico 5	Curva de probabilidade de sobrevida (%), segundo a Classificação Pediátrica. GCB-SMD-PED, Jan/1997 – Fev/2003.	43

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Número e porcentagem de pacientes, segundo as variáveis relativas aos fatores sócio-demográficos e fatores de risco.	31
Tabela 2	Número e porcentagem de pacientes, segundo as queixas ao diagnóstico.	32
Tabela 3	Número e porcentagem de pacientes, segundo as variáveis relativas ao exame físico ao diagnóstico.	33
Tabela 4	Estatística descritiva dos dados do sangue periférico ao diagnóstico.	33
Tabela 5	Estatística descritiva dos dados do sangue periférico ao diagnóstico subdividido em SMD e LMMJ.	34
Tabela 6	Número e porcentagem de pacientes, segundo a contagem de blastos ao mielograma ao diagnóstico.	34
Tabela 7	Número e porcentagem de pacientes, segundo as variáveis relativas ao tratamento submetido.	35
Tabela 8	Número de pacientes, segundo a variável transformação para leucemia aguda relacionada com o subtipo de SMD.	36
Tabela 9	Número e porcentagem de pacientes, segundo as variáveis relativas evolução clínica.	36
Tabela 10	Número e porcentagem de pacientes, segundo causa do óbito.	37
Tabela 11	Número e porcentagem de pacientes, segundo Classificações Internacionais.	38
Tabela 12	Relação de pacientes em que foi modificado o diagnóstico com base na Classificação FAB.	39
Tabela 13	Probabilidade de sobrevida acumulada segundo as Classificações.	41
Tabela 14	Análise univariada dos riscos de óbito dos subtipos, segundo classificações.	44
Tabela 15	Sexo e média de idade dos vários estudos internacionais em SMD pediátrica.	46
Tabela 16	Período de estudo e número de casos dos vários estudos internacionais em SMD pediátrica.	47

Tabela 17	Dados encontrados no sangue periférico dos pacientes com SMD/ LMMJ ao diagnóstico do estudo atual correlacionado com a literatura.	48
Tabela18	Classificação FAB dos vários estudos internacionais em SMD pediátrica.	50
Tabela19	Alterações constitucionais dos vários estudos internacionais em SMD pediátrica.	52
Tabela 20	Sobrevida dos vários estudos internacionais em SMD pediátrica.	65

LISTA DE QUADROS

Quadro 1	Achados morfológicos em SP e MO nas SMD.	5
Quadro 2	Requisitos mínimos encontrados morfológicamente nas SMD.	6
Quadro 3	Classificação FAB para subtipos de Síndrome Mielodisplásica.	14
Quadro 4	Classificação Francesa para Síndrome Mielodisplásica.	15
Quadro 5	Classificação OMS 2001 para Síndrome Mielodisplásica.	18
Quadro 6	Classificação “CCC system”.	19
Quadro 7	Critérios mínimos para diagnóstico de Síndrome Mielodisplásica.	20
Quadro 8	Classificação de Síndrome Mielodisplásica e Doença Mieloproliferativa para criança.	20
Quadro 9	Diferenças entre SMD adulto e criança.	21
Quadro 10	Sistemas de escore para Síndrome Mielodisplásica incluindo como variável o resultado do cariótipo.	24
Quadro 11	Sistema de escore para Síndrome Mielodisplásica sem incluir os resultados do cariótipo.	25
Quadro 12	Escore para SMD, analisando graus de displasia em medula óssea.	26

ÍNDICE

1	INTRODUÇÃO	1
1.1	Histórico das SMD	1
1.2	Definições e fisiopatologia das SMD	2
1.3	Diagnóstico das SMD	4
1.4	Epidemiologia em SMD pediátricas	7
1.5	Síndromes Mielodisplásicas secundárias	11
1.6	Genética nas SMD pediátricas	12
1.7	Classificações em SMD	13
1.8	Diferenças principais entre SMD em adultos e em crianças e adolescentes	21
1.9	Fatores e escores prognósticos em SMD	21
2	OBJETIVOS	27
3	PACIENTES E MÉTODOS	28
3.1	Tipo de estudo	28
3.2	População de estudo	28
3.3	Metodologia	29
3.4	Análise estatística	29
4	RESULTADOS	30
4.1	Caracterização da população de estudo	30
4.2	Caracterização dos pacientes, segundo classificação de SMD	37
4.3	Caracterização da sobrevida, segundo as diversas classificações utilizadas	40
5	DISCUSSÃO	45
5.1	Características clínicas e laboratoriais	47
5.2	Alterações constitucionais	51
5.2 ^a	Síndrome de Down e SMD	54
5.3	Transformação leucêmica	56
5.4	Classificações	57
5.5	Modificações de subtipos de acordo com as diferentes classificações	61
5.6	Análise da sobrevida nas diferentes classificações estudadas	63
6	CONCLUSÃO	67
7	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	68

ANEXOS

Anexo I Ficha clínica

Anexo II Número e porcentagem de pacientes encaminhados de cada Estado brasileiro para o GCB-SMD-PED.

1 INTRODUÇÃO

1.1 HISTÓRICO DAS SÍNDROMES MIELODISPLÁSICAS

As síndromes mielodisplásicas (SMD), inicialmente descritas como restritas a pacientes adultos, compreendem um grupo heterogêneo de doenças hematológicas.

Em 1949, HAMILTON-PATTERSON descreveu três pacientes que apresentavam uma fase de anemia precedendo ao quadro de leucemia aguda, e denominou essa condição de *anemia pré-leucêmica*.

Em 1953, BLOCK et al. introduziram o termo *pré-leucemia* para designar um grupo de 12 pacientes com desordens hematológicas que apresentavam citopenia em sangue periférico, de cronicidade variável e pouco definida, que evoluíam para leucemias agudas.

DAMESHEK e BALDINI, em 1958, descreveram alterações morfológicas comuns entre diversas patologias que possuíam sintomatologia inicial de leucemia, com baixa porcentagem de blastos na medula óssea e variações biológicas da mesma doença.

No início dos anos 60, chamou-se de *smoldering leukemia* ou *leucemia oligoblástica* as leucemias agudas que apresentavam proliferação de blastos na medula óssea com variação de 5% a 10%, e que não evoluíam rapidamente (RHEINGOLD et al. 1963).

Nos anos 70, a partir da observação de pacientes com leucemia mielomonoblástica aguda, LINNAN e BAGBY (1978) descreveram o termo *pré-leucemia* ou *displasia hematopoiética* para pacientes que apresentavam anemia refratária ao tratamento com ferro, tinham menos de 5% de blastos na medula óssea e displasia em uma das linhagens hematopoiética. DREYFUS et al. (1970 e 1976) também descreveram a *anemia refratária com excesso de mieloblastos* em um grupo de 26 pacientes com sobrevida média de 20 meses; 28% deles desenvolveram leucemia mielóide aguda (LMA).

Em 1976, o *French-American-British Cooperative Group* (FAB) reuniu-se para classificar as leucemias agudas. Até o presente, aceita-se e utiliza-se

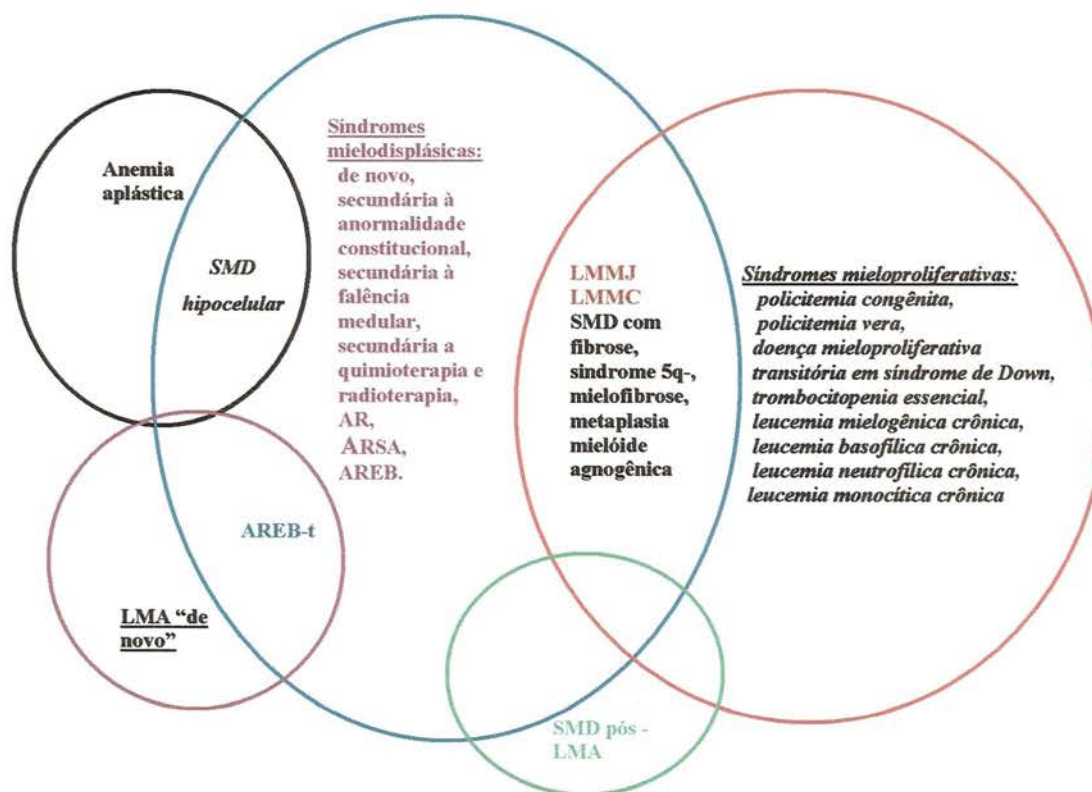
amplamente a classificação do grupo FAB que subdividiu as leucemias agudas em dois grupos: um grupo de leucemias agudas mais comuns, com mais de 50% de blastos na medula óssea e que necessitavam de tratamento imediato, e outro de leucemias agudas mais raras, com algumas características distintas, diagnosticada em pessoas com mais de 50 anos de idade. Essas leucemias foram denominadas de *síndrome mielodisplásica*, e os pacientes apresentavam sintomas de duração variável, possuíam menos que 30% de blastos na medula óssea, não necessitavam de tratamento urgente e o aumento dos blastos na medula óssea indicava o desenvolvimento de agudização, mais comum com células mieloblásticas e promieloblásticas, que foram inicialmente classificadas e subdivididas em dois grupos: anemia refratária com excesso de blastos (AREB) e leucemia mielomonocítica crônica (LMMoC) (BENNETT et al. 1976).

De 1976 a 1980, observaram-se casos que apresentavam alterações morfológicas em medula óssea (MO) e sangue periférico (SP) e que foram classificados como SMD. No entanto, em alguns casos existia uma variação no risco de transformação para a fase blástica que dependia das características morfológicas encontradas (BENNETT et al. 1982).

1.2 DEFINIÇÃO E FISIOPATOLOGIA DAS SMD

O termo síndromes mielodisplásicas refere-se a um grupo de desordens clonais da célula tronco hematopoiética pluripotente, que resulta em um clone de células com alterações na proliferação e diferenciação celular levando a uma hematopoiese ineficiente. Provavelmente, um mecanismo de alteração da apoptose celular está implicado na gênese de uma das principais características laboratoriais dessa síndrome, que é a presença de hipercelularidade medular, contrastando com achados de citopenia periférica e risco de desenvolvimento da LMA (VELLOSO et al. 1998; MIELOT et al. 1998; SMITH e WOODS 2002).

Outras desordens clonais da medula óssea, como as leucemias agudas e as doenças mieloproliferativas (DMP), fazem o diagnóstico diferencial com SMD (Figura 1) (SMITH e WOODS 2002).



Fonte: SMITH e WOODS (2002)

Figura 1 - Modelo para SMD e doenças mieloproliferativas.

As características clínicas e laboratoriais encontradas nas SMD decorrem, em primeiro lugar, das manifestações da falência medular (síndromes anêmicas, leucopênicas e plaquetopênicas), bem como da tendência à transformação leucêmica. Em segundo lugar, as alterações citológicas encontradas no sangue periférico (displasias) e na medula óssea (sideroblastos em anel, precursores eritróides megaloblásticas, hipogranulação e hiposegmentação dos granulócitos e micromegacariócitos) (KOUIDES e BENNETT 1996).

AUL et al. em 1998, propuseram um modelo para a fisiopatologia das SMD sugerindo que a oncogênese acontece através dos três estágios clássicos da tumorigênese:

- 1) Inicialmente, ocorre a primeira agressão genética à célula-tronco hematopoiética (fenotipicamente normal, com ou sem predisposição genética);
- 2) Ocorre, então, hematopoiese ineficaz e expansão do clone aberrante com morte celular desproporcional (fase em que se encontram as SMD);
- 3) Por último, há a transformação maligna, com aumento das células blásticas leucêmicas e evolução final para leucemia aguda.

Displasia celular, hematopoiese ineficaz, disfunção celular e defeito na diferenciação celular representam algumas facetas das anormalidades do clone celular das SMD, no entanto desconhece-se o mecanismo pelo qual ocorre a agressão à célula-tronco inicial. Provavelmente, há envolvimento de mutações no DNA mitocondrial e nuclear, defeitos no reparo do DNA e anormalidades imunológicas.

1.3 DIAGNÓSTICO DAS SMD

O diagnóstico das SMD acontece por exclusão. Primeiramente, algumas patologias acompanhadas de displasia celular precisam ser excluídas, como deficiência de vitamina B12 ou folato, exposição a metais pesados, terapia citotóxica recente, doença inflamatória aguda, síndrome da imunodeficiência adquirida, câncer, doença hepática crônica e alcoolismo (KOUIDES e BENNETT 1996).

A abordagem diagnóstica apóia-se na suspeita clínica e nas síndromes anêmica/plaquetopênica/neutropênica, revelando uma insuficiência funcional da medula óssea nos achados laboratoriais do sangue periférico e na punção e biópsia de medula óssea. Os achados morfológicos em sangue periférico e medula óssea que caracterizam displasia das linhagens celulares estão descritos no Quadro 1.

Linhagem celular	Sangue periférico	Medula óssea
Eritróide	Macrocitose Dimorfismo Anisopoiquilocitose Pontilhado basófilo Howell Jolly	Hiperplasia ou hipoplasia Megaloblastos Vacuolização Pontes intercitoplasmáticas e internucleares
Megacariocítica	Plaquetas gigantes Fragmentos de megacariócitos	Hiper ou hipoplasia Megacariócitos Micromegacariócitos (<i>Dwarf cells</i>) Mononuclearidade
Granulocítica	Hipogranulação Pseudo-Pelger Hipersegmentação	Hipo ou agranulação Condensação anormal da cromatina (<i>clumping</i>)

Fonte: NIERO-MELO e BORTOLHEIRO (1998)

Quadro 1 - Achados morfológicos em SP e MO nas SMD.

Os tipos de blastos descritos por KOUIDES e BENNETT (1996), podem ser definidos como:

- ✓ Tipo I: célula progenitora indiferenciada associada às colônias granulocíticas (promielócito, mielócito, metamielócito, etc.). Essas células assemelham-se aos promielócitos, mas têm cromatina nuclear muito condensada. Há um menor número de células com um nucléolo, sendo comum de dois a três nucléolos proeminentes, e exibe de fraca a moderada basofilia citoplasmática sem complexo de Golgi evidente. Há ausência de grânulos citoplasmáticos e não existem bastões de Auer.
- ✓ Tipo II: a diferença principal entre este e o tipo I está na presença de pequena quantidade de grânulos azulófilos, pois a proporção núcleo/citoplasma tende a ser menor. O grupo FAB considera este tipo como o principal processo para a displasia nuclear: dissociação citoplasmática com subsequente hipogranulação e hipergranulação ocasional. Frequentemente, é difícil distinguir entre blasto e promielócito.
- ✓ Tipo III: blastos com 20 ou mais grânulos azulófilos sem complexo de Golgi evidente. Existem células com características de mieloblastos sem

complexo de Golgi, mas com um aumento de grânulos maior ou igual a seis observados em promielócitos e promielócitos anormais.

Pode-se utilizar a análise por citometria de fluxo para adicionar evidências de displasia, determinada pelas expressões aberrantes de antígenos na superfície celular. Ela ainda pode ser utilizada para determinar a quantidade e a porcentagem de mieloblastos e células CD34+ na medula óssea (SMITH e WOODS 2002).

KERNDRUP (2003) sugere requisitos mínimos de morfologia e imunofenotipagem para diagnóstico das SMD, apresentados no Quadro 2.

Sangue periférico (um ou mais): - Discreta anisocitose ou policromasia - Raras macroplaquetas - Raras células pseudo-Pelger
Medula óssea (pelo menos duas das seguintes alterações): Citologia: - Displasia morfológica bilinhagem - Aumento de blastos (> 5%) - Aumento da atividade mitótica da linhagem eritropoiética Histologia: - Desarranjo arquitetural (pelo menos quatro das seguintes alterações): - Celularidade invertida (subcortical e profunda) - Áreas com blastos sincronizados - Agrupados de megacariócitos - Megacariócitos em localização paratrabecular ou sinusoidal - Desagregação dos focos eritróides - Aumento de células CD34+ - Aumento de blastos e células CD61+ - Aumento de núcleos com p53+ - Aumento de células mononucleares MPO+ nas áreas centrais e perda de células positivas ao longo da trabécula óssea

Fonte: KERNDRUP (2003)

Quadro 2 - Requisitos mínimos encontrados morfollogicamente nas SMD.

1.4 EPIDEMIOLOGIA NAS SMD PEDIÁTRICAS

Estuda-se pouco os aspectos epidemiológicos das SMD em pediatria. As razões aventadas estão relacionadas à sua baixa incidência, falta de critérios de diagnóstico e falta de um consenso internacional de classificação, entre outras. Poucos estudos analisam a incidência das SMD em crianças.

HASLE et al. (1992) foram os primeiros a fazer um estudo populacional, relatando uma série de nove casos de SMD “de novo” em crianças, através da revisão de todos os casos de doenças malignas hematológicas do Departamento de Pediatria do *University Hospital of Odense*, Dinamarca, de 1980 a 1990. Utilizando a classificação do grupo FAB, os autores encontraram a incidência de SMD de 3,4/milhão de crianças de 0 a 15 anos de idade, representando 8,7% das doenças malignas hematológicas na infância. Nesse estudo, a média de idade foi de cinco anos (variação de 2 meses a 14 anos), a razão masculino/feminino foi de 0,8:1 e os sintomas relatados foram anemia (7/9 casos), pancitopenia (3/9 casos), leucocitose (2/9 casos), hepatoesplenomegalia (2/9 casos) e plaquetopenia (7/9 casos). Todos os pacientes tinham displasia da série granulocítica e os tipos de SMD encontradas foram: anemia refratária (AR = 5/9 casos), AREB (3/9 casos) e um caso de LMMJ. Dois pacientes desenvolveram monossomia do 7, ambos com cariótipo normal ao diagnóstico, e dois pacientes com AREB sofreram transformação para LMA. A sobrevida global variou de 7 a 70 meses. Os autores mostraram também que a incidência em pacientes portadores de síndrome de Down associada às SMD foi de 2,7 casos/milhão de crianças, representando mais de 100 vezes a frequência esperada.

No estudo de base populacional sobre as SMD realizado por JACKSON et al. (1993), que utilizou dados do registro de saúde do norte da Inglaterra com a colaboração do *British Paediatric Haematology*, encontrou-se a incidência de 0,5 casos/milhão de crianças menores que 15 anos, representando 1,1% das doenças hematológicas na infância, enquanto que a incidência de LMA foi de 3,8 casos/milhão e de LLA de 40,5 casos/milhão de crianças menores de 15 anos.

Posteriormente, HASLE et al. (1995) publicaram uma série retrospectiva na qual analisaram 988 crianças dinamarquesas registradas de 1980 a 1991 no *Danish*

National Hospital Discharge Register, Dinamarca. As SMD foram diagnosticadas em 46 crianças (9% das doenças hematológicas malignas da infância); AREB e LMMJ corresponderam a um terço dos casos. Nesse estudo, a incidência anual foi de 4 casos/milhão de crianças de 0 a 14 anos de idade. Encontraram-se anormalidades constitucionais, como síndrome de Down, anemia de Fanconi, neurofibromatose e trissomia do cromossomo 8 em 30% dos casos. O estudo indicou que a incidência das SMD aproxima-se da incidência da LMA.

Sobre a incidência das SMD pediátricas, HAAS e GARDNER (1996) comentam que na publicação de HASLE et al. (1995), sua população constitui-se de AREB e LMMJ em um terço dos casos, diagnosticados pela classificação do grupo FAB. Eles afirmam que a incidência para LMMJ pode estar aumentando, mas não se deve estender a mesma observação para todos os seus subgrupos.

Em sua dissertação de mestrado, LOPES (1994) relatou o primeiro estudo sobre as SMD em crianças com casuística brasileira. Esse estudo foi publicado em 1997 a partir da análise retrospectiva de crianças de 0 a 18 anos, atendidas no Departamento de Pediatria do Hospital do Câncer A. C. Camargo de janeiro de 1984 a dezembro de 1991, com suspeita de leucemia agudas (LOPES e LORAND-METZE 1997). O estudo descreveu oito casos de SMD para uma população de 227 casos de LLA e 54 casos de LMA, sendo que sua frequência representou 2,76% dos casos de leucemia aguda diagnosticados naquele período. Segundo a classificação do grupo FAB, os seguintes tipos de SMD foram encontrados: AREB (62,5% = 5/8 casos), LMMJ (25% = 2/8 casos) e um caso referente a SMD secundária não classificada pelo grupo FAB. Seis outros casos foram incluídos nesse estudo oriundos da mesma instituição no período de 1992 a 1995 (LOPES e LORAND-METZE 1999). Dos 14 casos avaliados, a razão masculino/feminino encontrada foi de 2,5:1 e idade média de 3,5 anos (variação de 1 mês a 11 anos). Pela classificação do grupo FAB ocorreram um caso de AR, oito casos de AREB, um caso de anemia refratária com excesso de blastos em transformação (AREB-t), três casos com LMMC e um caso não classificado pelo grupo FAB. Hepatoesplenomagalia foi frequente, todos os casos apresentavam anemia, detectou-se leucocitose em cinco casos, leucopenia em quatro casos e oito casos possuíam blastos em sangue periférico. A porcentagem de SMD foi de 3,3% em relação às doenças malignas

hematológicas da infância. Onze dos 14 casos transformaram-se em leucemia aguda (três em LLA e oito em LMA). A média de sobrevida foi de 18 meses.

HASLE et al. em 1999, publicaram o primeiro estudo de base populacional da América do Norte sobre as SMD na infância. Eles estudaram 99 crianças entre 0 e 14 anos de idade, com doenças malignas de origem mielóide, atendidas no *Children's and Women's Health Center of British Columbia*, Vancouver, Canadá, de 1982 a 1996. Destes, 31 casos eram de SMD “de novo” e foram classificados segundo a classificação do grupo FAB da seguinte forma: oito casos de AR, dez casos de AREB, dez casos de LMMJ e três casos de AREB-t. A média de idade foi de 2,4 anos (variação: 0,1 a 13,6 anos), razão masculino/feminino de 1:1, 48% dos pacientes apresentaram esplenomegalia e esse sinal estava presente em 100% dos casos de LMMJ. A maioria apresentou citogenética alterada (oito casos com monossomia do 7 e 7q-, três casos com trissomia 8 e onze casos com outras anormalidades), realizou-se transplante de medula óssea em 35,5% dos pacientes e a sobrevida global em três anos foi de 47%. A incidência anual das SMD foi de 3,2 casos/1 milhão de crianças entre 0 e 14 anos de idade, o que representou 6% de todas as leucemias na infância. A incidência no período de 1982 a 1989 foi de 2,5 casos/milhão, e no período seguinte, de 1990 a 1996, foi de 4 casos/milhão.

Dados do *Surveillance, Epidemiology and End Results* (SEER), dos Estados Unidos, mostraram que entre 1990 e 1995 a incidência anual de LMA “de novo” em crianças e adolescentes menores de 15 anos de idade foi de 7 casos/milhão (SMITH et al. 1999).

De acordo com SMITH e WOODS (2002), a incidência das SMD em pediatria é de aproximadamente 10% das LMA e está ao redor de 0,8 casos/milhão nos Estados Unidos.

SAVVA e ALEINIKOVA (2003) publicaram a experiência de Minsk, Belarússia, onde a incidência anual é de 2,1 casos/milhão de pacientes entre 0 a 16 anos, o que representava 5% das leucemias agudas. As autoras mostraram um predomínio de subtipos, segundo a classificação do grupo FAB, de AR (11/36), AREB (8/36), AREB-t (4/36) e LMMJ (13/36).

CHAN (2003) descreveu sua experiência em Hong Kong, China, no período de 1993 a 2002, em que mostra a incidência anual de 1,8 casos/milhão de crianças

menores de 15 anos de idade. Segundo a classificação do grupo FAB, os seguintes subtipos foram encontrados: LMMJ (11/24), AR (5/24), AREB-t (5/24), AREB (2/24) e ARSA (1/24).

STARY (2003) descreveu a experiência do *European Working Group on Myelodysplastic Syndromes in Childhood* (EWOG-MDS). De julho de 1998 a abril de 2003 o grupo europeu registrou 316 casos de SMD e LMMJ, sendo 80% deles de SMD “de novo”. Poucos pacientes (10%) não fizeram exame cariótipo. As frequências encontradas para os subtipos, pela classificação do grupo FAB, foram: AR (36%), AREB (17%), AREB-t (13%) e LMMJ (34%).

POLYCHRONOPOULOU (2003) descreveu os resultados do grupo grego com relação às SMD em um estudo retrospectivo, entre 1988 e 2002, com 32 casos registrados. Os subtipos classificados pelo grupo FAB foram: AR(19/32), RAEB(2/32), RAEB-t(6/32) e LMMJ (5/32). A autora analisou separadamente as SMD “de novo” (27/32) e encontrou a razão masculino/feminino de 1:1 e média de idade de oito anos. Para LMMJ (5/32), a razão masculino/feminino foi de 4:1 e a média de idade de três anos e meio.

A experiência japonesa de MANABE e NAKAHATA (2003) mostrou que em um estudo retrospectivo, entre 1990 a 1998, houve registro de 293 casos de SMD. Destes, 174 casos foram considerados como SMD “de novo”, 71 casos como SMD secundárias e 48 casos de SMD estavam associados a anormalidades constitucionais. Os subtipos classificados pelo grupo FAB foram os seguintes: AR (36/174), AREB-t (29/174), AREB (20/174), LMMC (15/174) e LMMJ (60/174), além de 14 casos não classificados pelo grupo FAB.

Os pacientes diagnosticados entre 1989 e 2002 na série polonesa (WÓJCIK e USSOWICZ 2003) apresentaram razão masculino/feminino de 1,4:1, idade média de 61 meses (variação de 1 a 207 meses) e, segundo a classificação do grupo FAB, os subtipos encontrados foram: AR (15/87), ARSA (3/87), AREB (28/87), AREB-t (21/87) e LMMJ (20/87).

A experiência turca foi descrita pelo *The Turkish National Pediatric MDS Study Group* (2003) em um estudo realizado entre 1979 e 2003. Havia 226 casos de SMD “de novo”, com média de idade de cinco anos e, segundo a classificação do grupo FAB, houve 52 casos de AR, três casos de anemia refratária com sideroblastos

em anel (ARSA), 66 casos de AREB, 31 casos de AREB-t, 74 casos de LMMJ e dois casos não classificados pelo grupo FAB.

Na experiência do Reino Unido houve o registro de 135 casos, entre 1990 e 1995, sendo que destes, 64 eram LMMJ, 36 eram AR e 32 foram divididos entre AREB e AREB-t. A média de idade foi de 38 meses e a razão masculino/feminino foi de 2,7:1 (WEBB 2003).

O *Children's Cancer Group* (CCG) descreveu, entre 1989 e 1995, 74 casos de SMD, com média de 6,8 anos de idade. De acordo com a classificação do grupo FAB os casos eram de LMMJ (13/74), AR (2/74), AREB (33/74) e AREB-t (26/74) (MATHEW e WOODS 2003).

Há vários outros estudos que descrevem as SMD familiares. GARDNER e HAAS (1992) descreveram a ocorrência de SMD e ou de LMA em dois indivíduos da mesma família, sem relação com outras síndromes genéticas. Todos os casos relatados eram referentes a irmãos com monossomia do cromossomo 7 e não havia mais que uma geração afetada. HASLE (1994) relatou o aumento de 15 vezes no risco de desenvolvimento da SMD entre parentes de primeiro grau de adultos com essa síndrome. HASLE e OLSEN (1997) concluíram que devido à baixa frequência de SMD familiar, não há justificativa para a realização de triagem hematológica de rotina para irmãos de crianças afetadas pelas SMD. Entretanto, esse triagem deve ser feito caso os irmãos do paciente sejam candidatos a doadores de células-tronco para transplante.

1.5 SÍNDROMES MIELODISPLASICAS SECUNDÁRIAS

As SMD secundárias estão relacionadas à terapia prévia com drogas citotóxicas (agentes alquilantes e epipodofilotoxinas) e radioterapia para tratamento da primeira neoplasia, apresentam pior prognóstico e baixas taxas de sobrevida (GARDNER e HAAS 1992; HASLE 1994).

FARHI et al. (1993) descreveram três casos de doença hematológica maligna (um caso de LLA, um caso de LMA e outro de SMD) secundária a tratamentos oncológicos anteriores para tumores sólidos na infância (tumor de Askin, neuroblastoma e linfoma de Burkitt). Esses pacientes não apresentavam fatores

genéticos e receberam drogas citotóxicas, como ciclofosfamida e etoposide. Nessa casuística de 95 crianças atendidas no *University Hospitals of Cleveland* (Ohio), entre 1984 e 1990, com diagnóstico de doença hematológica maligna na infância, os casos com LMA e SMD secundárias representaram 10% desses casos. MILLIGAN et al. (1999) relataram a ocorrência de SMD secundária em 1,32% dos pacientes submetidos ao auto transplante de medula óssea (ATMO) para linfomas (66 SMD secundárias de 4.998 transplantes realizados). O risco acumulado em cinco anos para o desenvolvimento da SMD foi de 4,6% para os pacientes portadores de linfoma de Hodgkin e de 3% para os pacientes portadores de linfoma não Hodgkin. Os fatores de risco encontrados para essa população foram: idade ao transplante, condicionamento com radioterapia, números de transplantes por paciente e intervalo de tempo entre diagnóstico e transplante. Detectou-se ainda como fator de risco isolado para linfoma de Hodgkin o sexo feminino, e para o linfoma não Hodgkin o baixo grau histológico. No entanto, esses achados não foram proibitivos para a realização do ATMO nos pacientes portadores de linfomas.

1.6 GENÉTICA NAS SMD PEDIÁTRICAS

Crianças e adultos com SMD “de novo” apresentam aproximadamente 80% de anormalidades citogenéticas clonais nas células malignas, que ocorrem numa porcentagem maior em pacientes com doenças avançadas (YUNIS et al. 1988; WHITE et al. 1992).

Algumas doenças decorrentes de anormalidades genéticas, como síndrome de Down, síndrome de Klinefeller ou síndrome de Turner, estão associadas às SMD em cerca de 20% a 30% dos casos de AR, AREB ou AREB-t. Pacientes com anemia aplástica, síndrome de Schwachmann (neutropenias congênitas que usaram G-CSF e ciclofosfamida por tempo prolongado), síndrome da monossomia do 7 familiar, neurofibromatose tipo I, anemia de Fanconi, ataxia telangiectasia, síndrome de Bloom, xeroderma pigmentoso e síndrome de Li-Fraumeni apresentam maior risco de desenvolver SMD (GARDNER e HAAS 1992; HASLE 1994).

Em adultos, encontram-se as anormalidades cromossômicas nos cromossomos 5, 7, 8, 9, 11, 12, 18, 19, 20 e 21 (HERM 1992). O envolvimento

desses cromossomos pode estar ligado a perdas totais ou parciais de braços dos cromossomos, de ganhos completos de cromossomos e varias translocações (por exemplo, monossomia do 7, 7q-, trissomia do 8, etc.). Entretanto, encontram-se as anormalidades cromossômicas, incluindo translocação 8:21[t(8:21)], translocação 15:17 [t(15:17)], translocação 9:11 [t(9:11)] e inversão do cromossomo 16 [inv(16)], nas LMA “de novo” e estas não são comuns nas SMD. É mais apropriado classificar como LMA com baixa contagem de blastos os casos que apresentem tais anormalidades genéticas (SMITH e WOODS 2002).

CHAN et al. (1997) em um estudo realizado no *St. Jude Children's Hospital*, com um grupo de 49 casos portadores de SMD, onde oito casos apresentavam-se com menos de 30% de blastos em medula óssea e citogenética compatível com LMA. Estes 8 casos tiveram pior prognóstico em comparação aos outros. Isso levou os autores a concluírem que nesses casos é melhor considerar como sendo LMA, e o dado genético deve ser incluído na decisão diagnóstica.

Em mais de 50% das crianças com SMD “de novo” detecta-se uma anormalidade cromossômica, porém nas SMD secundárias as anormalidades cromossômicas estão presentes em alta porcentagem. A anormalidade de cariótipo mais comumente encontradas em crianças são: a monossomia do cromossomo 7 (-7), a perda do braço longo do cromossomo 7 (7q-) e a trissomia do cromossomo 8 (+8). A adição dos cromossomos 6, 9 e 11, assim como deleções dos cromossomos 11, 12 e 13 raramente estão presentes, mas têm sido relatadas em SMD pediátricas (SMITH e WOODS 2002).

1.7 CLASSIFICAÇÕES NAS SMD

Entre os anos de 1980 e 1981 o grupo FAB redefiniu esse conjunto heterogêneo de entidades em cinco subtipos: anemia refratária (AR), anemia refratária com sideroblastos em anel (ARSA), anemia refratária com excesso de blastos (AREB), anemia refratária com excesso de blastos em transformação (AREB-t) e leucemia mielomonocítica crônica (LMMoC) (Quadro 3) (BENNETT et al. 1982).

Tipo	Sangue periférico	Medula óssea
AR	< 1% de blastos, reticulopenia, macrocitose ou normocromia normocítica	Usualmente hiperplasia eritróide com discreta eritopoiese, < 5% blastos
ARSA	< 1% de blastos, dimorfismo em morfologia de células vermelhas	Igual a AR, porém sideroblastos tipo III e + que 15% de eritroblastos
AREB	< 5% de blastos, citopenia em 2 ou 3 linhagens celular	5% a 20% de blastos, 2 ou 3 linhagens com dimorfismo
AREB-t	5% a 29% de blastos, com bastonetes de Auer presentes	20% a 30% de blastos com bastonetes de Auer e demais alterações da AREB
LMMoC	< 5% de blastos e $>1.000/\text{mm}^3$ de monócitos	1% a 20% de blastos com monocitose

Fonte: BENNETT et al. (1982)

Quadro 3 - Classificação do grupo FAB para os subtipos de SMD.

Aplica-se melhor essa classificação às SMD que ocorrem sem causa determinada, chamada de SMD primária ou SMD “de novo”. As SMD secundárias, também denominadas SMD relacionada à terapêutica (SMD-t), são de classificação mais difícil e decorrem da exposição a agentes sabidamente mielotóxicos, como radioterapia e quimioterapia.

BADER-MEUNIER et al. (1996) publicaram um estudo multicêntrico francês com 49 pacientes na faixa etária pediátrica, portadores de síndromes mielodisplásicas. Nesse estudo há a proposta de classificação subdividida em: grupo 1 (SMD secundárias), grupo 2 (SMD associadas às anormalidades constitucionais) e grupo 3 (SMD primárias). Fez-se a classificação do grupo 3 seguindo a recomendação do grupo FAB (Quadro 4).

Em 1999, o grupo da Organização Mundial da Saúde (OMS) reclassificou as SMD e excluiu a AREB-t. Essa modificação ocorreu em virtude da diminuição de 30% para 20% de blastos em medula óssea e sangue periférico para diagnosticar a LMA. Isso porque um estudo retrospectivo demonstrou que os prognósticos para AREB-t e LMA em pacientes com menos de 60 anos de idade eram iguais (HARRIS et al. 1999; BENNETT 2000).

GRUPO I	GRUPO II	GRUPO III
<i>SMD secundária</i>	<i>SMD associado á Alteração constitucional</i>	<i>SMD “de novo” segundo FAB</i>
		AR ARSA AREB AREB-t LMMoC

Fonte: BADER-MEUNIER(1996)

Quadro 4 - Classificação Francesa para as SMD (1996).

ROSATI et al. (1996) propuseram o termo citopenia refratária com displasia multilinhagem (CRDM) para caracterizar um grupo de pacientes que apresentavam displasia hematológica multilinhagem, mas com um número de blastos no sangue periférico e na medula óssea insuficiente para que o grupo FAB os caracterizasse como AREB. Esses pacientes também apresentavam baixa porcentagem de monócitos para que fossem diagnosticados com LMMC. Eles foram classificados como portadores de desordens mielodisplásicas inclassificáveis e tinham características morfológicas e anormalidades citogenéticas semelhantes ao subtipo AREB. A sobrevida para CRDM foi de 24 meses, ficando entre AR/ARSA e AREB, 107 meses e 18 meses, respectivamente.

MATSUDA et al. (1998) identificaram pior prognóstico em um grupo de pacientes que apresentavam duas displasias distintas: pseudo Pelger-Hüet e micromegacariócitos. BALDUINI et al. (1998) relataram, em uma revisão de casos de SMD no período de 10 anos (1985–1995) em uma única instituição (*IRCCS S Matt*, Pádua, Itália), que metade dos casos de AR e ARSA apresentava displasia multilinhagem e pior sobrevida que os casos que não apresentavam essa característica. Concluíram, então, que a proposta de ROSATI et al. (1996) de um novo subgrupo para SMD a CRMD seria viável.

BRUNNING et al. (2001) publicou uma nova classificação das SMD (Quadro 5) criando dois novos subtipos para pacientes com citopenia refratária e displasia em várias linhagens (excluindo displasia eritróide e menos que 5% de blastos na medula óssea) e incluindo duas novas categorias:

- 1.) “Inclassificável”: SMD que não preenche critérios para ser classificada como AR, ARSA, CRDM ou AREB. Não há aumento nos blastos na medula óssea nem no sangue periférico.
- 2.) “Síndrome do 5q-”: é a SMD associada à deleção do braço curto do cromossomo 5 (5q-). O número de blastos na medula óssea e no sangue periférico é menor que 5% e é predominante, mas não exclusiva, em mulheres idosas.

A leucemia mielomonocítica crônica (LMMC) foi retirada da classificação das SMD e reclassificada como doença mieloproliferativa/mielodisplásica, categoria em que estão incluídas a leucemia mielóide crônica atípica, leucemia mielomonocítica juvenil e doenças mieloproliferativas/mielodisplasias inclassificáveis.

A leucemia mielomonocítica juvenil é uma doença clonal da célula-tronco da medula óssea e a monocitose é sua característica mais marcante, já recebeu numerosos nomes no passado, dentre os quais: leucemia mielóide crônica juvenil (LMCJ), leucemia mielomonocítica crônica e subaguda (LMMoC), leucemia mielomonocítica crônica em criança, leucemia granulocítica crônica juvenil, monossomia do cromossomo 7 infantil, síndrome da monossomia do 7. Na década de 1990 um consenso internacional define que a denominação LMMJ era mais apropriada para definir esta desordem (ARICO 1997 e). 95% das LMMJ ocorrem entre o nascimento e os 6 anos de idade. NIEMEYER 1998 define como características para classificar LMMJ:

- 1) Clínicas: hepatoesplenomegalia, linfadenomegalia, palidez, febre e exantema cutâneo;
- 2) Laboratorial: monocitose persistente no sangue periférico ($>1000/\text{mm}^3$); ausência do cromossomo Filadélfia e do gene de fusão BCR/ABL; menos que 20% de blastos no sangue periférico e na medula óssea; (todos os 3 tem que estar presentes para o diagnóstico)
- 3) Critérios para definição: hemoglobina F aumentada para a idade; presença de precursor mielóide em sangue periférico; leucocitose acima de $10.000/\text{mm}^3$; anormalidade cromossomal incluindo monossomia do 7 e

hipersensibilidade das células progenitoras mielóides ao GM-CMF “in vitro”.

VARDIMAN et al. 2001, ainda utiliza como características para classificação, displasia envolvendo uma ou mais linhagens mielóide. Entretanto, se os sinais de displasia não forem convincentes, outros critérios podem ser sugestivos, como anormalidade na citogenética clonal, anormalidade encontrada na genética molecular ou a ocorrência de monocitose persistente por pelo menos três meses (todas as causas de monocitose, como tumor, infecção e inflamação têm de ser excluídas).

Subtipo	Sangue periférico	Medula óssea
Anemia refratária (AR)	Anemia Sem ou raros blastos	Displasia eritróide, <5% de blastos <15% de sideroblastos em anel
Anemia refratária com sideroblastos em anel (ARSA)	Anemia Sem blastos	≥15% de sideroblastos em anel displasia eritróide, <5% de blastos
Citopenia refratária com displasia multilinhagem (CRDM)	Citopenia (2 ou 3) Sem ou raros blastos Sem bastões de Auer <1x10 ⁹ /l monócitos	Displasia em 10% das células (2 ou+ cel. Mielóide) <5% de blastos, sem bastões de Auer, <15% de sideroblastos em anel
Citopenia refratária com displasia em multilinhagem e sideroblastos em anel (CRDMSA)	Citopenia (2 ou 3) Sem ou raros blastos Sem bastões de Auer <1x10 ⁹ /l monócitos	Displasia em 10% das células (2 ou+ cel. Mielóide) <5% de blastos Sem bastões de Auer ≥15% de sideroblastos em anel
Anemia refratária com excesso de blastos 1 (AREB-1)	Citopenia, <5% de blastos Sem bastões de Auer <1x10 ⁹ /l monócitos	Displasia de uma ou mais linhagens, 5% a 9% de blastos Sem bastões de Auer
Anemia refratária com excesso de blastos 2 (AREB-2)	Citopenia, 5-19% de blastos ± bastões de Auer <1x10 ⁹ /l monócitos	Displasia de uma ou mais linhagens, 10% a 19% de blastos Alguns bastões de Auer
Síndrome mielodisplásica inclassificável (SMD-I)	Citopenia Sem ou raros blastos Sem bastões de Auer	Displasia de uma linhagem da série mielóide, <5% de blastos, sem bastões de Auer
Síndrome mielodisplásica associada à del(5q)	Anemia Plaquetas normais ou aumentadas <5% de blastos	Normal com diminuição da série megacariocítica com núcleos pouco lobulados <5% de blastos, citogenética com del(5q) isolada, sem bastões de Auer

Fonte: BRUNNING et al. (2001)

Quadro 5 - Classificação da Organização Mundial de Saúde (2001).

Em um estudo realizado com pacientes cadastrados no Departamento de Hematologia e Oncologia do *Hospital for Sick Children, University of Toronto*, Toronto, Canadá, MANDEL et al. (2002) propõem uma classificação pediátrica denominada de “Classificação CCC” (categoria, citologia e citogenética), na qual foram utilizadas três características principais: categorias de origem “de novo”, secundárias e/ou associadas a anormalidades constitucionais, critérios citológicos, com evidências ou não de displasia, e critérios citogenéticos (Quadro 6).

Com base nessa classificação que foi utilizada para 40 pacientes da instituição citada entre os anos de 1988 e 1998, os autores obtiveram resultados que demonstraram relação com o prognóstico. Pacientes com categorias avançadas e anormalidades citogenéticas apresentaram pior prognóstico. Eles concluíram que é necessária a utilização dessa classificação de forma ampla para que se possa uniformizar a abordagem clínica e os critérios para publicação científica.

Categoria	Citologia	Citogenética
Idiopática “de novo”	Citopenia refratária com 1 ou mais séries displásicas e com sideroblastos em anel (CRSA)	Anormal
Alteração constitucional	Citopenia refratária com 1 ou mais séries com discretamente displásicas (CR)	Normal
SMD secundária	Citopenia refratária com 1 ou mais séries com severa displasia (CRD)	Indeterminada
	Qualquer das anteriores com 5% a 30% de blastos (CRSAEB / CREB / CRDEB)	Anormalidade a ser especificada

Fonte: MANDEL et al. (2002)

Quadro 6 - Classificação CCC.

HASLE et al. (2003a) publicaram uma proposta de classificação pediátrica para as SMD e doenças mieloproliferativas com base na classificação da OMS (BRUNNING et al. 2001). Em consenso, determinaram alguns critérios mínimos para o diagnóstico das SMD na infância (Quadro 7) e propuseram a classificação para doenças mieloproliferativas/mielodisplasias (Quadro 8) (HASLE et al. 2003a).

Ao menos dois dos critérios abaixo:

- Citopenia sem explicação
- Morfologia com displasia de duas linhagens
- Anormalidade citogenética clonal adquirida em células hematopoiéticas
- Blastos aumentados $\geq 5\%$

Fonte: HASLE et al. (2003a)

Quadro 7 - Critérios mínimos para diagnóstico das SMD pediátricas.

Doença Mielodisplasia/Mieloproliferativa i. Leucemia mielomonocítica juvenil (LMMJ) ii. Leucemia mielomonocítica crônica (LMMC), somente para secundárias iii. Leucemia mielóide crônica - BCR-ABL negativa (LMC Ph)
Doença em portadores de síndrome de Down i. Mielopoiese anormal transitória (MAT) ii. Leucemia mielóide
Síndromes mielodisplásicas i. Citopenia refratária (CR) - sangue periférico com $< 2\%$ blastos, medula óssea com $< 5\%$ de blastos. ii. Anemia refratária com excesso de blastos (AREB) - sangue periférico com 2% a 19% de blastos, medula óssea com 5% a 19% de blastos. iii. AREB em transformação (AREB-T) - sangue periférico e medula óssea com 20% a 29% de blastos.

Fonte: HASLE et al. (2003a)

Quadro 8 - Classificação de mielodisplasia e doença mieloproliferativa pediátrica.

1.8 DIFERENÇAS PRINCIPAIS ENTRE SMD EM ADULTOS E EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES

As principais diferenças clínicas, laboratoriais e terapêuticas entre adultos e crianças (Quadro 9):

Características	Adulto	Crianças
Incidência/milhão	40	3,6
Classificação (FAB)	ARSA 25%	ARSA < 2%
Anormalidades constitucionais	<5%	1/3
Anormalidades citogenéticas	40%	60%
-7/7q	10%	30% a 40%
-5/5q-	20%	1% a 2%
Metas do tratamento	Paliativo	Curativo

Fonte: HASLE (2003b)

Quadro 9 - Diferenças entre as SMD em adultos e crianças.

1.9 FATORES E ESCORES PROGNÓSTICOS NAS SMD

Há poucos estudos sobre fatores prognósticos para as SMD. A porcentagem de células blásticas na medula óssea nas SMD determina um importante fator prognóstico em relação à sobrevida global e transformação leucêmica. A quantidade de blastos pode ser estratificada em três grupos: menor de 4%, de 5% a 19% e de 20% a 30% (SANZ et al. 1989).

SANZ et al. (1989) relataram sobrevida média de 16 meses em 100 pacientes com SMD que tinham 5% a 10% de blastos, em comparação à sobrevida média de cinco meses em um grupo de 58 pacientes com SMD que apresentavam porcentagem de blastos entre 11% a 20%. IWABUCHI et al. (1994) notaram uma diferença de prognóstico entre os pacientes com AR que apresentavam menos de 3% de blastos, em comparação com aqueles que apresentavam entre 3% e 5% de blastos.

Além da porcentagem de blastos na medula óssea, o tipo de blasto também pode estar relacionado com o prognóstico, pois pacientes com blastos tipo III podem ter pior prognóstico (GOASGUEN et al. 1991).

SOUTO et al. (2003) relataram a experiência do Grupo Cooperativo Brasileiro de Síndromes Mielodisplásicas em Pediatria (GCB-SMD-PED) com 60 pacientes com relação à citologia. Os investigadores analisaram a sobrevida de acordo com a porcentagem de blastos na medula óssea e a displasia encontrada nas séries hematopoiéticas, e encontraram significância estatística de pior prognóstico para os casos com mais de 20% de blastos e displasia presente nas três séries hematopoiéticas.

CASTRO-MALASPINA et al. (1984) definiram o seguinte como fatores prognósticos para a LMMJ: idade, presença de hepatomegalia, sangramento, presença de trombocitopenia, alta contagem de blastos na medula óssea e quantidade de blastos normais no sangue periférico. Já PASSMORE et al. (1995) propuseram um novo sistema de escore prognóstico, o “FPC” (“F”, relativo à porcentagem de hemoglobina F (HbF), “P”, à contagem de plaquetas e “C”, às anormalidades citogenéticas), para crianças com SMD. Os critérios clínicos, morfológicos e citogenéticos foram analisados em um grupo de 68 crianças com SMD, atendidas no *Hospital For Sick Children*, Londres, Reino Unido, de 1971 a 1991. Cerca de 50% dos pacientes foram classificados como LMMJ, segundo a classificação do grupo FAB. Os autores concluíram que o grupo com pior prognóstico para SMD foi aquele com HbF maior que 10%, plaquetas abaixo de $40 \times 10^9 / l$ e presença de duas ou mais anormalidades citogenéticas. O grupo com escore zero apresentou sobrevida em cinco anos de 61,6%, enquanto aqueles que apresentavam escore 2 ou 3 morreram antes de completar quatro anos a partir do diagnóstico.

HAAS e GARDNER (1996) discutiram fatores prognósticos para as SMD e concluíram que vários fatores precisam ser levados em consideração, como condições clínicas, classificação morfológica, evolução clínica, atividade da doença e resposta ao tratamento.

TRICOT, em 1992, definiu o seguinte como fatores prognósticos para a SMD: intensidade da citopenia, presença ou ausência de excesso de blastos na medula óssea, presença ou ausência de anormalidades cromossômicas complexas ou cromossomo 7, SMD “de novo” ou secundária e idades extremas.

GREENBERG et al. (1997) propuseram um *sistema internacional de escore para prognóstico em síndromes mielodisplásicas*(IPSS) para pacientes adultos

(Quadro 8). Foram analisados os dados clínicos e laboratoriais de 816 pacientes com SMD “de novo”. Na análise múltipla, os seguintes fatores foram considerados significativos para a evolução para LMAe óbito: porcentagem de blastos na medula óssea, anormalidades citogenéticas e número de citopenias no sangue periférico, e para a sobrevida global os fatores prognósticos foram idade e sexo. Os pacientes foram divididos em grupos de risco quanto ao resultado do estudo citogenético: a) baixo risco: cariótipo normal, perda do cromossomo Y (-Y), deleção do braço longo do cromossomo 5 [del(5q)] e deleção do braço longo do cromossomo 20 [del(20q)]; b) alto risco: citogenética complexa (igual ou maior a três anormalidades) ou anormalidade no cromossomo 7; c) risco intermediário: outras anormalidades. Esse sistema de classificação mostrou-se útil para o planejamento terapêutico dessa patologia.

Três estudos publicados utilizaram o IPSS nas SMD pediátricas. Eles foram realizados no Japão por SASAKI et al. em 2001; no Reino Unido por PASSMORE et al. em 2003; e no grupo europeu EWOG-MDS por HASLE et al. (2000b). Nos estudos japonês e inglês, somente no grupo de pacientes com cariótipo de pior risco encontrou-se valor significativo de prognóstico para a sobrevida. Para o EWORG-MDS (HASLE et al. 2000b) o resultado da citogenética não foi fator prognóstico, entretanto nos casos que apresentaram porcentagem de blastos na medula óssea menor que 5% e contagem de plaquetas maior que $100 \times 10^9/l$, o prognóstico para a sobrevida foi melhor. Todos concluíram que esse sistema de escore tem limitações e nenhum dos critérios do IPSS foram fatores prognósticos significativos para quaisquer desses estudos.

Valor	0	0,5	1	1,5	2	Grupo de risco	Escore
Lille (MOREL et al. 1993)⁽³⁴⁾							
% de blastos MO	<5		5-10		11-30	Baixo	0
Cariótipo	Bom		Pior			Intermediário	1 ou 2
Plaquetas $10^9/l$	>75		<75			Alto	3 ou 4
IPSS (GREENBERG et al. 1997)							
% de blastos MO	<5	5-10		11-20	21-30	Baixo	0
Cariótipo	Bom	Intermediário	Pior			Intermediário1	0,5-1
Citopenia	0 ou 1	2 ou 3				Intermediário2	1,5-2
						Alto	2.5-3.5

Fonte: SANZ et al. (1998)

Quadro 10 - Sistemas de escore para as SMD incluindo como variável o resultado do cariótipo.

SANZ et al. (1998) fizeram uma análise dos diversos escores descritos na literatura para as SMD, que podem ser vistos de forma resumida nos Quadros 10 e 11.

Valor do escore	0	0,5	1	1,5	2	Grupo de risco	Escore
Bournemouth (WORSLEY et al. 1988)							
Hemoglobina g/dl	>10		≤10			Baixo	0 ou 1
Neutrófilos x10 ⁹ /l	>2,5 a ≤16		≤2,5 a >16			Intermediário	2 ou 3
Plaquetas x10 ⁹ /l	>100		<100			Alto	4
% de blastos MO	<5		>5				
SANZ et al. (1989) SANZ e SANZ (1992)							
% de blastos MO	<5		5-10		11-30	Baixo	0 ou 1
Plaquetas x10 ⁹ /l	≥100		51-100		≤50	Intermediário	2 ou 3
Idade – anos	≤60		>60			Alto	4 ou 5
GOASGUEN et al. 1990							
Hemoglobina g/dl	>10		≤10			Baixo	0
Plaquetas x10 ⁹ /l	>100		≤100			Intermediário	1 ou 2
% de blastos MO	<5		≥5			Alto	3
Düsseldorf (AUL et al. 1992)							
% de blastos MO	<5		≥5			Baixo	0
Plaquetas x10 ⁹ /l	>100		≤100			Intermediário	1 ou 2
Hemoglobina g/dl	>9		9			Alto	3 ou 4
DHL	≤200		200				

Fonte: SANZ et al. (1998)

Quadro 11 - Sistemas de escore para as SMD sem inclusão dos resultados de cariótipo.

LOPES (1994) aplicou o escore de Bournemouth em oito casos de SMD registrados no Centro de Tratamento e Pesquisa Hospital do Câncer A. C. Camargo, São Paulo, entre 1984 e 1991, e observou que todos os casos encaixaram-se no risco intermediário. A sobrevida média no grupo de risco intermediário foi de 26,5 meses. No estudo de MUFTI et al. (1985), que analisou 141 pacientes adultos adotando o mesmo escore, a sobrevida média foi de 22 meses para o mesmo grupo de risco.

LOPES e LORAND-METZE (1999) ampliaram sua casuística para 14 casos de pacientes pediátricos com SMD, todos registrados na mesma instituição entre 1984 e 1995. Eles utilizaram a classificação do grupo FAB e os subtipos encontrados foram os seguintes: um caso de AR, oito casos de AREB, um caso de AREB-t, três casos de LMMC e um caso de SMD secundária. Em 78% dos casos houve transformação para leucose aguda. Os escores de Bournemouth foram aplicados para os dados do sangue periférico, e o de CREUTZIG et al. (1987) para os dados de medula óssea (Quadro 12). O escore de Bournemouth não foi de utilidade para o prognóstico, já o escore de Creutzig somado à classificação do grupo FAB mostrou com esta relação, quanto maior o escore pior a sobrevida.

Grau de displasia	Ausente	Leve	Moderada	Acentuada	Risco
Diseritropoiese	0	1	2	3	Quanto maior a displasia maior o risco
Disgranulopoiese	0	1	2	3	
Dismegacariopoiese	0	1	2	3	

Fonte: CREUTZIG et al. (1987)

Quadro 12 - Escore para as SMD analisando os graus de displasia em medula óssea.

GARDNER e HAAS (1992) recomendaram que apenas a análise de uma série grande em número e tempo, multicêntrica, com seguimento contínuo, contendo informações sobre as características demográficas, clínicas e histopatológicas poderia fornecer os subsídios para uma proposta uniforme de diagnóstico, escores de prognóstico e protocolos específicos de tratamento para os pacientes pediátricos portadores de SMD.

2 OBJETIVOS

1. Descrever as características demográficas, clínicas e laboratoriais dos pacientes cadastrados no GCB-SMD-PED de 1983 á 2003.
2. Estudar as quatro classificações descritas na literatura, grupo FAB, OMS 2001, classificação pediátrica (HASLE et al. 2003) e classificação francesa (BADER-MEUNIER et al. 1996), que não utilizaram a variável citogenética.
3. Analisar a sobrevida livre de eventos e global de acordo com cada classificação estudada.

3 PACIENTES E MÉTODOS

3.1 TIPO DE ESTUDO

Este é um estudo de coorte com coleta tanto retrospectiva quanto prospectiva.

3.2 POPULAÇÃO DE ESTUDO

Os dados para este estudo foram coletados a partir dos registros efetuados pelo GCB-SMD-PED, organizado em janeiro de 1997 e formado por hematologistas, pediatras oncologistas e ou hematologistas, biólogos, médicos trabalhando com biologia molecular e epidemiologistas. Desde o início, o objetivo do grupo era estudar pacientes pediátricos com idade inferior a 18 anos ao diagnóstico, com SMD ou suspeita de SMD. A princípio, criaram-se quatro comitês: citologia, histopatologia, clínica e citogenética. Em 2002 foi a vez dos comitês de biologia molecular e de epidemiologia. Em 2002, os comitês de epidemiologia e clínica foram transformados em um só e formou-se o comitê de terapêutica com o objetivo de orientar o tratamento mais adequado e uniforme. O grupo tem como meta oferecer suporte para diagnóstico e orientação para tratamento, dar suporte educacional através de conferências e cursos itinerantes para outros profissionais nas diferentes regiões do País e pesquisar a patogênese e as novas abordagens para o tratamento de pacientes com essas síndromes (LOPES et al. 2002).

Este estudo inclui os dados de 173 pacientes cadastrados no GCB-SMD-PED e provenientes de 15 Estados brasileiros (41 centros de tratamento em oncologia e hematologia pediátrica). A relação dos centros de tratamento e do número de casos em cada um deles pode ser vista no anexo 1. De 1983 a 1997, 51 pacientes foram registrados de forma retrospectiva, e de janeiro de 1998 a fevereiro de 2003, 122 pacientes foram encaminhados ao grupo brasileiro e os seus dados coletados de forma prospectiva. De todos os casos registrados e analisados, 93 tiveram confirmação de SMD.

3.3 METODOLOGIA

Inicialmente, realizamos um levantamento dos casos registrados pelo GCB-SMD-PED com seleção daqueles com diagnóstico comprovado de SMD. Iniciamos uma revisão citológica e histológica dos casos, ampliada para todos aqueles que estavam registrados. Se o diagnóstico não fosse conclusivo, solicitávamos novo material biológico para confirmação. Após a revisão completa e com o diagnóstico definido, coletamos os dados clínicos que não estavam completos (Ficha Clínica, Anexo I) e os enviamos para o banco de dados, que foram submetidos aos testes estatísticos, utilizando o programa SPSS 10,0 para Windows.

Os 93 casos foram classificados e analisados nas quatro classificações, do grupo FAB (BENNETT 1982), da OMS (BRUNNING et al. 2001), a classificação pediátrica proposta por HASLE et al. (2003) e a classificação francesa proposta por BADER-MEUNIER et al. (1996).

3.4 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Inicialmente, fizemos a caracterização da população de estudo através de medidas de tendência central (média e mediana), de dispersão (desvio padrão, valores mínimos e máximos) e porcentagens. Calculamos as probabilidades de sobrevida acumuladas dos pacientes de acordo com as quatro classificações, utilizando o estimador produto-limite de Kaplan-Meier; fizemos a comparação entre as curvas através do teste *log-rank*. Nessa análise, o evento foi o óbito do paciente (sobrevida global). Aqueles vivos em 28 de fevereiro de 2003, bem como aqueles perdidos de seguimento foram considerados como censurados (tempo de observação incompleto). Houve cinco pacientes perdidos de seguimento e um abandono por recusa de tratamento. Consideramos o tempo de sobrevida como o intervalo entre a data do diagnóstico até a data da última avaliação ou óbito.

Por último, calculamos as razões das funções de risco (HR - *hazard ratio*) através do modelo de riscos proporcionais de Cox univariado. A proporcionalidade das funções de risco para cada variável foi avaliada pelo gráfico do $\ln(-\ln(S(t)))$.

Em todas as análises utilizamos o nível de significância de 5%.

4 RESULTADOS

4.1 CARACTERIZAÇÃO DA POPULAÇÃO DE ESTUDO

O Gráfico 1 apresenta a distribuição dos 93 pacientes segundo o diagnóstico pós-revisão citológica e/ou histopatológica (independente das classificações).

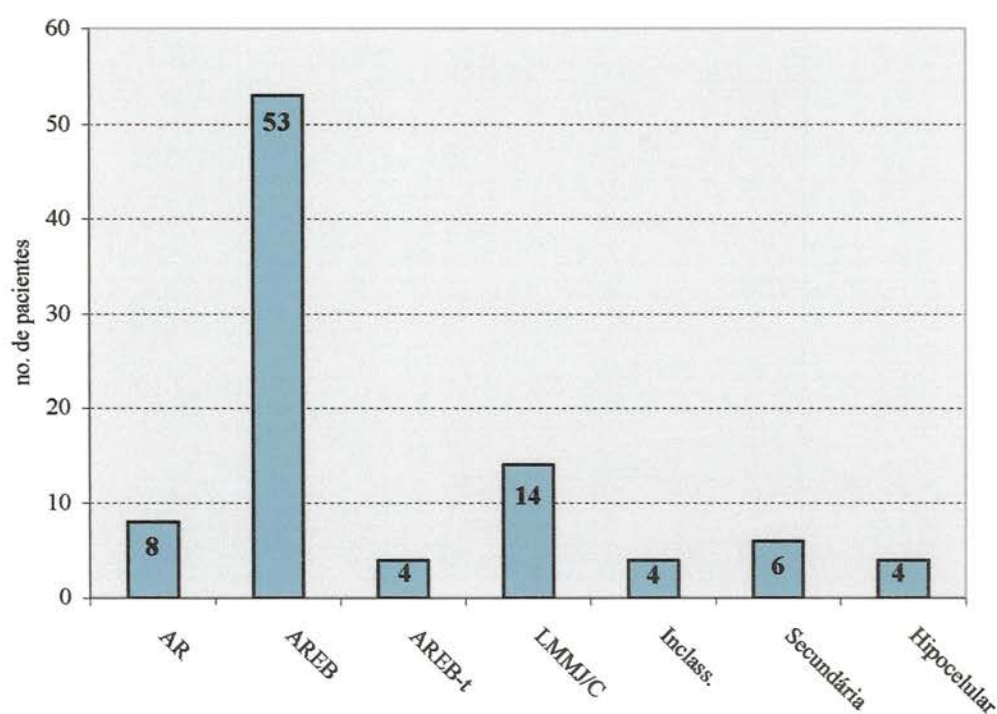


Gráfico 1 - Número de pacientes segundo o diagnóstico pós-revisão

Os dados demográficos da população em estudo estão na Tabela 1. Aproximadamente 38% dos pacientes tinham menos de que dois anos de idade. A idade dos pacientes variou de dois meses a 18 anos de idade (média = 5,4 anos; mediana= 3,8 mediana). A maioria dos pacientes era do sexo masculino (61,3%), de pele branca (55,9%) e residentes de zona urbana (62,4%). Poucos pacientes foram expostos a substâncias tóxicas (solventes: 2/15, pesticida: 7/15, radioterapia e

quimioterapia: 5/15, outros tipos: 1/15) ou possuíam anomalias congênitas (16,1%), e 80,6% não tinham antecedentes familiares de SMD.

Tabela 1 - Número e porcentagem de pacientes segundo as variáveis relativas aos fatores sócio- demográficos e fatores de risco.

<i>Variável</i>	<i>Categoria</i>	<i>Nº</i>	<i>%</i>
Idade	< 2 anos	35	37,6
	≥ 2 anos	55	59,2
	ignorado	3	3,2
Sexo	Masculino	57	61,3
	Feminino	36	38,7
Raça	Branco	52	55,9
	Preto	4	4,3
	Pardo/Mulato	14	15,1
	Amarelo	6	6,5
	Ignorado	17	18,2
Morou em área rural	Não	58	62,4
	<1 ano	1	1,1
	>3 anos	7	7,5
	Ignorado	27	29
Exposição a drogas	Não	53	57
	Solvente	2	2,2
	Pesticida	7	7,5
	Quimioterapia e Radioterapia	5	5,4
	Outras	1	1,1
	Ignorada	25	26,9
Antecedentes familiares de SMD	Não	75	80,6
	Sim	5	5,4
	Ignorado	13	14
Anomalia genética	Não	65	79,9
	Síndrome de Down	7	7,5
	Outras	8	8,6
	Ignorado	13	14
Total		93	100

GCB-SMD-PED, jan/1983 a fev/2003. Dados do estudo.

Quanto à classificação das variáveis relativas aos pais dos pacientes, houve distribuição equitativa em relação à escolaridade paterna e materna, sendo analfabetos ou que cursaram do primeiro ao quarto ano do ensino fundamental, ensino fundamental 5ª a 8ª série, ensino superior e ignorado (não completado na ficha clínica). Houve aproximadamente 50% de ignorados e encontramos 20% dos pais no primeiro grupo. A avaliação de antecedentes de exposição a substâncias tóxicas, uso de drogas ilícitas, etilismo e tabagismo foi prejudicada em virtude do grande número de prontuários sem essa informação.

As principais queixas foram palidez (54,8%), infecção (32,3%), antecedentes de infecção (32,3%), sangramentos cutâneos (28%) e aumento de volume abdominal (20,4%) (Tabela 2).

Tabela 2 - Número e porcentagem de pacientes segundo as queixas ao diagnóstico.

<i>Variável</i>	<i>Nº</i>	<i>% (*)</i>
Palidez (descolorado)	51	54,8
Infecção	30	32,3
Antecedente de infecção	30	32,3
Sangramento cutâneo	26	28
Aumento de volume abdominal	19	20,4
Adenomegalia	12	12,9
Dor articular	6	6,5
Lesão na pele	6	6,5

(*) % calculada em relação aos 93 pacientes
GCB-SMD-PED, jan/1983 a fev/2003. Dados do estudo.

Os achados mais freqüentes do exame físico ao diagnóstico foram palidez (61,3%), hepatomegalia (54,8%) e esplenomegalia (47,3%) (Tabela 3).

Tabela 3 - Número e porcentagem de pacientes segundo as variáveis relativas do exame físico ao diagnóstico.

<i>Variável</i>	<i>Nº</i>	<i>% (*)</i>
Palidez	57	61,3
Hepatomegalia	51	54,8
Esplenomegalia	44	47,3
Sangramento cutâneo	26	28
Adenomegalia	22	23,7
Lesão na pele	10	10,8

(*) % calculada em relação aos 93 pacientes.

GCB-SMD-PED, jan/1983 a fev/2003. Dados do estudo.

Quanto as variáveis relativas aos resultados do sangue periférico ao diagnóstico dos 93 casos com SMD, sendo encontrado os seguintes dados (média): hemoglobina de 7,9 g/dl, hematócrito de 24,7%, volume corpuscular médio (VCM) de 81,6 fl, valor de plaquetas de 95,08/mm³, leucócitos iniciais 17.265/ mm³; encontramos em 46 pacientes 7,27% de mieloblastos no sangue periférico.(Tabela 4).

Tabela 4 - Estatística descritiva dos dados do sangue periférico ao diagnóstico dos 93 casos de SMD.

<i>Item</i>	<i>Hemoglobina</i> (g/dl) Nº= 86 *	<i>Hematócrito</i> (%) nº= 77 *	<i>VCM</i> (fl) nº= 66*	<i>Leucócitos</i> (/mm ³) nº= 84 *	<i>Blastos</i> (%) nº= 46 *	<i>Plaquetas</i> (/mm ³) nº= 86 *
Média	7,9	24,37	81,63	17.265,94	7,27	95.087,82
Mediana	8,1	24	83	5.700	0,05	56.500

nº= número de casos avaliados por variável encontrada no sangue periférico.

GCB-SMD-PED, jan/1983 a fev/2003. Dados do estudo.

Quanto as variáveis relativas aos dados do sangue periférico ao diagnóstico, subdivididas em duas categorias: SMD (AR, AREB, AREB-t, inclassificáveis, secundárias e hipocelulares) e doenças mieloproliferativas (LMMJ), com os seguintes dados (média): hemoglobina de 7,8 g/dl e 8,79 g/dl, leucócitos de 9.274 cel/mm³ e 53.092 cel/mm³, mieloblastos de 3,77% e 6,05% e plaquetas de 84.486 cel/mm³ e 116.807 cel/mm³, respectivamente (Tabela 5).

Tabela 5 - Estatística descritiva dos dados do sangue periférico ao diagnóstico, subdivididos em SMD e LMMJ.

<i>Variável</i>	<i>SMD</i>		<i>LMMJ</i>	
	<i>n° pacientes</i>	<i>Média</i>	<i>n° pacientes</i>	<i>média</i>
Hemoglobina (g/dl)	60	7,8	14	8,79
Hematócrito (%)	55	23,87	10	26,6
VCM (fl)	51	83,06	6	67,17
Leucócitos (cel/mm³)	58	9.274,81	14	53.092,86
Blastos (%)	31	3,77	9	6,05
Plaquetas (cel/mm³)	60	84.486,97	14	116.807,14

GCB-SMD-PED, jan/1983 a fev/2003. Dados do estudo.

Quanto a análise da porcentagem de blastos ao diagnóstico, verifica-se que 18,3% dos pacientes tinham menos que 5% de blastos no mielograma (Tabela 6).

Tabela 6 - Número e porcentagem de pacientes segundo a contagem de blastos no mielograma ao diagnóstico.

<i>Variável</i>	<i>Categoria</i>	<i>N°</i>	<i>%</i>
% blastos ao diagnóstico	< 5%	17	18,3
	5 – 10%	32	34,4
	10 – 20%	38	40,8
	>20%	6	6,5
Total		93	100

GCB-SMD-PED, jan/1983 a fev/2003. Dados do estudo.

Referente as variáveis tratamento administrado aos pacientes nos diversos serviços de origem, houve diversos tipos de tratamento, de altas doses de quimioterapia a tratamento de suporte, e os pacientes foram subdivididos em seis grupos: quimioterapia em baixas doses (citarabina, 6 tioguanina, 6 mercaptopurina,

hidroxiureia), quimioterapia convencional (protocolos de indução de LMA, altas doses de citarabina, ciclofosfamida, antibióticos antitumorais, etoposide), fatores de estimulação de colônias (fator estimulante de granulócitos e eritropoetina), agentes de diferenciação celular (alfa-interferon, ácido transretinóico), transplante de células-tronco (autólogo, alogênico e de sangue de cordão) e outras terapias (esteróides, hormônios, inibidores de angiogênese, inibidores de metilação e tratamento de suporte) (Tabela 7).

Onze pacientes foram submetidos a transplantes de medula óssea. Destes, dez foram alogênicos e um de sangue de cordão umbilical não aparentado (nove pacientes com diagnóstico de AREB, um com AR e outro com LMMJ). Do diagnóstico até a data do transplante a média de tempo decorrido foi de 4,3 meses, com mediana de 3,6 meses.

Tabela 7 - Número e porcentagem de pacientes segundo as variáveis relativas ao tratamento submetido.

<i>Grupo de Tratamento</i>	<i>Número de pacientes que receberam o tratamento</i>	<i>%(*)</i>
Quimioterapia de baixa dose	12	12,9
Quimioterapia em dose convencional	34	36,6
Fatores estimuladores de colônia	7	7,8
Agentes de diferenciação celular	4	4,2
Transplante de célula-tronco	11	11,3
Outras terapias	4	3,9

(*) % calculada em relação aos 93 pacientes

GCB-SMD-PED, jan/1983 a fev/2003. Dados do estudo.

Em 36,5% dos casos houve transformação para leucose aguda, sendo que a maioria sofreu transformação para LMA (82,3%) e menor porcentagem para LLA (17,7%) (Tabela 8).

Tabela 8 - Número de pacientes segundo a variável de transformação para leucemia aguda relacionada com o subtipo de SMD.

<i>Subtipo</i>	<i>Número de pacientes que transformaram</i>	<i>Tipo de transformação</i>	
		<i>LMA</i>	<i>LLA</i>
AR	1	----	1
AREB	21	16	5
AREB-t	2	2	----
LMMJ	3	3	----
SMD inclassificável	1	1	----
SMD secundária	6	6	----
Total	34	28	6

GCB-SMD-PED, jan/1983 a fev/2003. Dados do estudo.

Quanto a evolução clínica dos pacientes encontramos: óbito em 54,8% dos casos, remissão espontânea em 5,4% e 16,1% encontrava-se em tratamento conservador (Tabela 9).

Tabela 9: Número e porcentagem de pacientes segundo a evolução clínica.

<i>Evolução</i>	<i>Categoria</i>	<i>Nº</i>	<i>%</i>
Vivo	Vivo sem tratamento com remissão espontânea	5	5,4
	Vivo sem tratamento pós-quimioterapia ou transplante	8	8,6
	Vivo em tratamento conservador	15	16,1
	Vivo em tratamento com quimioterapia	5	5,4
	Perdido de seguimento	5	5,4
	Abandono por recusa ao tratamento	1	1,1
	Óbito	51	54,8
Sem dados		3	3,2
Total		93	100

GCB-SMD-PED, jan/1983 a fev/2003. Dados do estudo.

Infecções em pacientes com SMD e naqueles que sofreram transformação leucêmica foram as causas mais freqüente de óbito (58,8%) (Tabela 10).

Tabela 10 - Número e porcentagem de pacientes segundo a causa do óbito.

<i>Causa do óbito</i>	<i>Nº</i>	<i>%</i>
SMD + infecção	15	29,4
Leucemia aguda+ infecção	15	29,4
Leucemia aguda	10	19,6
SMD	7	13,7
SMD + sangramento	2	3,9
SMD + complicações pós-transplante de medula óssea	1	2
Leucemia aguda + sangramento	1	2
Total	51	100

GCB-SMD-PED, Jan/1983-Fev/2003. Dados do estudo.

4.2 CARACTERIZAÇÃO DOS PACIENTES SEGUNDO AS CLASSIFICAÇÕES DAS SMD

Após a reclassificação dos 93 casos de acordo com as quatro classificações internacionais propostas na literatura, encontramos: (Tabela 11).

Oitenta casos preenchiam os critérios de classificação do grupo FAB que os definia como: AR, 8; AREB, 53; AREB-T, 5; doença mieloproliferativa (LMMJ/LMMC), 14.

Para a classificação de acordo com os critérios da classificação da OMS-2001, 82 pacientes apresentavam características que os definiam como AR, 1; CRDM, 8; AREB-1, 24; AREB-2, 29; doença mieloproliferativa (LMMJ/LMMC), 14; inclassificáveis, 6.

Para a classificação segundo os critérios do grupo francês, 87 casos apresentavam características que os definiam como AR, 7; AREB, 47; AREB-t, 4, doença mieloproliferativa (LMMJ/LMMC), 12; SMD secundária, 6; SMD associadas às alterações constitucionais, 12.

Para a classificação pediátrica, 82 casos preenchiam os critérios que os definiam como CRDM, 9; AREB, 47; AREB-t, 4; doença mieloproliferativa (LMMJ/LMMC), 14; síndrome de Down com leucemia mielóide ou SMD, 8.

Tabela 11 - Número e porcentagem de pacientes segundo as classificações internacionais.

<i>Diagnóstico</i>	<i>FAB</i>		<i>OMS 2001</i>		<i>FRANCESA</i>		<i>PEDIÁTRICA</i>	
	<i>nº</i>	<i>%</i>	<i>nº</i>	<i>%</i>	<i>nº</i>	<i>%</i>	<i>nº</i>	<i>%</i>
AR	8	10	1	1,2	7	8	—	—
CRDM	—	—	8	9,7	—	—	—	—
CR	—	—	—	—	—	—	9	11
AREB	53	66,25			46	53	47	57,3
AREB-1			24	29,3				
AREB-2			29	35,4				
AREB-T	5	6,25	—	—	4	5	4	4,9
LMMC /	14	17,5	14	17,1	12	13	14	17,1
LMMJ								
SMD Sind. ¹	—	—	—	—	—	—	8	9,7
Down								
SMD Alt. ²	—	—	—	—	12	14	—	—
Constitucional								
SMD	—	—	—	—	6	7	—	—
Secundária								
Inclassificável	—	—	6	7,3	—	—	—	—
Total	80	100	82	100	87	100	82	100

GCB-SMD-PED, jan/1983 a fev/2003. Dados do estudo.

1. Síndrome, 2. Alterações

As alterações ocorridas durante a reclassificação em virtude das alterações de definições e acréscimo de subtipos (Tabela 12).

Tabela 12 - Relação de pacientes cujo diagnóstico foi modificado com base na classificação do grupo FAB.

<i>Classificação</i>	<i>Subtipo</i>	<i>Número do caso</i>	<i>OMS 2001</i>	<i>FRANCESIA</i>	<i>PEDIÁTRICA</i>
FAB	AR	21	CRDM	AR	CR
		49	CRDM	AR	CR
		55	CRDM	AR	CR
		69	CRDM	AR	CR
		72	CRDM	AR	CR
		104	CRDM	AR	CR
		126	AR	ALT.CONST.	CR
		177	CRDM	AR	CR
	AREB	38	AREB-1	ALT.CONST.	S. DOWN
		75	AREB-2	ALT.CONST.	S.DOWN
		119	AREB-1	ALT.CONST.	S. DOWN
		127	AREB-2	ALT.CONST.	S.DOWN
		135	AREB-2	ALT.CONST.	S.DOWN
		142	AREB-1	ALT.CONST.	S.DOWN
		166	AREB-1	ALT.CONST.	AREB
	AREB-t	14	LMA	AREB-t	AREB-t
		18	LMA	AREB-t	AREB-t
		29	LMA	ALT.CONST.	S.DOWN
		154	LMA	AREB-t	AREB-t
		170	LMA	AREB-t	AREB-t
	LMMJ	136	LMMJ	ALT.CONST.	LMMJ
		162	LMMJ	ALT.CONST.	LMMJ
	Inclassificáveis pelo grupo FAB	5	_____	SECUNDÁRIA	_____
		26	_____	SECUNDÁRIA	_____
		27	_____	SECUNDÁRIA	_____
		47	_____	SECUNDÁRIA	_____
		64	CRMD	_____	CR
		81	INCLASS.	_____	_____
		84	_____	SECUNDÁRIA	_____
		93	_____	SECUNDÁRIA	_____
		102	INCLASS	_____	_____
		117	INCLASS	_____	_____
		134	INCLASS	_____	_____
		138	INCLASS	_____	_____
		176	INCLASS	ALT. CONST.	S.DOWN

GCB-SMD-PED, jan/1983 a fev/2003. Dados do estudo.

INCLASS = inclassificado; ALT. CONST.= alteração constitucional; S.DOWN= Síndrome de Down

4.3 CARACTERIZAÇÃO DA SOBREVIDA SEGUNDO AS DIVERSAS CLASSIFICAÇÕES UTILIZADAS

Para o total de 93 pacientes, a probabilidade de sobrevida acumulada foi de 53,7% após 12 meses, 39,6% após 24 meses e 26,4% após 60 meses (Tabela 13).

Pela classificação do grupo FAB, os pacientes que apresentaram pior sobrevida foram os portadores de LMMJ com 39,3% após 12 meses e 10,5% após 60 meses. A melhor taxa de sobrevida encontrada ficou entre os pacientes portadores de AR, com 50% após 60 meses. Observa-se semelhante sobrevida entre os portadores de AREB-t e AREB, com pouco menos de 30% após 60 meses (Gráfico 2).

Pela classificação da OMS 2001, os pacientes portadores de SMD inclassificáveis apresentaram a melhor taxa de sobrevida, com 80% após 60 meses, seguidos daqueles portadores de CRDM, com taxa de sobrevida de 50% após 60 meses. A pior taxa de sobrevida encontrada estava entre os portadores de AR e LMMJ. Há probabilidades de sobrevida semelhantes entre os portadores de AREB-2 e os portadores de AREB-1 (Gráfico 3).

Pela classificação francesa, observou-se a pior taxa de sobrevida nos casos de SMD secundárias e nos casos que apresentaram alterações constitucionais, com 0% de probabilidade de sobrevivência após 60 meses. A melhor sobrevida ocorreu em pacientes portadores de AR, com 60% de probabilidade de sobrevivência após 60 meses (Gráfico 4).

Pela classificação pediátrica, a pior taxa de sobrevida ficou entre os pacientes portadores de Síndrome de Down, com 0% na taxa de sobrevida após 60 meses. As melhores taxas de sobrevida foram observadas nos portadores de CR, com 42,6% após 60 meses (Gráfico 5).

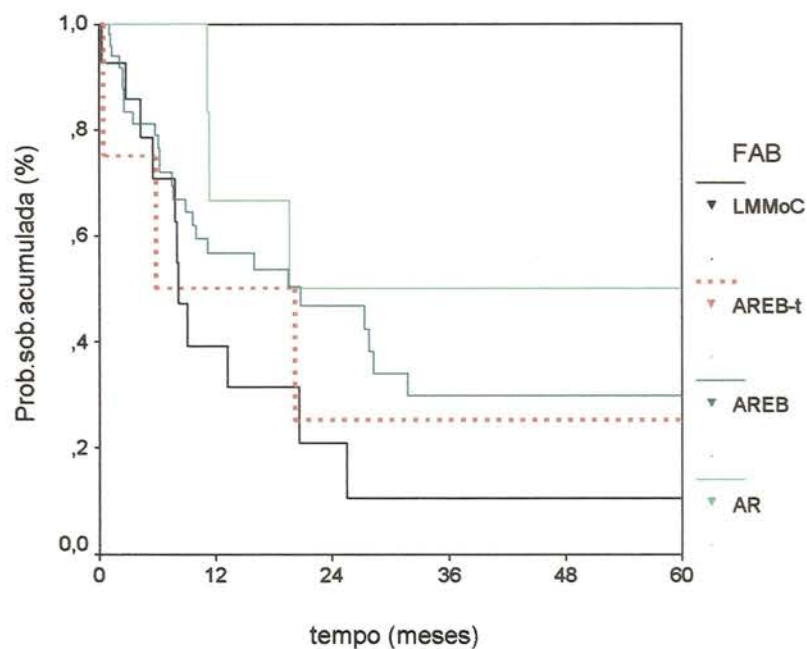
Tabela 13 - Probabilidade de sobrevida global acumulada segundo as classificações.

<i>Classificação</i>	<i>Sub-tipo</i>	<i>Probabilidade de sobrevida acumulada (%)</i>			<i>p</i>
		<i>12 meses</i>	<i>24 meses</i>	<i>60 meses</i>	
FAB	AR	66,7	50	50	0,2354
	AREB	56,6	46,6	29,6	
	AREB-t	50	25	25	
	LMMJ	39,3	21	10,5	
OMS	AR	0	0	0	0,3394
	CRDM	66,6	50	50	
	AREB-1	60,7	60,7	30,4	
	AREB-2	53,9	38,9	27,8	
	INCLASSIFI- CADA	80	80	80	
	LMMJ ^(*)	31,4	21	10,5	
FRANCESA	AR	80	60	60	0,2813
	AREB	53,1	49,7	31,7	
	AREB-t	33,3	33,3	33,3	
	LMMJ	41,7	22,8	11,1	
	SECUNDÁRIA	44,4	22,2	0	
	ALTERAÇÃO CONSTITU- CIONAL	62,5	15,6	0	
PEDIÁTRICA	CR	57,1	42,9	42,9	0,5360
	AREB	53,3	49,5	34,6	
	AREB-t	33,3	33,3	33,3	
	LMMJ	39,3	21	10,5	
	SÍNDROME DOWN	83,3	20,8	0	
TOTAL		53,7	39,6	26,4	

^(*) LMMJ - a classificação da OMS a inclui nas doenças mieloproliferativas

*p: teste *log-rank*

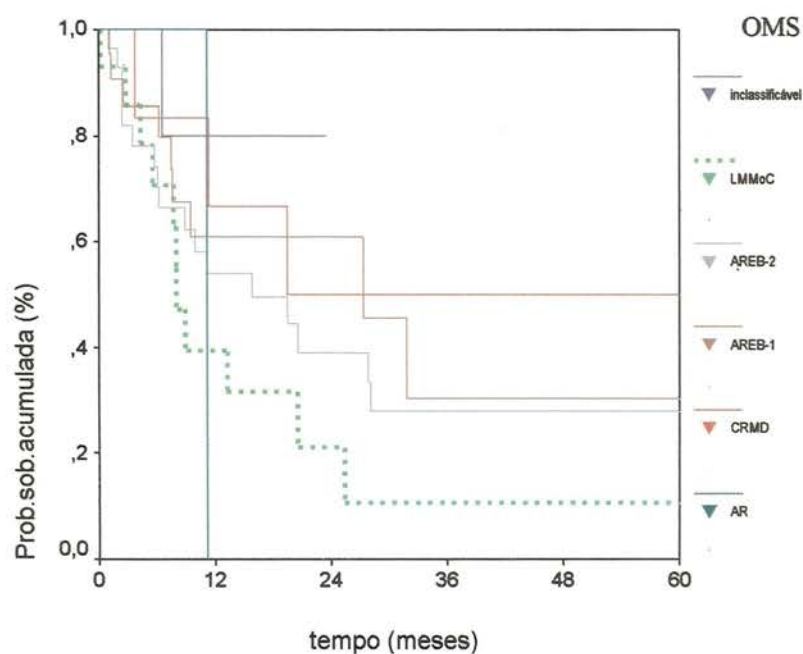
GCB-SMD-PED, jan/1983 a fev/2003. Dados do estudo.



$p = 0,2354$

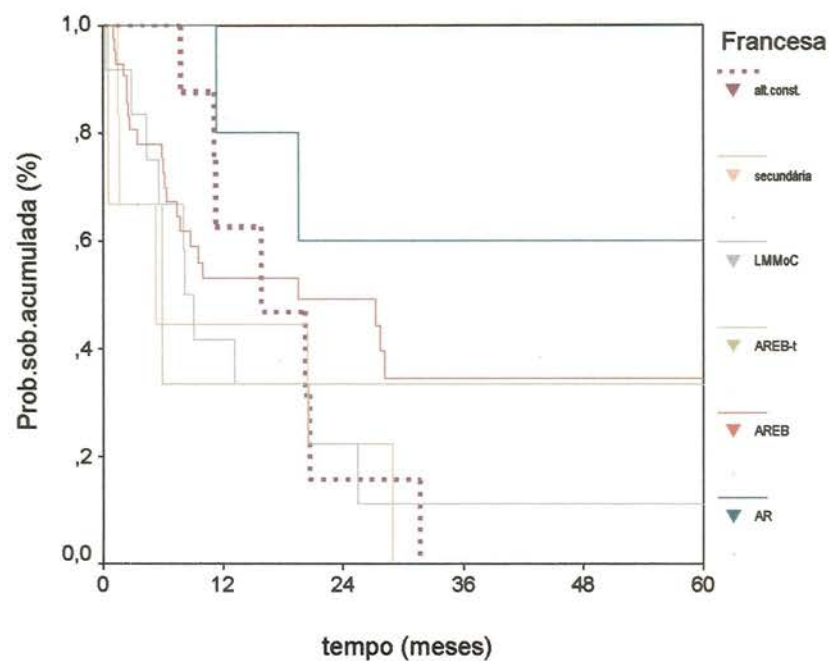
GCB-SMD-PED, jan/1983 a fev/2003. Dados do estudo.

Gráfico 2 - Curva de probabilidade de sobrevida (%) segundo a classificação do grupo FAB.



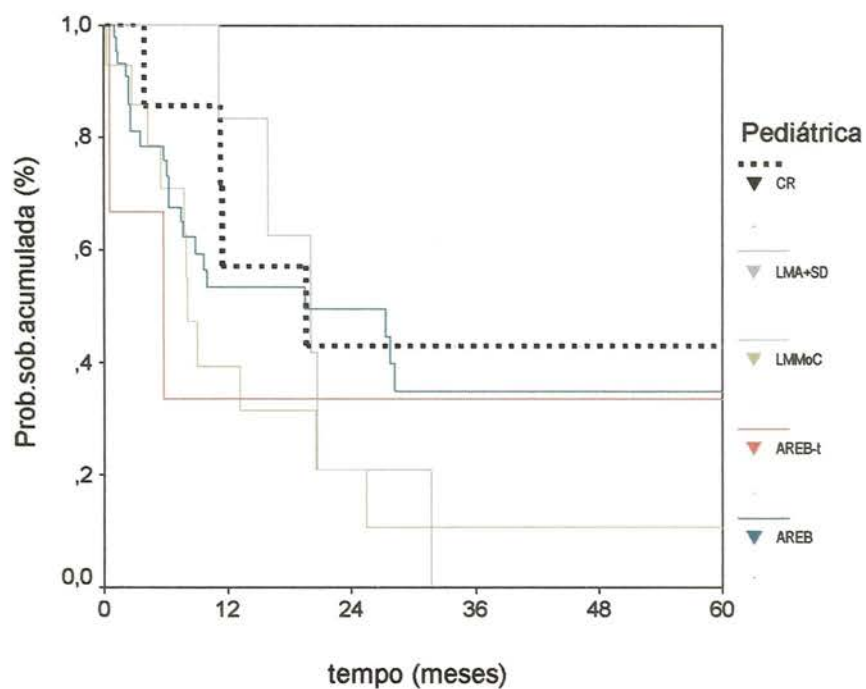
GCB-SMD-PED, jan/1983 a fev/2003. Dados do estudo.

Gráfico 3 - Curva de probabilidade de sobrevida (%) segundo a classificação da OMS 2001.



GCB-SMD-PED, jan/1983 a fev/2003. Dados do estudo.

Gráfico 4 - Curva de probabilidade de sobrevida (%) segundo a classificação francesa.



GCB-SMD-PED, jan/1983 a fev/2003. Dados do estudo.

Gráfico 5 - Curva de probabilidade de sobrevida (%) segundo a classificação pediátrica.

A análise dos riscos de óbito segundo as classificações (Tabela 14) mostrou que apenas com classificação francesa foi possível obter um grupo de maior risco para o óbito. Os pacientes com SMD secundária apresentaram risco de óbito significativamente maior (5,26) quando comparados aos pacientes com AR. Nas demais classificações, os riscos de óbito entre os subtipos foram semelhantes do ponto de vista estatístico, provavelmente em razão do pequeno número de casos em alguns subtipos. E o risco dos pacientes com LMMJ ficou no limite da significância estatística para todas as classificações estudadas.

Tabela 14 - Análise univariada dos riscos de óbito dos subtipos segundo a classificação.

<i>Classificação</i>	<i>Subtipo</i>	<i>HR</i>	<i>IC_{95%} (HR)</i>	<i>P</i>
FAB	AR	1		
	AREB	1,83	[0,55 ; 6,06]	0,324
	AREB-t	2,5	[0,51 ; 12,42]	0,261
	LMMJ	3,1	[0,86 ; 11,22]	0,084
OMS*	RCMD	1		
	AREB-1	1,46	[0,39 ; 5,41]	0,574
	AREB-2	1,87	[0,55 ; 6,40]	0,318
	LMMJ	2,88	[0,79 ; 10,44]	0,108
	INCLASS.	0,61	[0,06 ; 5,95]	0,671
Francesa	AR	1		
	AREB	2,51	[0,59 ; 10,72]	0,213
	AREB-t	3,37	[0,47 ; 23,96]	0,225
	LMMJ	4,18	[0,91 ; 19,25]	0,066
	SMD	5,26	[1,02 ; 27,29]	0,048
	SECUNDÁRIA SMD ALT.CONST.	2,85	[0,59 ; 13,83]	0,195
Pediátrica	CR	1		
	AREB	1,41	[0,47 ; 4,11]	0,526
	AREB-t	1,96	[0,36 ; 10,73]	0,438
	LMMJ/C	2,37	[0,75 ; 7,51]	0,142
	S. DOWN	1,41	[0,38 ; 5,28]	0,610

#: excluído o único caso de AR, GCB-SMD-PED, jan/1983 a fev/2003. Dados do estudo.

5 DISCUSSÃO

Neste estudo relatamos os dados coletados dos pacientes registrados no GCB-SMD-PED em uma coorte parte retrospectiva, parte prospectiva. Descrevemos a população com dados demográficos, familiares, clínicos e laboratoriais.

Até fevereiro de 2003, havia 173 pacientes registrados no GCB-SMD-PED. Destes, 93 foram classificados como portadores de SMD/DMP. Os demais casos apresentavam outras patologias ou ainda estavam sob investigação e, assim, não puderam ser incluídos até o momento da análise. Após a avaliação dos 93 pacientes encontramos o seguinte: média de idade de 5,4 anos e predomínio no sexo masculino na razão de 2,4:1.

Comparando nossos dados com a literatura (Tabela 15) percebemos que a média de idade encontrada em vários estudos varia entre 3,1 (Reino Unido, PASSMORE et al. 2003) e 11,1 anos de idade (Itália/ Alemanha, CREUTZIG et al. 1987). O grupo da Turquia (*The Turkish National Pediatric MDS Study Group* 2003) apresentou a média de 5 anos de idade e a Belarússia (SAVVA e ALEINIKOVA 2003) de 6,4 anos de idade.

No estudo publicado por CREUTZIG et al. (1987) observamos que a média de idade é elevada em relação aos outros estudos. Provavelmente, isso se deve ao fato de que na época dessa publicação acreditava-se que as SMD em pediatria eram uma condição pré- LMA e, portanto, a autora identificou os casos de SMD a partir da análise das LMA cadastradas, cuja faixa etária é sabidamente maior em crianças nessas condições.

Em relação à distribuição por sexo, masculino/feminino, encontramos a razão de 0,8:1 (para SMD, incluindo LMMJ) a 4:1 (para os pacientes com LMMJ). A menor relação foi encontrada pelo grupo francês (*Group Français de Cytogénétique Hématologique* 1997) e a maior foi encontrada pelo grupo da Grécia (POLYCHRONOPOULOU 2003). Os dados dos grupos da China/Hong Kong (CHAN 2003) e da Turquia (*The Turkish National Pediatric MDS Study Group*, 2003) são similares aos nossos, sendo respectivamente 2:1 e 2,4:1 (vide tabela

abaixo). Esses grupos utilizaram a mesma classificação do grupo FAB ao analisar seus casos.

Tabela 15 - Sexo e média de idade dos vários estudos internacionais sobre SMD pediátricas.

<i>Grupo de estudo</i>	<i>Relação Masc/Fem</i>	<i>Média de idade anos</i>
Belarússia (SAVVA e ALENIKOVA 2003)	1,4: 1	6,4
Reino Unido (PASSMORE et al. 2003)	1,3: 1	3,1
China/ Hong Kong (CHAN et al. 2003)	2: 1	4,1
Estados Unidos (WEBB 2003)	---	6,8
Grécia (POLYCHRONOPOULOU 2003)	4: 1	3,5
Itália/ Alemanha (CREUTZIG et al. 1987)	1,3: 1	11,1
Polônia (WÖJCILK e USSOWICZ 2003)	1,4: 1	6,9
<i>The Turkish National Pediatric MDS Study Group</i> (2003)	2,4: 1	5
GCB-SMD-PED Dados deste estudo	2,4: 1	5,4

Na Tabela 16, relacionamos o período de observação e o número de casos nos diferentes grupos cooperativos de estudo das SMD/DMPs pediátricas, observando que a distribuição do número de casos por grupo de estudo é bem variável. O tempo de observação de cada estudo variou de 10 a 20 anos, sendo realizados entre as décadas de 80 e 90.

Tabela 16 - Período de estudo e número de casos dos vários estudos internacionais sobre as SMD pediátricas.

<i>Grupo de estudo</i>	<i>Período de estudo</i>	<i>Nº casos</i>
Belarússia (SAVVA e ALEINIKOVA 2003)	1989 - 2000	46
Polónia (WÖJCILK e USSOWICZ 2003)	1989 – 2002	87
<i>The Turkish National Pediatric MDS Study Group</i> (2003)	1979 – 1999	228
Grupo Francês (GROUP FRANÇAIS 1997)	1987 – 1994	44
EWOG-MDS (STARY 2003)	1998 – 2003	316
Reino Unido (PASSMORE et al. 2003)	1990 – 1999	135
China / Hong Kong (CHAN et al. 2003)	1993 – 2003	24
Itália / Alemanha (CREUTZIG et al. 1987)	1976 – 1985	21
CCG – EUA (WOODS et al. 2002)	1989 – 1995	74
Grécia (POLYCHRONOPOULOU 2003)	1988 – 2002	32
Japão (MANABE e NAKAHATA 2003)	1990 – 1998	171
EUA / Canadá (LUNA-FINEMAN 1999)	1975 – 1995	161
GCB-SMD-PED <i>Dados deste estudo</i>	1983 – 2003	93

5.1 CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS E LABORATORIAIS

As SMD e a LMMJ (doença mieloproliferativa) formam um grupo heterogêneo de desordens clonais da hematopoiese, cujas manifestações clínicas incluem falência medular, síndromes anêmicas, plaquetopênicas e neutropênicas, anormalidades morfológicas (displasia) do sangue periférico e das células da medula óssea e, na maioria das vezes, evoluem para leucemia aguda.

Na Tabela 17 destacamos alguns dados encontrados na literatura que se correlacionam com os dados obtidos em nosso estudo. Observamos que quando analisamos as SMD separadas da LMMJ, as séries tendem a apresentar maior citopenia nos casos de SMD, pois nesse grupo encontramos as AR, AREB, AREB-t (nestas, o sangue periférico mostra citopenia mais intensa, pois não são patologias mieloproliferativas). Já no grupo da LMMJ, há tendência à leucocitose e níveis um pouco mais altos de hemoglobina e plaquetas devido à atividade da doença mieloproliferativa. Na LMMJ encontra-se a proliferação em todos os setores mieloblásticos, e isso implica no aumento da contagem de células no sangue periférico. No entanto, quando as SMD+LMMJ (valores globais) foram analisadas em conjunto, notamos uma tendência para valores mais intermediários em todas as séries. Por isso, destacamos a importância de se considerar esses dados sempre em separado.

Tabela 17 - Dados encontrados no sangue periférico dos pacientes com SMD / LMMJ ao diagnóstico - do estudo atual correlacionado com a literatura.

<i>Grupo analisado</i>	<i>Subtipo</i>	<i>Hb (g/dl)</i>	<i>Ht (%)</i>	<i>VCM (fl)</i>	<i>Leucócitos (cel/mm³)</i>	<i>Blastos (%)</i>	<i>Plaquetas (cel/mm³)</i>
Grécia (POLYCHRONOPO ULOU 2003)	SMD*	9,3	28,7	91	5.000	0	63.000
	LMMJ	9,2	28,4	84	17.900	5	80.000
<i>The Turkish National Pediatric MDS Study Group (2003)</i>	SMD +	6	----	88	6.700	----	103.000
CCG - EUA (WOODS et al. 2002)	SMD*	----	----	----	6.900	----	----
	LMMJ	----	----	----	25.900	----	----
Itália / Alemanha (CREUTZIG et al. 1987)	SMD +	7,9	----	----	8.220	6,9	58.400
EUA / Canadá (LUNA-FINEMAN 1999)	SMD*	6	----	----	3.000	----	44.000
	LMMJ	9	----	----	32.000	----	39.000
GCB-SMD-PED Dados deste estudo	SMD*	7,8	23,8	83	9.274	3,7	84.486
	LMMJ	8,7	26,6	67	53.092	6	116.807
	SMD +	7,9	24,3	81,6	17.265	7,2	95.087

Obs.: SMD* = outros subtipos de SMD, excluindo LMMJ, SMD+ = resultado global (SMD+LMMJ)

Quando correlacionamos os dados agrupados de SMD e LMMJ do nosso estudo e os comparamos com os grupos da Turquia (2003) e de CREUTZIG et al. (1987), encontramos o seguinte: hemoglobina de 7,9 g/dl, 6 g/dl e 7,9 g/dl para os leucócitos de 17.265 cel/mm^3 , 6.700 cel/mm^3 e 8.220 cel/mm^3 e para as plaquetas de 95.087 cel/mm^3 , 103.000 cel/mm^3 e 58.400 cel/mm^3 , respectivamente. Quanto ao número de blastos, encontramos 7,2% no nosso estudo contra 6,9% no estudo de CREUTZIG et al. (1987).

Quando analisamos separadamente as SMD e a LMMJ, em nosso estudo encontramos o seguinte: a) grupo com SMD: hemoglobina no valor de 7,8 g/dl e hematócrito de 23,8%, e b) no grupo com LMMJ esses valores foram de 8,7 g/dl e 26,6%, respectivamente. O mesmo ocorreu com os grupos de estudo dos EUA/Canadá descrito por LUNA-FINEMAN et al. (1999), que encontraram hemoglobina de 6 g/dl para as SMD e 9 g/dl para a LMMJ. Essa diferença não foi observada no estudo grego (POLYCHRONOPOULOU 2003), onde os valores para as SMD e a LMMJ são idênticos: 9,3g/dl para as SMD e 9,2g/dl para a LMMJ. Contudo, quando analisamos a leucometria desses mesmos grupos, observamos as seguintes diferenças significativas: a) para as SMD: no grupo grego, $5.000 \text{ leucócitos/mm}^3$; no grupo dos EUA/Canadá, $3.000 \text{ leucócitos/mm}^3$; no CCG-EUA, $6.900 \text{ leucócitos/mm}^3$; em nosso grupo, $9.272 \text{ leucócitos/mm}^3$; b) para LMMJ: no grupo grego, $17.900 \text{ leucócitos/mm}^3$; no grupo dos EUA/Canadá, $32.000 \text{ leucócitos/mm}^3$; no CCG-EUA, $25.900 \text{ leucócitos/mm}^3$; em nosso grupo, $25.900 \text{ leucócitos/mm}^3$ (Tabela 17).

KARDOS et al. (2003), em uma análise das AR de forma isolada em 67 casos pediátricos, observaram que a média de hemoglobina foi de 9,5g/dl (mínimo de 3,5 e máximo de 14,5g/dl), o número de leucócitos em média foi de 3.600 cel/mm^3 (mínimo de 500 e máximo de 13.000 cel/mm^3) e a média de plaquetas foi de 65.000 cel/mm^3 (variando de 0 a 450.000 cel/mm^3). Nessa mesma análise, os autores encontraram 43% dos pacientes com medula óssea hipocelular. LORAND-METZE (2003) em relato de 48 pacientes pediátrico do GCB-SMD-PED com biopsia óssea, encontrou 25% dos casos com medula óssea hipocelular. Em nosso estudo especulamos que os valores mais altos se devem ao fato de a população estudada de pacientes com SMD ser constituída de aproximadamente 60% de portadores de AREB. Na maioria dos estudos analisados há maior porcentagem de AR (Tabela 18).

Questionamos também se essa porcentagem mais alta de AREB em nossa população deve-se ao fato de o GCB-SMD-PED ser referência nacional para diagnóstico das SMD. Esses casos apresentam blastos e atípias, o que chama a atenção dos colegas para o diagnóstico de SMD. Os casos de AR podem estar sendo subestimados, enquanto aqueles de LMMJ podem estar sendo confundidos com LMC. Em última análise pode, de fato, estar havendo uma diferença epidemiológica em relação aos outros países.

Tabela18 - Classificação do grupo FAB nos vários estudos internacionais de SMD pediátricas.

<i>Grupo de estudo</i>	<i>Classificação FAB (%)</i>				<i>Inclassificados pela FAB* (%)</i>
	<i>AR</i>	<i>AREB</i>	<i>AREB-t</i>	<i>LMMJ</i>	
Belarrussia (SAVVA e ALEINIKOVA 2003)	28,2	17,3	15,2	39	---
EUA (WOODS et al. 2002)	2,7	44,5	35,1	17,5	---
China/Hong Kong (CHAN et al. 2003)	20,8	8,3	20,8	45,8	4,1 (ARSA)
EWOG (STARY 2003)	36	17	13	34	---
Grécia (POLYCHRONOPOULOU 2003)	59,3	6,2	18,7	15,6	8
Japão (MANABE e NAKAHATA 2003)	21	11,6	16,9	8,7	41,5
EUA /Canadá (LUNA-FINEMAN 1999)	6,8	16,7	7,4	37,2	31,6
<i>Groupe Français</i> (1997)	11,3	25	11,3	13,6	38,6
<i>The Turkish National Pediatric MDS Study Group</i> (2003)	22,8	28,9	13,5	32,5	2,1
Reino -Unido (PASSMORE et al. 2003)	26,6	14	9,6	49,6	---
Itália / Alemanha (CREUTZIG et al. 1987)	---	19	76,1	4,7	---
Polônia (WÖJCILK e USSOWICZ 2003)	17,2	32,1	24,1	22,9	3,4
GCB-SMD-PED – Dados deste estudo	8,6	56,9	4,3	15	15

(*) Incl. FAB = pacientes inclassificáveis, sem possibilidade de se aplicar a classificação do grupo FAB.

Em relação aos números de blastos no sangue periférico encontramos, no grupo grego, a porcentagem mais alta de blastos nas LMMJ, em média 5% de blastos no sangue periférico contra 0% nas SMD. Em nosso estudo encontramos, em média, 6% de blastos no sangue periférico nos casos de LMMJ e 3,7% nos casos de SMD.

5.2 ALTERAÇÕES CONSTITUCIONAIS

GARDNER e HAAS (1992) e HASLE (1994) relataram a presença de 20% a 30% de pacientes com alterações constitucionais nos casos diagnosticados como SMD.

BADER-MEUNIER et al. (1996) mostraram os casos de SMD associados a anormalidades constitucionais. Nesse estudo, a doença hematológica surgiu ao redor dos dois primeiros anos de vida e apresentaram 13% de leucemização. Eles relataram ainda uma heterogeneidade notável, incluindo doenças bem características, como síndrome de Down, doença de Schwachman, neurofibromatose, síndrome de Dubowitz ou citopatias mitocondriais que, sabidamente, são fatores que predisõem à SMD, bem como outras anormalidades mal definidas, como anormalidades de facie e retardo mental. A associação entre SMD e características dismórficas pode estar relacionada a defeitos embriogênicos.

Em relação às anormalidades constitucionais em pacientes portadores de SMD, o *Group Français de Cytogénétique Hématologique* (1997) afirmou que são casos genéticos heterogêneos, pouco documentados na literatura, não sendo, portanto, totalmente incluídos nas análises. Desconhece-se a frequência da SMD em cada doença genética, e o prognóstico para SMD associada às alterações constitucionais ainda não foi determinado.

As principais alterações constitucionais encontradas nos grupos estudados estão demonstradas na tabela 19.

Tabela 19 - Alterações constitucionais em SMDs pediátricas dos vários estudos internacionais.

<i>Grupo</i>	<i>Alt. const. (%)</i>	<i>Tipo de alteração</i>
Belarússia (SAVVA e ALEINIKOVA 2003)	39,8	Neurofibromatose tipo I, S. Kabuky, malformação osteoarticular, malformação cardiovascular e S. Down
China/Hong Kong (CHAN et al. 2003)	12,5	S. Down
Grécia (POLYCHRONOPOULOU 2003)	53,1	Deficiências imunológicas, déficit hormonal de crescimento, S. velocardiofacial, Dç. Naxos, S. Lowe, fibrose cística, linfedema cong., S. Dandy-Walker, neurofibromatose tipo I e anormalidades complexas
Japão (MANABE e NAKAHATA 2003)	47,5	An. Fanconi, neurofibromatose tipo I, S. Pearson e S. Down
<i>The Turkish National Pediatric MDS Study Group</i> (2003)	9,6	Neurofibromatose tipo I, An. Fanconi, S. Griscelli, ataxia telangiectasia, S. Bloon, S. Seckel, S. Rothmund-Thomson e S. Down.
Reino Unido (PASSMORE et al. 2003)	27	Anomalias complexas, S. CINCA, deficiência fator XI, asma, diabetes, cardiopatias complexas, neurofibromatose tipo I, trissomia 8, t(4:5)(q25,q33) constitucional, leucodistrofia, cisto tireoglossa e imunodeficiências congênitas (excluídos os portadores de S. Down)
<i>Groupe Français</i> (1997)	34	Dimorfismos, S. Pearson, S. Shwachman, atl. mitocondriais, SMD familiar, an. Fanconi, deleção do cromossomo 11q, 21q e adição 21.
EUA/Canadá (LUNA-FINEMAN 1999)	11	Neurofibromatose tipo I, SMD familiar, an. Fanconi, S. Kostman e S. Down.
Itália/ Alemanha (CREUTZIG et al. 1987)	19	Retardo mental e déficit pondo estatural
GCB-SMD-PED Dados deste estudo	16,1	Neurofibromatose tipo I, diabetes tipo I, anomalias congênitas complexas e Síndrome de Down

SAVVA e ALEINIKOVA (Belarússia 2003) encontraram alterações constitucionais somáticas em 39,8% dos casos com diagnóstico de SMD, como neurofibromatose tipo I, síndrome de Kabuky e malformações no sistema osteomuscular e cardiovascular; um dos 46 casos apresentava síndrome de Down.

CHAN (2003) (China/Hong Kong) encontrou três casos de síndrome de Down em seu grupo de 24 pacientes.

O grupo grego apresentou 55,5% de anomalias constitucionais no grupo com SMD e 40% no grupo com LMMJ, onde encontraram deficiência do hormônio de crescimento, deficiência de CD8 (imunodeficiência), síndrome velocardiofacial, doença de Naxos, síndrome de Lowe, fibrose cística, linfedema congênito, imunodeficiência severa, síndrome de Dandy-Walker, anormalidades complexas e neurofibromatose tipo I.

MANABE e NAKAHATA (Japão, 2003) relataram 47,5% de alterações constitucionais, como anemia de Fanconi, neurofibromatose tipo I e síndrome de Pearson; 18 dos 171 casos apresentavam síndrome de Down.

O grupo da Turquia relatou 9,6% de alterações constitucionais, entre elas a neurofibromatose, anemia de Fanconi, síndrome de Griscelli, ataxia telangiectasia, síndrome de Bloom, síndrome de Seckel e síndrome de Rothmund-Thomson. O grupo encontrou ainda seis casos de síndrome de Down entre os 228 com SMD.

Em resposta ao nosso questionamento feito via e-mail (2004), o Dr. Murat Tuncer disse que essa baixa incidência no grupo turco deve-se ao fato de os pediatras turcos conhecerem pouco sobre as SMD (TUNCER 2004). Assim, alguns pacientes com anormalidades constitucionais não são caracterizados como portadores de SMD e podem ser registrados como, por exemplo, síndrome de Down com anemia ou síndromes desconhecidas.

PASSMORE et al. (Reino Unido, 2003) encontrou 27% de alterações constitucionais em seu grupo de 135 pacientes, do qual foram excluídos os portadores de síndrome de Down. A investigadora encontrou anormalidades complexas, como síndrome CINCA, deficiência de fator XI, asma, diabetes, cardiopatias complexas, neurofibromatose tipo I, trissomia do 8 (constitucional), t(4;5) (q25;q33) constitucional, leucodistrofia, cisto tireoglosso e imunodeficiências congênitas.

O grupo francês encontrou 34% de anormalidades constitucionais, entre elas o dimorfismo, síndrome de Person, síndrome de Shwachman, alterações mitocondriais, SMD familiar, anemia de Fanconi, deleção do cromossomo 11q,

deleção do cromossomo 21q e adição do cromossomo 21. Excluíram-se os pacientes portadores de síndrome de Down.

LUNA-FINEMAN et al. (EUA/Canadá, 1999) descreveu 15% de anormalidades constitucionais e dez casos de síndrome de Down para os casos de SMD, e 5% de alterações para a LMMJ, onde encontrou neurofibromatose tipo I, SMD familiar, anemia de Fanconi e síndrome de Kostmann.

Ao estudar crianças da Alemanha e Itália, CREUTZG et al. (1987) encontrou 19% de alteração constitucional, entre elas retardo mental e déficit pondo estatural.

Em nosso estudo encontramos 16,1% de alterações constitucionais, sendo sete casos de síndrome de Down entre os 93 pacientes com SMD. Outras alterações encontradas incluem neurofibromatose tipo I, diabetes melitus tipo I e anormalidades complexas.

A baixa taxa de anormalidades constitucionais apresentada em nosso estudo talvez seja explicada pela falta de diagnóstico síndrômico e pouco conhecimento dessas alterações.

5.2^A SÍNDROME DE DOWN E SMD

Entre as alterações constitucionais a síndrome de Down é a mais observada e daremos um maior destaque a ela.

SMITH e WOODS (2002) afirmam que crianças com síndrome de Down têm alta probabilidade de desenvolver SMD e LMA. Basear-se no exame morfológico é extremamente difícil e desnecessário para diferenciação entre SMD e LMA em crianças com síndrome de Down. Por isso, geralmente essas entidades são consideradas em conjunto.

HASLE et al. (2000a) relataram que indivíduos com síndrome de Down têm o risco de desenvolver leucose aguda em seus primeiros cinco anos de vida, aumentado em mais de 50 vezes, com predomínio de leucemia mielóide ao redor de 50%. Entretanto, os investigadores afirmam que é difícil distinguir entre LMA e doença mieloproliferativa quando estas ocorrem em recém-nascidos com síndrome de Down.

Aproximadamente 10% dos recém-nascidos com síndrome de Down desenvolvem uma forma de leucemia megacarioblástica que regride

espontaneamente durante os primeiros meses de vida, porém essa “leucemia transitória” pode ser fatal, quando não regride. Aproximadamente 25% dos pacientes são recorrentes e desenvolvem leucemia megacarioblástica aguda nos primeiros quatro anos de vida, e se esta não for tratada, torna-se fatal (ZIPURSKY et al. 1997).

Uma vez que as SMD e LMA em pacientes portadores de síndrome de Down não possuem nenhuma diferença biológica entre si, além de apresentarem também o mesmo prognóstico e resposta terapêutica as duas desordens devem ser analisadas em conjunto (HASLE et al. 2003a).

LANGE et al. (1998) demonstraram uma grande diferença na resposta terapêutica nos pacientes portadores de síndrome de Down ao analisarem os protocolos *Children's Cancer Group Study 2861 e 2891*. Os investigadores afirmam que neutraliza-se o pior prognóstico das leucemias megacarioblásticas nos pacientes portadores de síndrome de Down tratados com protocolos que utilizam terapias indutórias convencionais, sem administração de tratamentos com altas doses de drogas quimioterápicas, o que eleva a alta taxa de mortalidade quando utilizadas.

GAMIS et al. (2003) confirmaram esses dados e ainda acrescentaram que a sobrevida livre de eventos para pacientes portadores de síndrome de Down e SMD/LMA depende da idade. A sobrevida livre de eventos em seis anos é de 86% para crianças com idade entre 0 a 2 anos, de 70% para crianças entre 2 e 4 anos e de 28% para as crianças acima de quatro anos. Analisando os dados do *Children's Cancer Group Study 2891*, o sucesso no tratamento de pacientes portadores de síndrome de Down é melhor, pois foi possível observar uma resposta melhor ao tratamento e na sobrevida livre de eventos (remissão completa em 91% dos pacientes com síndrome de Down *versus* 75% nos pacientes sem síndrome de Down; sobrevida livre de eventos de 77% em oito anos para os portadores de síndrome de Down *versus* 21% para os pacientes sem síndrome de Down).

Após analisarmos esses estudos podemos concluir que é possível melhorar o tratamento oferecido para os pacientes com síndrome de Down, e podemos inferir que não foram utilizados protocolos específicos para os portadores dessa síndrome na nossa amostra.

5.3 TRANSFORMAÇÃO LEUCÊMICA

SMITH e WOODS (2002) relataram que, por um longo período, as células-troncos pluripotentes alternam-se entre normalidade e hematopoiese ineficaz, entretanto sofrem agressões e danos e adquirem alguns defeitos (anormalidade do cariótipo, mutação no gene *ras*, alteração no gene *FHIT*, mutação na *WT1* e anormalidades do *p53*). A somatória de exposições tóxicas e/ou as consequências da instabilidade genética sofrida por esse clone anormal de células pode resultar em transformação leucêmica.

LINNARTZ et al. (2004) afirmaram que defeitos mitocondriais têm sido associados ao câncer humano primário, como por exemplo, mutações nucleares hereditárias, mutação do DNA mitocondrial (deleções, mutação no ponto terminal de quebra da cadeia, alteração da sequência), rearranjos do DNA mitocondrial e citopatia mitocondrial congênita. A combinação desses múltiplos fatores nas células pluripotentes hematológicas afetam a linhagem mielóide e leva à transformação em leucemia aguda, que é o último dos vários estágios sofridos pelas células no processo evolutivo para as SMD.

O grupo grego encontrou 51% de transformação para LMA na AR, AREB e AREB-t, e 60% dos casos com LMMJ evoluíram para LMA.

O grupo polonês (2003) descreveu uma incidência de 45% de transformação leucêmica, sendo que 34 dos 40 casos evoluíram para LMA e seis casos evoluíram para LLA.

O Grupo da Turquia (*The Turkish National Pediatric MDS Study Group*) (2003) descreveu 25% dos casos com transformação leucêmica; dos 228 casos analisados, 53 casos evoluíram para LMA e cinco casos para LLA.

De 161 casos estudados, LUNA-FINEMAN et al. (EUA/Canadá), em 1999, relatou 38% de transformação leucêmica para SMD e 10% para LMMJ dos 43 casos de LMA e um de LLA.

CREUTZIG et al. (Itália/Alemanha), em 1987, analisando seus 24 casos de SMD encontrou 19% de transformação leucêmica.

Dos 93 casos analisados em nosso estudo, encontramos 36,5% de transformação leucêmica, sendo 28 casos para LMA e seis para LLA. Em nossa

casuística ocorreu uma porcentagem maior de pacientes que sofreram transformação para LLA.

SATO et al. (2004) publicaram recentemente um relato de caso da *Kyorin University School of Medicine*, Tóquio, Japão, em que discutem a evolução clonal ocorrida nas SMD, sugerem que ocorre diferenciação nas duas linhagens hematopoiéticas, tanto na série mielóide quanto na série linfóide, e em revisão da literatura observaram que muitos casos houve transformação em leucose aguda bifenotípica. Concluem dizendo que essa diferenciação entre mielóide e linfóide pode ocorrer na célula-tronco pluripotente, porém ainda são necessários esclarecimentos sobre o mecanismo de transformação.

5.4 CLASSIFICAÇÕES

Crítérios de estratificação são essenciais para melhor compreender a doença e determinar o diagnóstico. Com isso, é possível definir prognóstico, avaliar resposta e determinar o tratamento, além de contribuir para que se possa comparar de forma mais satisfatória os diferentes estudos e oferecer um tratamento adequado aos pacientes com SMD.

Neste estudo classificamos e distribuímos os casos de acordo com as quatro classificações utilizadas internacionalmente: primeiramente, a classificação do grupo FAB, que é a mais utilizada mundialmente para pacientes adultos. A seguir, vem a classificação francesa, que é derivada da anterior e descrita na literatura para pacientes pediátricos, e inclui as SMD secundárias e as alterações constitucionais. Avaliamos nossos pacientes também pela classificação da OMS, descrita em 2001, utilizada também para pacientes adultos. Essa classificação, através da reformulação da classificação do grupo FAB, introduz novos subgrupos que, além das alterações morfológicas do sangue, acrescentam alterações citogenéticas em sua classificação. E por último a classificação pediátrica recentemente definida por HASLE et al. (2003). Nessa classificação surgem novos grupos para análise em separado dos pacientes portadores de síndrome de Down e dos pacientes portadores de LMMC/ LMMJ, que são doenças mieloproliferativas.

VERHOEF et al. (1995) apontaram algumas limitações e dúvidas para a classificação do grupo FAB, entre elas, limitações técnicas, como erro na coleta do material, diluição ao aspirar a medula óssea, destruição da arquitetura medular, limitações morfológicas, como diferenciação de blastos tipo I ou tipo II, e displasia promielocítica (como diferenciá-las de mieloblastos?). Eles ainda levantaram outros pontos de controvérsia: AREB-t é um quadro de SMD “de novo” ou leucose aguda? As leucemias mielomonocíticas são SMD ou doença mieloproliferativa? SMD com fibrose é a transição entre SMD e doença mieloproliferativa?

GERMING et al. (2000) também questionaram alguns pontos controversos na classificação do grupo FAB: a LMMJ deve ser classificada como SMD ou DMP? Como distinguir a AREB-t da LMA? Como considerar as displasias trilineagem? E os bastões de Auer no prognóstico? Questionam também a heterogeneidade das anemias sideroblásticas e os critérios mínimos utilizados para se classificar como AR. Como classificar os casos de SMD inclassificáveis? E as SMD hipocelulares, com mielofibrose e secundárias?

Em nossa amostra, ao analisarmos os subtipos de SMD conforme a classificação do grupo FAB, vimos o predomínio do subtipo AREB com 56,9% dos casos; na literatura esse subtipo varia de 6,2%, nos casos do grupo grego, a 44,5% no grupo dos EUA. Em nossa amostra encontramos 15% dos casos inclassificáveis pelo grupo FAB, enquanto na literatura esse subtipo aparece com uma variação muito grande dependendo do grupo de estudo analisado, sendo de 2,1% na casuística turca a 41,5% na japonesa. Em nosso estudo isso pode ser justificado pelo fato de o GCB-SMD-PED ser referência no Brasil, sendo-nos enviado os casos mais graves ou de difícil diagnóstico (Tabela 18). Além do mais, muitos casos de LMMJ podem estar incluídos nas análises de LMC e deixadas de serem enviadas para o GCB-SMD-PED.

Em 1996, BADER-MEUNIER et al. propuseram uma nova classificação pediátrica para as SMD, utilizando o grupo FAB como base e introduzindo o conceito de SMD secundária, bem como o de SMD associadas às alterações constitucionais.

Em nosso estudo, esses dois subtipos, observando que o subtipo composta dos casos com alterações constitucionais foi basicamente composto por pacientes com síndrome de Down e apresentaram pior prognóstico (0% em 60 meses).

De acordo com a classificação francesa, em análise multivariada para risco de óbito, as SMD secundárias apresentaram o risco 5,26 vezes maior de óbito que a AR. Sendo o único subtipo que mostrou-se estatisticamente significativo para o risco de óbito, na análise das 4 classificações estudadas, mostrando-se uma classificação de relevância quando se analisa este dado.

E ainda é a única classificação a se preocupar em analisar tanto os casos de SMD “*de novo*” quanto as secundárias, e dando um valor importante para os casos com alterações constitucionais associados à SMD, os quais atualmente estão sendo amplamente discutido e incluídos como subgrupos em classificações mais recentes.

GREENBERG et al. (2000) discutiram sobre a classificação da OMS. Primeiro, a questão da exclusão da AREB-t e a inclusão desses pacientes no grupo das LMA, levando em conta, simplesmente, o número de blastos na medula óssea. E apontaram as várias diferenças que existem entre LMA e AREB-t: displasia morfológica, comportamento biológico, agressividade das LMA, citogenética, resposta à quimioterapia e resistência a multi drogas. Quanto aos subtipos AR e ARSA, os autores discutiram que a displasia isolada da série eritróide é insuficiente para defini-las. Para definir as SMD é necessário no mínimo duas séries com displasia, melhorando as condições para se fazer o diagnóstico diferencial com as anemias sideroblásticas.

Embora muitos pacientes com displasia de multilinhagem tenham pior prognóstico que aqueles com menor displasia, ainda não está claro o valor prognóstico desta variável. Assim, GREENBERG et al. (2000) discutem a validade de se criar mais um subtipo, chamando-o de citopenia refratária com displasias de multilinhagem (CRDM).

A classificação da OMS propõe outra categoria, a de SMD inclassificáveis, mas sem defini-las com clareza, contrastando com a classificação do grupo FAB que permitia subclassificar com relativa consistência, fornecendo definições utilizadas mundialmente. A proposta de separação em dois grupos de AREB foi bem aceita,

pois já se percebeu a diferença de prognóstico entre os casos com mais de 10% de blastos e menos de 10% de blastos, estes com melhor prognóstico.

A síndrome do 5q-, como um subtipo, também foi bem aceita uma vez que os dados na literatura mostram que esse subtipo possui valor prognóstico independente. Entretanto, várias outras alterações citogenéticas também apresentam valor prognóstico, mas não foram consideradas relevantes o suficiente para gerar novo subgrupo.

Com referência ao subgrupo de LMMJ, que foi excluído das SMD e incluídos nas SMD/DMP, GREENBERG et al. (2000) comentam que existe um grupo de pacientes com LMMJ que no início não tem comportamento proliferativo, mas com a evolução isso acaba acontecendo e, dessa forma, inicialmente esse subgrupo pode ser classificado de forma errada. Os autores concordam com a exclusão dos casos que apresentam anormalidades citogenéticas, como t(8;21), inv(16) e t(15;17), mesmo com contagem baixa de blastos e de incluí-los como um subtipo de LMA.

Em nosso estudo, notamos que quando distribuímos os 93 casos nessa classificação, não houve diferença significativa em relação à probabilidade de sobrevida acumulada em 60 meses para AREB1 (30,4%) e AREB2 (27,8%). Em relação às outras classificações, também não houve diferenças significativas; para a AREB, segundo a classificação do grupo FAB, foi de 29,6% em 60 meses.

Para o subtipo CRMD, de acordo com a classificação da OMS, a probabilidade de sobrevida acumulada em 60 meses foi de 50%. Também não houve diferença significativa entre a CR (42,9%), pela classificação pediátrica, e a AR (50%), pela classificação do grupo FAB.

Analisando os subtipos da classificação OMS, em nosso estudo não houve nenhum subtipo com valor prognóstico significativo quando analisamos a univariada de risco de óbito (Tabela 14).

HASLE et al. (2003a) comentou que houve necessidade de se criar uma nova proposta de classificação, baseada na classificação OMS, para esclarecer alguns pontos ainda obscuros nas SMD pediátricas, como os casos de ARSA em crianças, alterações cromossômicas como a 5q-, casos inclassificáveis, síndrome de Down, esclarecimento da porcentagem de blastos para diferenciar entre LMA e SMD e

melhor caracterização das CRMD para se tentar uniformizar o diagnóstico e determinar o tratamento, melhorando o prognóstico.

GASSAS et al. (2003), consideram de extrema necessidade a definição de uma classificação pediátrica, porém fazem críticas à proposta de HASLE et al. (2003). Primeiramente, estranham a inclusão de LMMJ como doença mieloproliferativa em virtude de seu caráter agressivo. Comentam também sobre a inclusão de casos *borderline* no grupo das SMD, como doença mieloproliferativa transitória e LMA em pacientes portadores de síndrome de Down. Aham que seria necessário incluir outras doenças mieloproliferativas em crianças já que classificaram as SMD e DMP. Os autores consideram que essa classificação ainda está confusa.

Ao analisarmos nossos dados com base nessa classificação, notamos que não houve valor de significância para os subtipos da classificação pediátrica com relação ao risco de óbito. Os resultados da distribuição dos 93 pacientes nessa classificação não mostraram diferença estatística ($p=0,5360$) e encontrou-se uma probabilidade de sobrevida acumulada em 60 meses de 42,9% para o subtipo CR, 50% para CRMD (classificação da OMS) e 50% para AR (classificação do grupo FAB), mostrando que a sobrevida independe da classificação utilizada.

Já discutimos as SMD associadas à síndrome de Down, em que encontramos 0% de sobrevida acumulada em 60 meses, divergindo da literatura, e concluímos que isso está relacionado ao tratamento intensivo utilizado para esses pacientes.

5.5 MODIFICAÇÕES DE SUBTIPOS DE ACORDO COM AS DIFERENTES CLASSIFICAÇÕES

Ocorreram algumas alterações de diagnóstico, segundo as diversas classificações, decorrentes de alguns critérios de avaliação do sangue periférico ao diagnóstico (citopenia em duas ou três linhagens), do mielograma inicial (contagem de blastos entre 20% e 30% e displasia multilinhagem), inclusão de leucemia mielóide em síndrome de Down e um grupo composto somente por portadores de alterações constitucionais.

Tendo como base a classificação do grupo FAB, todas as AR são definidas como CR na classificação pediátrica. Já para AR (FAB) em relação à classificação da

OMS 2001, seis casos de AR (FAB) foram definidos com CRDM, pois apresentavam citopenia em duas ou três séries hematopoiéticas em sangue periférico, e dois casos permaneceram como subtipo AR, pois apresentavam somente anemia. Na classificação francesa, que tem como base a classificação do grupo FAB, só houve uma alteração de subtipo, pois o paciente apresentava uma alteração constitucional (diabetes melitus tipo I).

Em relação à AREB (FAB), houve algumas mudanças para com a classificações pediátrica e francesa em cinco casos, pois todos apresentavam alteração constitucional (síndrome de Down, síndrome genética a esclarecer e algumas alterações constitucionais em cariótipo). Em relação à classificação da OMS 2001, a diferença ficou por conta da subdivisão em dois grupos, AREB-1 e AREB-2, dependendo do número de blastos na medula óssea.

Em relação à AREB-t (FAB), houve uma alteração no subtipo considerando-se as classificações francesa e pediátrica por causa de um paciente portador de síndrome de Down. Em relação à classificação da OMS 2001, esse subgrupo desaparece, pois para esse grupo define-se como leucose aguda acima de 20% de blastos em medula óssea.

Para a LMMJ (FAB) também houve uma alteração de subtipo pela classificação francesa, pois o paciente era portador de neurofibromatose tipo I.

Pela classificação do grupo FAB, 13 casos foram excluídos da análise. Encontramos 6 casos de SMD secundárias, não previstos na classificação do grupo FAB, embora alguns autores classificam-nas de acordo com esse grupo, independentemente de serem SMD “de novo” ou secundárias. Somente a classificação francesa prevê esse subtipo e o inclui em sua classificação geral. Para outros 6 casos não foi possível definir o subtipo, pois apresentavam, além da reticulopenia e displasia eritróide, outras citopenias, displasias, celularidade em medula óssea e presença de fibrose medular. No entanto, a classificação da OMS 2001 define como SMD inclassificável quando há ocorrência de citopenia, com raros blastos e displasia de uma série hematopoiética. E o décimo terceiro é não ser classificado pelo grupo FAB, nem pelo grupo francês, foi devido à não possuir anemia, apresentava-se com plaquetopenia, leucopenia e displasia na série mielóide, sendo classificada pela OMS como CRMD e como CR pela classificação pediátrica.

Os casos de SMD inclassificáveis (OMS) também não foram classificados pelas classificações pediátrica e francesa, porém um dos casos encaixou-se nas classificações pediátrica e francesa, por ser portador de síndrome de Down.

5.6 ANÁLISE DE SOBREVIDA E AS DIFERENTES CLASSIFICAÇÕES ESTUDADAS

Ao analisarmos a sobrevida (Tabela 20) encontramos melhor resultado em pacientes submetidos a transplante de medula óssea, no grupo da Polônia, que apresentaram sobrevida de 48%. A maioria, porém, varia de 48,2% em quatro anos (Japão) para 20% em três a quatro anos (Itália/Alemanha). Entretanto, existem pontos distintos de análise utilizados para os grupos, que utilizam média de sobrevida e probabilidade de sobrevida acumulada em anos. Nossa casuística está dentro dessa faixa de variação, que é de 26,5% em cinco anos. Podemos atribuir essa taxa inferior de sobrevida à baixa incidência de SMD pediátricas, pois uma vez que ainda não há definição sobre uma classificação pediátrica, ainda utilizamos classificações para adultos. Além disso, faz-se necessário instituir esquemas terapêuticos cooperativos.

Destacamos ainda que a sobrevida descrita em nosso estudo em relação aos pacientes portadores de síndrome de Down, com sobrevida de 0% em 60 meses quando analisados pela classificação pediátrica, diverge da literatura. Acreditamos que isso tenha ocorrido devido ao tipo de tratamento oferecido, em que se utilizaram protocolos para LMA inespecíficos para portadores de síndrome de Down, o que gerou maior toxicidade. Atualmente, oferecem-se protocolos especiais para esses pacientes, como aqueles propostos pelo CCG e pelo BFM para a LMA, reduzindo doses, omitindo drogas e intensificando a dose de citarabina (agente antimetabólico).

Ao analisarmos as curvas de probabilidade de sobrevida acumulada dos nossos pacientes distribuídos nas quatro classificações utilizadas encontramos o seguinte: para a classificação francesa, pior sobrevida para o subtipo de SMD associado às alterações constitucionais e SMD secundárias, com 0% de sobrevida em 60 meses. Para a classificação pediátrica, as SMD associadas à síndrome de Down também mostraram pior sobrevida, com 0% em 60 meses e 20,8% em 24 meses. Os subtipos de SMD associados às alterações constitucionais (francesa) e SMD com

síndrome de Down são constituídos praticamente pelos mesmos pacientes, pois nossa amostra de alterações constitucionais compõe-se de 46,7% de síndrome de Down.

KARDOS et al. (2003) relataram 48% de sobrevida livre de eventos em 72 meses no grupo de 66 pacientes analisados em seu estudos sobre AR (classificação do grupo FAB), que pode ser comparada aos nossos resultados, com 50% de probabilidade de sobrevida acumulada em 60 meses em nosso grupo de AR (FAB) composto de oito pacientes. Contudo, BADER-MEUNIER, em sua análise de 2002, encontrou 38% de sobrevida em 36 meses para o mesmo subtipo de AR.

Tabela 20 - Sobrevida dos vários estudos internacionais nas SMD pediátricas.

<i>Grupo de estudo</i>	<i>Sobrevida</i>
Belarússia (SAVVA e ALEINIKOVA 2003) 1989-2000	69,6% em menos de 2 anos
The Turkish National Pediatric MDS Study Group (2003) 1979- 2003	29,4%
China/Hong Kong (CHAN et al. 2003) 1993-2003	>3 anos (80% AR, 0% AREB/ AREB-t, <10% LMMJ).
Reino Unido (PASSMORE et al. 2003) 1990-1999	LMMJ 40%, SMD 50% em 5 anos
Grécia (POLYCHRONOPOULOU 2003) 1988-2002	SMD 3,27 anos LMMJ 1,32 ano
CCG – Estados Unidos (WOODS et al. 2002) 1989-1995	SMD 29% $\pm$ 12 em 6 anos LMMJ 31% $\pm$ 26 em 6 anos
Japão (MANABE e NAKAHATA 2003) 1990-1998	48,2 $\pm$ 3,1% em 4 anos
Groupe Français (1997) 1987-1994	38% em 5 anos
Polónia (WÖJCILK e USSOWICZ 2003) 1989-2002	C/ TAMO 48%, S/ TAMO 29%.
EUA/ Canadá (LUNA-FINEMAN 1999) 1975-1995	SMD 6,3 anos LMMJ 4,4 anos
Itália/ Alemanha (CREUTZIG et al. 1987) 1976-1985	1,6 anos, 20% entre 3 –5 anos
GCB-SMD-PED Dados deste estudo 1983-2003	26,5% em 5 anos

Em estudo realizado na Grã Bretanha entre 1990-1999, WEBB et al. (2002) relataram que a sobrevida em cinco anos para os subgrupos de AREB-t (19 casos) e AREB (15 casos) foi, respectivamente, de 63% e 28%.

A análise de sobrevida em 36 meses de BADER-MEUNIER (2002) para os subtipos AREB E AREB-t, em conjunto, foi de 11%. Nosso estudo mostrou uma probabilidade de sobrevida acumulada para AREB (53 casos) de 29,6% e para

AREB-t (5 casos) de 25%. Com relação à AREB-t, nossos dados divergem da literatura, provavelmente em razão do tipo de tratamento oferecido aos nossos pacientes. Para todos eles utilizamos a classificação do grupo FAB como referência.

Ainda em relação à sobrevida, em seu estudo CHAN (2003) encontrou 80% de sobrevida em 36 meses para AR e 0% para AREB e AREB-t, e definiu que o tratamento com altas doses de quimioterapia foi o responsável por essas baixas taxas de sobrevida nesses subgrupos.

Para finalizarmos, discutiremos as LMMJ, cuja probabilidade de sobrevida acumulada foi de 39,3% em 12 meses, 21% em 24 meses e 10,5% em 60 meses de acordo com as classificações do grupo FAB, OMS e pediátrica. Pela classificação francesa, porém, houve mudanças nesses valores por causa de duas crianças que, associadas à LMMJ, tinham alterações constitucionais. Com a exclusão desses casos aumentou-se a sobrevida para 41,7% em 12 meses, 22,8% em 24 meses e de 11,1% em 60 meses. Quando comparamos esse resultado aos dados da literatura encontramos o seguinte: LUNA-FINEMAN et al. (1999), sobrevida de 50% em 52 meses; PASSMORE et al. (2003), 40% de sobrevida em 60 meses; CCG, WOODS (2002) relata uma sobrevida de 31% em seis anos; CHAN (2003), menos de 10% de sobrevida em 15 meses; e POLYCHRONOPOULOU (2003) relatou 50% de sobrevida em 15 meses.

Essa variação significativa em relação à sobrevida pode ser justificada pelos diferentes tratamentos instituídos aos pacientes. Daí a importância de se estabelecer uma classificação que, além de considerar as características populacionais inerentes a cada país, tenha critérios básicos que possam ser seguidos não só com relação ao diagnóstico, mas também à terapêutica.

6 CONCLUSÕES

1. A média de idade foi de 5,4 anos, predomínio no sexo masculino, semelhante da literatura, 16,1% dos casos apresentavam alterações constitucionais e 5,4% dos casos apresentaram-se como SMD secundária, pós quimioterapia e/ou radioterapia. 81,7% dos casos apresentavam-se com mais de 5% de blasto na medula óssea ao diagnóstico, 36,6% dos casos receberam quimioterapia, 36,5% dos casos transformaram para leucose aguda e 54,8% dos casos foram á óbito.
2. Houve predomínio dos casos de AREB (que diverge da literatura), em todas as classificações. A classificação francesa foi a que nos permitiu classificar o maior número de pacientes.
3. Não houve diferença estatística significativa em relação a sobrevida nos vários subtipos de SMD quando se utilizou as 4 classificações; entretanto houve significância estatística quando analisa-se o risco de óbito, sendo o grupo das SMD secundárias pela classificação francesa de maior risco 5,26 vezes maior que AR ($IC_{95\%}(HR)$ [1,02; 27,29] e $p= 0,048$).
4. Evolução ruim para o grupo de alterações constitucionais/ Síndrome de Down leva a crer que haja necessidade de mudanças no protocolo de tratamento.

7 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Arico M, Biondi A, Pui C-H. Juvenile myelomonocytic leukemia. **Blood** 1997; 90: 479-488.

Aul C, Gatterman N, Heyll A, Germing U, Derigs G, Schneider W. Primary myelodysplastic syndromes: analysis of prognostic factors in 235 patients and proposals for an improved scoring system. **Leukemia** 1992, 6:52-9.

Aul C, Bowen DT, Yoshida Y. Pathogenesis, etiology and epidemiology of myelodysplastic syndromes. **Haematologica** 1998, 83:71-86.

Bader-Meunier B, Miélot F, Tchernia G, et al. Myelodysplastic syndromes in childhood: report of 49 patients from a French multicentre study. **Br J Haematol** 1996, 92:344-50.

Bader-Meunier B. Syndromes myélodysplasiques de l'enfant. **Pathol Biol (Paris)** 2002, 50:275-7.

Balduini CL, Guarnone R, Pecci A, Centenara E, Ascari E. Multilineage dysplasia without increased blasts identifies a poor prognosis subset of myelodysplastic syndromes. **Leukemia** 1998; 12:1655-6.

Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT, et al. (The French-American-British Cooperative Group - FAB). Proposals for the classification of the acute leukaemias. **Br J Haematol** 1976; 33:455-8.

Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT, et al. (The French- American-British Cooperative Group - FAB). Proposals for the classification of the myelodysplastic syndromes. **Br J Haematol** 1982; 51:189-99.

Bennett JM. World Health Organization classification of the acute leukemias and myelodysplastic syndromes. **Int J Haematol** 2000; 72:131-3.

Block M, Jacobson LO, Bethard WF. Preleukemic acute human leukemia. **JAMA** 1953, 152:1018-28.

Brunning RD, Bennett JM, Flandrin G, et al. Myelodysplastic syndromes. In: Jaffe ES, Harris NL, Stein H, Vardiman JW, editors. **Pathology and genetics of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues**, Lyon: WHO, International Agency for Research on Cancer (IARC); 2001. p.61-73.

Castro-Malaspina H, Schaison G, Passe S, et al. Subacute and chronic myelomonocytic leukemia in children (juvenile CML). **Cancer** 1984; 54:675-86.

Chan GC, Wang WC, Raimondi SC, et al. Myelodysplastic syndrome in children: differentiation from acute myeloid leukemia with a low blast count. **Leukemia** 1997; 11:206-11.

Chan GCF. Experiences on MDS and JMML from China/Hong Kong. In: Lopes LF, Hasle H, editors. **Myelodysplastic and myeloproliferative disorders in children**. São Paulo: Lemar; 2003. p.271-6.

Creutzig U, Cantu-Rajnoldi A, Ritter J et al. Myelodysplastic syndromes in childhood: report of 21 patients from Italy and West Germany. **Am J Pediatr Hematol Oncol** 1987; 9:324-30.

Dameshek W, Baldini M. The Di Guglielmo Syndrome. **Blood** 1958; 13:192-4.

Dreyfus B, Rochant H, Sultan C, Clauvil JP, Yvart J, Chesneau AM. Less anémies refractaires avec excès de myéloblastes dans Lamoelle: étude de onze observations. **Nouv Presse Med** 1970; 78:359-64.

Dreyfus B. Preleukemic states. I. Definition and classification. II. Refractory anemia with an excess of myeloblasts in the bone marrow (smoldering acute leukemia). **Nouv Rev Fr Hematol Blood Cells** 1976; 17:33-55.

Farhi DC, Odell CA, Shurin SB. Myelodysplastic syndrome and acute myeloid leukemia after treatment for solid tumors of childhood. **Am J Clin Pathol** 1993; 100:270-5.

Gamis AS, Woods WG, Alonzo TA, et al. Increased age at diagnosis has a significantly negative effect on outcome in children with Down syndrome and acute myeloid leukemia: a report from the Children's Cancer Group Study 2891. **J Clin Oncol** 2003; 21:3415-22.

Gardner H, Haas AO. Experience in pediatric myelodysplastic syndromes. **Hematol/Oncol Clin N Am** 1992; 6:655-72.

Gassas A, Freedman MH, Mandel K, Dror Y. Reply to Hasle et al. **Leukemia** 2003; 17:2531-2.

Germing U, Gattermann N, Strupp C, et al. Validation of the WHO proposals for a new classification of primary myelodysplastic syndromes: a retrospective analysis of 1600 patients. **Leuk Res** 2000; 24:983-92.

Goasguen JE, Garand R, Bizet M, et al. Prognostic factors of myelodysplastic syndromes: a simplified 3 - D scoring system. **Leuk Res** 1990; 14:255-60.

Goasguen JE, Bennett JM, Cox C, Hambley H, Mufti G, Flandrin G. Prognostic implication and characterization of the blast cell population in the Myelodysplastic syndrome. **Leuk Res** 1991; 15:1159-65.

Greenberg P, Cox C, LeBeau MM, et al. International scoring system for evaluating prognosis in Myelodysplastic syndromes. **Blood** 1997; 89:2079-88.

Greenberg P, Anderson J, de Witte T, et al. Problematic WHO reclassification of myelodysplastic syndromes. Members of the International MDS Study Group. **J Clin Oncol** 2000; 18:3447-52.

Groupe Français de Cytogénétique Hématologique. Forty-four cases of childhood myelodysplasia with cytogenetics, documented by the Groupe Français de Cytogénétique Hématologique. **Leukemia** 1997; 11:1478-85.

Haas AO, Gadner H. Pathogenesis, biology, and manegement of myelodysplastic syndromes in children. **Semin Hematol** 1996; 33:225-35.

Hamilton-Patterson JL. Preleukemia anaemia. **Acta Haematol** 1949; 2:309-16.

Harris NL, Jaffe ES, Diebold J, et al. World Health Organization Classification of Neoplastic Diseases of the Hematopoietic and Lymphoid Tissues: report of the Clinical Advisory Committe Meeting – Airlie House, Virginia, November 1997. **J Clin Oncol** 1999; 17:3835-49.

Hasle H, Jacobsen BB, Pedersen NT. Myelodysplastic syndromes in childhood: a population based study of nine cases. **Br J Haematol** 1992; 81:495-8.

Hasle H. Myelodysplastic syndromes in childhood: classification, epidemiology and treatment. **Leuk Lymphoma** 1994; 13:11-26.

Hasle H, Kerndrup G, Jacobsen BB. Childhood myelodysplastic syndrome in Denmark, Incidence and predisposing conditions. **Leukemia** 1995; 9:1569-72.

Hasle H, Olsem JH. Cancer in relatives of children with myelodysplastic syndrome, acute and chronic myeloid leukaemia. **Br J Haematol** 1997; 97:127-31.

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.

Hasle H, Clemmensen IH, Mikkelsen M. Risks of leukemia and solid tumours in individuals with Down's syndrome. **Lancet** 2000a; 355:165-9.

Hasle H, Baumann I, Bergstrasser E, et al. International prognostic scoring system (IPSS) for childhood myelodysplastic syndrome (MDS) and juvenile myelomonocytic leukemia (JMML). [Abstract] **Blood** 2000b; 624a.

Hasle H, Niemeyer CM, Chessels JM, et al. A pediatric approach to the WHO classification of myelodysplastic and myeloproliferative diseases. **Leukemia** 2003a; 17:277-82.

Hasle H. Classificação em pediatria, escore internacional de prognóstico e aspectos epidemiológicos: MDS in children and adults. [Apresentação no II Encontro Internacional de Leucemias e Síndrome Mielodisplásicas na Infância; 2003b ago; São Paulo, Brasil].

Herm S. Cytogenetic findings in primary and secondary MDS. **Leuk Res** 1992; 16:43-6.

Iwabuchi A, Ohyashiki K, Ohyashiki JH, et al. Percentages of marrow blasts and chromosomal changes in patients with refractory anemia help to determine prognoses. **Int J Hematol** 1994; 60:207-13.

Jackson GH, Carey PJ, Cant AJ, et al. Myelodysplastic Syndrome in Children [Letter]. **Br J Haematol** 1993; 84:185-6.



Kardos G, Baumann I, Passmore SJ, et al. Refractory anemia in childhood: a retrospective analysis of 67 patients with particular reference to monosomy 7. **Blood** 2003; 102:1997-2003.

Kerndrup GB. Cytologic aspects in MDS. In: Lopes LF, Hasle H, editors. **Myelodysplastic and myeloproliferative disorders in children**. São Paulo: Lemar; 2003. p.103-18.

Kouides PA, Bennett JM. Morphology and classification of the myelodysplastic syndromes and their pathologic variants. **Semin Hematol** 1996; 33:95-110.

Lange BJ, Kobrinsky N, Barnard DR, et al. Distinctive demography, biology, and outcome of acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndrome in children with Down syndrome: Children's cancer group study 2861 and 2891. **Blood** 1998; 91:608-15.

Linnan JW, Bagby GC. The preleukemic syndrome (hemopoietic dysplasia). **Cancer** 1978; 42:852-64.

Linnartz B, Anglmayer R, Zanssen S. Comprehensive scanning of somatic mitochondrial DNA alterations in acute leukemia developing from myelodysplastic syndromes. **Cancer Res** 2004; 64:1966-71.

Lorand-Metze I. The importance of bone marrow histology in MDS. In: Lopes LF, Hasle H, editors. **Myelodysplastic and myeloproliferative disorders in children**. São Paulo: Lemar; 2003. p.89-102.

Lopes LF. **Estados pré leucêmicos na infância: estudo clínico e hematológico**. Campinas; 1994. [Dissertação de Mestrado-Faculdade de Ciências Médicas da Universidade de Campinas].

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.

Lopes LF, Lorand-Metze I. Childhood myelodysplastic syndromes in a Brazilian population. **Pediatr Hematol Oncol** 1999; 16:347-53.

Lopes LF, Lorand-Metze I, Niero-Melo L, et al. The Brazilian Pediatric Myelodysplastic Cooperative Group strategies: are they relevant to improve educational approach and correct diagnosis? **Leuk Res** 2002; 26:637-42.

Luna-Fineman S, Shannom KM, Atwater SK, et al. Myelodysplastic and myeloproliferative disorders of childhood: a study of 167 patients. **Blood** 1999; 93:459-66.

Manabe A, Nakahata T. Experiences on MDS e JMML from Japan. In: Lopes LF, Hasle H, editors. **Myelodysplastic and myeloproliferative disorders in children**. São Paulo: Lemar; 2003. p.317-24.

Mandel K, Dror Y, Poon A, Freedman MH. A Practical comprehensive classification for pediatric myelodysplastic syndrome: the CCC System. **J Pediatric Hematol Oncol** 2002; 24:343-52.

Mathew P, Woods W. Experiences on MDS from the United States. In: Lopes LF, Hasle H, editors. **Myelodysplastic and myeloproliferative disorders in children**. São Paulo: Lemar; 2003. p.345-60.

Matsuda A, Jinnai I, Yagasaki F, et al. Refractory anemia with severe dysplasia: clinical significance of morphological features in refractory anemia. **Leukemia** 1998; 12:482-5.

Mielot F, Buisine J, Duchayne E, et al. Myelodysplastic syndromes in childhood: Is the FAB Classification Relevant? **Leuk Lymphoma** 1998; 28:531-40.

Milligan DW, Ruiz de Elvira MC, Kolb HJ, et al. Secondary leukemia and myelodysplasia after autografting for lymphoma: results from the EBMT. **Br J Haematol** 1999; 106:1020-6.

Morel P, Hebbard M, Lai JL, et al. Cytogenetic analysis has strong independent prognosis value in *de novo* myelodysplastic syndromes and can be incorporated in a new scoring system: a report on 408 cases. **Leukemia** 1993; 7:1315-23.

Mufti GJ, Stevens JR, Oscier DG, Hamblin TJ, Machin D. Myelodysplastic syndromes: a scoring system with prognostic significance. **Br J Haematol** 1985; 59:425-33.

Niemeyer CM, Fenu S, Hasle H, Mann G, Stary J, van Wering E. Response: Differentiating juvenile myelomonocytic leukemia from infectious disease. **Blood** 1997; 91: 365-367.

Niero-Melo L, Bortolheiro TC. Citologia nas mielodisplasias: análise crítica da abordagem diagnóstica. **Âmbito Hospitalar** 1998; 8:23-6.

Passmore SJ, Hann IM, Stiller CA, et al. Pediatric myelodysplasia: a study of 68 children and a new prognostic scoring system. **Blood** 1995; 85:1742-50.

Passmore SJ, Chessells JM, Kempinski HM, et al. Paediatric MDS and LMMJ in the UK: a population based study of incidence and survival. **Br J Haematol** 2003; 121:758-67.

Polychronopoulou S. Experiences on MDS and JMML from Greece. In: Lopes LF, Hasle H, editors. **Myelodysplastic and myeloproliferative disorders in children**. São Paulo: Lemar; 2003. p.297-316.

Rheingold JJ, Kaufman R, Adelson E, Lear A. Smoldering acute leukemia. **N Engl J Med** 1963; 268:812-5.

Rosati S, Mick R, Xu F, et al. Refractory cytopenia with multilineage dysplasia: further characterization of na “unclassifiable” myelodysplastic syndrome. **Leukemia** 1996; 10:20-6.

Sanz GF, Sanz MA, Vallespi T, et al. Two regression models and a scoring system for predicting survival and planning treatment in myelodysplastic syndromes: a multivariate analysis of prognostic factors in 370 patients. **Blood** 1989; 74:395-408.

Sanz GF, Sanz MA. Prognostic factors in myelodysplastic syndromes. **Leuk Res** 1992; 16:77-86.

Sanz GF, Sanz MA, Greenberg PL. Prognostic factors and scoring systems in myelodysplastic syndromes. **Haematologica** 1998; 83:358-68.

Sasaki H, Manabe A, Kojima S, et al. Myelodysplastic syndrome in childhood: a retrospective study of 189 patients in Japan. **Leukemia** 2001; 15:1713-20.

Sato N, Nakazato T, Kizaki M, Ikeda Y, Okamoto S. Transformation of myelodysplastic syndrome to acute lymphoblastic leukemia: a case report and review of the literature. **Int J Hematol** 2004; 79:147-51.

Savva NN, Aleinikova OV. Experiences on MDS and JMML from Belarus. In: Lopes LF, Hasle H, editors. **Myelodysplastic and myeloproliferative disorders in children**. São Paulo: Lemar; 2003. p.247-58.

Smith MA, Ries LA, Gurney JG, et al. Leukemia. In: Ries LA, Smith MA, Gurney JG, et al. editors. **Cancer incidence and survival among children and adolescents: United States SEER Program 1975-1995**. Bethesda: National Cancer Institute; 1999. p.17-34. (SEER Program: NIH PUB. n° 99 - 4649).

Smith FO, Woods WG. Myeloproliferative and myelodysplastic disorders. In: Pizzo PA, Poplack DG, editors. **Principles and practice of pediatric oncology**. 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams e Wilkins; 2002. p.615-36.

Souto EX, Kerbaux DMB, Lee MLM, et al. Importancia de las características morfológicas en los síndromes mielodisplásicos (SMD): niños matriculados en el Grupo Cooperativo Brasileño de SMD: Enero de 1997- Febrero 2003 [Abstract]. **Rev Chil Cancerol Hematol** 2003; 13:166.

Stary J. Experiences on MDS and JMML from the EWOG-MDS. In: Lopes LF, Hasle H, editors. **Myelodysplastic and myeloproliferative disorders in children**. São Paulo: Lemar; 2003. p.277-96.

Tricot GJ. Prognostic factors in the myelodysplastic syndromes. **Leuk Res** 1992; 16:109-15.

The Turkish National Pediatric MDS Study Group. Experiences on MDS and JMML from Turkey. In: Lopes LF, Hasle H, editors. **Myelodysplastic and myeloproliferative disorders in children**. São Paulo: Lemar; 2003. p.331-8.

Tuncer M. Incidência de alterações constitucional *via internet* m-tuncer@bim.net.tr. [mensagem pessoal] [citado 12 jun 2004]. E-mail para Mario José Aguiar de Paula (marioandreia@uol.com.br).

Vardiman JW, Pierre R, Bain B, et al. Myelodysplastic/myeloproliferative diseases. In: Jaffe ES, Harris NL, Stein H, Vardiman JW, editors. **Pathology and genetics of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues**. Lyon: WHO, International Agency for Research on Cancer (IARC); 2001. p.45-59.

Velloso ERP, Chauffailla MLLF, Alves RCS. Citogenética nas Síndromes Mielodisplásicas. **Âmbito Hospitalar** 1998, 10: 3-12.

Verhoef GEG, Pittaluga S, De Wolf-Peeters C, Boogaerts MA. FAB classification of myelodysplastic syndromes: merits and controversies. **Ann Hematol** 1995; 71:3-11.

Webb DKH, Passmore SJ, Hann IM, et al. Results of treatment of children with refractory anaemia with excess blasts (RAEB) and RAEB in transformation (RAEBt) in Great Britain 1990-99. **Br J Haematol** 2002; 117:33-9.

Webb DKH. Experiences on MDS and JMML from the United Kingdom. In: Lopes LF, Hasle H, editors. **Myelodysplastic and myeloproliferative disorders in children**. São Paulo: Lemar; 2003. p.339-44.

White AD, Culligan DJ, Hoy TG, et al. Extended cytogenetic follow-up of patients with myelodysplastic syndrome (MDS). **Br J Haematol** 1992; 81:499-502.

Wójcik D, Ussowicz M. Experiences on MDS and JMML from Poland. In: Lopes LF, Hasle H, editors. **Myelodysplastic and myeloproliferative disorders in children**. São Paulo: Lemar; 2003. p.325-30.

Woods WG, Barnard DR, Alonzo TA, et al. Prospective study of 90 children requiring treatment for juvenile myelomonocytic leukemia or myelodysplastic syndrome: a report from the Children's Cancer Group. **J Clin Oncol** 2002; 20:434-40.

Worsley A, Oscier DG, Stevens J, et al. Prognostic features of chronic myelomonocytic leukemia: a modified Bournemouth score gives the best prediction of survival. **Br J Haematol** 1988; 68:17-21.

Yunis JJ, Lobel M, Arnesen MA, et al. Refined chromosome study helps define prognostic subgroups in most patients with primary myelodysplastic syndrome and acute myelogenous leukaemia. **Br J Haematol** 1988; 68:189-94.

Zipursky A, Brown E, Chistensen H, et al. Leukemia and/or myeloproliferative syndrome in neonates with Down syndrome. **Semin Perinatol** 1997; 21:97-101.

ANEXOS

ANEXO I - Ficha clínica.

 GCB-SMD-PED GRUPO COOPERATIVO BRASILEIRO SÍNDROME MIELODISPLÁSICA EM PEDIATRIA	Profa. Maria do Rosario D. de O. Latorre Dra. Ana Cláudia M. dos Anjos Caram Dra. Célia Martins Campanaro Dr. Elvis T. Varela Dr. Mário José Aguiar de Paula Dra. Sandra Regina Loggeto
--	--

FICHA CLÍNICA - COMITÊ DE EPIDEMIOLOGIA E CLÍNICA

IDENTIFICAÇÃO	CÓDIGO
1. nome do paciente	
2. código :	caso
3. instituição:. Nome:..... Endereço:.....	Instituto
4. nome do médico:..... tel para contato: e-mail:.....	Medico
5. data de nascimento:/...../.....	dtnasc. / /
6. data da 1ª consulta:/...../.....	dt1cons / /
7. data do diagnóstico:/...../.....	Dtdiag / /
8. sexo : ☐ masculino (1) ☐ feminino (2)	sexo ☐
9. raça : ☐ branco (1) ☐ negro (2) ☐ pardo/mulato (3) ☐ amarelo (4) ☐ outros (5) ☐ ign.(9)	raca ☐

Informações do paciente ao diagnóstico	
1. diagnóstico da instituição ☐ anemia refratária (1) ☐ RARS(2) ☐ RAEB (3) ☐ RAEBt (4) ☐ LMMoC/LMMJ/LMMCJ (5) ☐ SMD não classificável (6) ☐ LMA (7) ☐ LLA(8) ☐ aplasia (9) ☐ SMD secundária (10) ☐ SMD hipocelular (11) ☐ SMD hiperfibrótica (12) ☐ suspeita de SMD (13) ☐ LMC tipo adulto (14) ☐ outros (15) qual:	Diagpre ☐ ☐

2. queixas ao diagnóstico: Anemia : ☐ não (0) ☐ sim (1) ☐ ign. (9)	anemia ☐
Dor articular: ☐ não (0) ☐ sim (1) ☐ ign. (9)	dorart ☐
Sangramento: ☐ não (0) ☐ sim (1) ☐ ign. (9) Tipo :.....	sangram ☐
Infecção: ☐ não (0) ☐ sim (1) ☐ ign. (9)	infeccao ☐
Qual:	
Adenomegalia: ☐ não (0) ☐ sim (1) ☐ ign. (9)	adenoq ☐
Aumento de volume abdominal: ☐ não (0) ☐ sim (1) ☐ ign. (9)	volabdo ☐
Palidez: ☐ não (0) ☐ sim (1) ☐ ign. (9)	palidez ☐
☐ Lesão de pele – qual:.....	lesaopq ☐
☐ Outras – qual:	outrasq ☐

História Pessoal	
1. peso ao nascer:gr	Peson
2. morou em área rural ☐ não (0) ☐ < 1 ano (1) ☐ 1-3 anos (2) ☐ > 3 anos (3) ☐ ignorado (9)	Arearural ☐
3. Exposição a agentes tóxicos ☐ não (0) ☐ solvente(1) ☐ pesticida (2) ☐ QT(3) ☐ radiação (menos RTX) (4) ☐ RTX (5) ☐ outras (6) – qual?..... ☐ ign.(9)	Toxicos
4. antecedente de infecção ☐ não (0) ☐ sim (1) ☐ ign.(9) Qual?.....	Antinfec ☐
5. data da última infecção :/...../.....	Dtinfeccao /...../.....
6.sorologias Parvo: ☐ Não (0) ☐ sim (1) data/...../..... EBU : ☐ Não (0) ☐ sim (1) data/...../..... CMV: ☐ Não (0) ☐ sim (1) data/...../..... Toxo: ☐ Não (0) ☐ sim (1) data/...../.....	parvo ☐ ebu ☐ cmv ☐ toxo ☐
Hepatite B ☐ Não (0) ☐ sim (1) data/...../..... Hepatite C ☐ Não (0) ☐ sim (1) data/...../..... HIV ☐ Não (0) ☐ sim (1) data/...../..... Outros:	HBV ☐ HCV ☐ HIV ☐ soroutro ☐

História Familiar	
1. antecedente de SMD ☐ Não (0) ☐ sim (1) ☐ ignorado (9) Parentesco: Nº de irmãos:	Antesmd ☐ ☐
2. Escolaridade: pai e analfabeto (1) sabe ler e escrever (2) 1- 4 ensino fundamental (3) 5-8 ensino fundamental (4) 1-3 ensino médio (5) universitário (6) ignorado (9)	escolapai ☐ escolamae ☐
3. Profissão Pai: Mãe :	profpai ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ profmae ☐ ☐ ☐ ☐ ☐
4. Exposição a substâncias tóxicas (pesticida, etc.) Pai: ☐ não (0) ☐ sim (1) ☐ ignorado (9) Qual Mãe: ☐ não (0) ☐ sim (1) ☐ ignorado (9) Qual	exptoxicop ☐ exptoxicom ☐
5. Uso de drogas ilícitas (maconha, etc.) Pai ☐ não (0) ☐ sim (1) ☐ ignorado (9) Mãe ☐ não (0) ☐ sim (1) ☐ ignorado (9)	drogap ☐ drogam ☐
6. Etilismo Pai ☐ não (0) ☐ sim (1) ☐ ignorado (9) Mãe ☐ não (0) ☐ sim (1) ☐ ignorado (9)	etilp ☐ etilm ☐
7. Tabagismo Pai ☐ não (0) ☐ sim (1) ☐ ign.(9) Mãe ☐ não (0) ☐ sim (1) ☐ ign.(9)	fumop ☐ fumom ☐
8. História materna de abortamento espontâneo ☐ não (0) ☐ sim (1) ☐ ign.(9)	Abortam ☐

9. Uso materno de drogas ilícitas (maconha, etc.) durante a gestação ☐ não (0) ☐ sim (1) ☐ ign.(9)		Drogagest ☐
Exame Físico		
Hepatomegalia :	☐ não (0) ☐ sim (1) ☐ ign.(9)	hepato ☐
Esplenomegalia:	☐ não (0) ☐ sim (1) ☐ ign. (9)	espleno ☐
Adenomegalia	☐ não (0) ☐ sim (1) ☐ ign. (9)	adenoeuf ☐
Sangramento cutâneo:	☐ não (0) ☐ sim (1) ☐ ign. (9)	sangramef ☐
Palidez	☐ não (0) ☐ sim (1) ☐ ign.(9)	palidezef ☐
Lesão de pele Qual:.....	☐ não (0) ☐ sim (1) ☐ ign. (9)	lesaopef ☐
Anormalidades constitucionais: ☐ não (0) ☐ sim (1) ☐ ign.(9)		anormali ☐
Tipo:		

Exames laboratoriais		
Sangue periférico		
GV=.....mm3	Hb=g/dl	GV. Hb
Ht=.....%	ret=.....%	Ht ret
PlaQ=...../mm3	VCM=.....fl	PlaQ VCM
HCM=.....pg	CHMC=.....pg/dl	HCM CHMC
GB=...../MM3	MB=.....%	GB MB
PMC=.....%	MC=.....%	PMC MC
MMC=.....%	Bast=.....%	MMC bast
segm=.....%	Baso= %	segm baso
eosil=.....%	Mono=.....%	eosil mono
linfo=.....%	Rdw=.....%	linfo rdw
Eletroforese de hemoglobina (HbF):.....		
☐ normal (1) ☐ aumentado (2) ☐ diminuido (3)		HBF ☐

☐ não realizado (8) ☐ ign.(9)	
Fosfatase alcalina leucocitária : ☐ normal (1) ☐ aumentado (2) ☐ diminuido (3) ☐ não realizado (8) ☐ ign.(9)	FOSFA ☐
Mielograma (enviar o laudo junto com a lâmina) ☐ normal (1) ☐ alterado (2) ☐ não realizado (8) ☐ ign.(9) Celularidade geral: ☐ Normal (0) ☐ alterado (1) ☐ Realizado, porém não condutivo (8) ☐ Não realizado (9) Discriminação: o comitê de citogenética oferece este exame ser for confirmado caso de AIDS SV displasia ☐ Leve (1) ☐ mod. (2) ☐ grave(3) ☐ ign.(9) SG displasia ☐ Leve (1) ☐ mod. (2) ☐ grave(3) ☐ ign.(9)	mielo ☐ celulari ☐ svdispl ☐ sgdispl ☐
SMEGA ☐ Leve (1) ☐ mod (2) ☐ grave(3) ☐ Micro (4) ☐ multilob (5) ☐ monolobado (6) ☐ ign.(9)	smegad ☐ ☐
Celuraridade SMEGA ☐ normal (1) ☐ aum (2) ☐ dim (3) ☐ ign.(9) Sideroblastos em anel:	celsmega ☐
Citogenética (enviar laudo): ☐ Normal (0) ☐ alterado (1) ☐ Realizado, porém não conclusivo (8)	excito ☐

☐ Não realizado (9) Discriminação: o comitê de citogenética oferece este exame ser for confirmado caso de AIDS		
Biopsia...../...../..... Registro da Biopsia (instituição)..... Celularidade ☐ normal (1) ☐ aum (2) ☐ dim (3) ☐ realizado (4) ☐ não realizado (5) ☐ ign.(9) Fibras de reticulina: ☐ normal (1) ☐ aum (2) ALIP ☐ não (0) ☐ sim (1) Megacarióticos ☐ normal (1) ☐ aum (2) ☐ dim (3) ☐ Típico (1) ☐ Atípico (2)		Cel ☐ Fibras ☐ ALIP ☐ Mega 1 ☐ Mega 2 ☐

TRATAMENTO		
Medicação – qual:		MED ☐
EPO ☐ não (0) ☐ sim (1) ☐ ign.(9) Tempo de uso (meses) :		EPO ☐ EPOt
G/M CSF : ☐ não (0) ☐ sim (1) ☐ ign. (9) Tempo de uso (meses) :		GMCSf ☐ GMCSft
CYC : ☐ não (0) ☐ sim (1) ☐ ign.(9) Tempo de uso (meses) :		CYC ☐ CYCt
ARAC dose baixa .. ☐ não (0) ☐ sim (1) ☐ ign. (9).		ARAC ☐

Tempo de uso (meses) :	ARACt ☐ ☐ ☐
Ácido cis-retinóico ☐ não (0) ☐ sim (1) ☐ ign. (9) Tempo de uso (meses) :	ACR ☐ ACRt ☐ ☐ ☐
Interferon ☐ não (0) ☐ sim (1) ☐ ign. (9) Tempo de uso (meses) :	INF ☐ IFNt ☐ ☐ ☐

Transplante ☐ não (0) ☐ sim (1) ☐ ign. (9) Data do transplante/...../..... Outros : Qual:	TMO ☐ DTTMO ☐ ☐ /...../..... ☐ ☐ outrotrat ☐
DIAGNÓSTICO PÓS-REVISÃO ☐ RA (1) ☐ RARS(2) ☐ RAEB (3) ☐ RAEBt (4) ☐ LMMoC/LMMJ/LMMCJ (5) ☐ SMD não classificável (6) ☐ LMA (7) ☐ LLA(8) ☐ aplasia (9) ☐ SMD secundária (10) ☐ SMD hipocelular (11) ☐ SMD hiperfibrótica (12) ☐ suspeita de SMD (13) ☐ LMC tipo adulto (14) ☐ outros (15) Qual: Data de término do protocolo:/...../.....	Diagpos ☐ ☐

EVOLUÇÃO	código
1. Intercorrências : transformação para: ☐ Nenhuma (0) ☐ LLA (1) ☐ LMA (2) ☐ LMM (3) ☐ ign. (9)	transf ☐
2. Para os casos que evoluíram p/LLA e LMA : Protocolo utilizado: Data de início do protocolo:/...../..... Data de término do protocolo:/...../.....	
3. STATUS Data do status:/...../..... ☐ Vivo sem tratamento com remissão espontânea (1) ☐ Vivo sem tratamento pós QT ou transplante (2) ☐ Vivo em tratamento conservador (3) ☐ Vivo em tratamento com QT (4) ☐ Perdido de seguimento (5) ☐ Óbito (6) Causa do óbito I: I.a)..... b) c) II.	dtstatus / / ☐ status ☐ cobitoIA cobitoIB cobitoIc cobito2B

ANEXO II - Número e porcentagem de pacientes encaminhados de cada Estado brasileiro para o GCB-SMD-PED.

Estado	No.	%
SÃO PAULO	140	80,9
BAHIA	14	8,1
SANTA CATARINA	3	1,7
DISTRITO FEDERAL	3	1,7
RIO DE JANEIRO	2	1,1
PARANÁ	2	1,1
GOIAS	1	0,6
MINAS GERAIS	1	0,6
ACRE	1	0,6
RIO GRANDE DO NORTE	1	0,6
ALAGOAS	1	0,6
PERNAMBUCO	1	0,6
UFRJ- RJ	1	0,6
RIO GRANDE DO SUL	1	0,6
MATO GROSSO DO SUL	1	0,6
TOTAL	173	100,0

