

Artigo / Article

Síndrome mielodisplásica na infância

Myelodysplastic syndromes in childhood

Luiz F. Lopes
Irene Lorand-Metze
Wellington L. Mendes
Adriana Seber
Ligia N. Melo

O Grupo Cooperativo Brasileiro de Síndrome Mielodisplásica em Pediatria (GCB-SMD-PED) foi formado em janeiro de 1997 com o objetivo de estudar crianças (menores de 18 anos) com diagnóstico confirmado ou suspeita de mielodisplasia de todo o país. As SMD entretanto, por fazerem interfaces com as leucemias mielóides agudas – LMA), bem como com as doenças mieloproliferativas crônicas – DMPC), podem apresentar-se morfológicamente de várias formas, passíveis de confusão diagnóstica. Assim também, outras doenças com alteração hematológica podem trazer confusão e erros diagnósticos. Daí a necessidade da criação do GCB-SMD-PED para oferecer revisão e suporte no diagnóstico e nos exames complementares dos casos suspeitos de SMD na faixa pediátrica. Embora ainda se use a classificação FAB, duas novas classificações em pediatria foram recentemente propostas: a do Hospital for Sick Children, University of Toronto, Canadá, que propõe a “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, e a classificação proposta por Hasle e colaboradores, chamada de WHO pediátrica. Neste artigo serão apresentados os dados de 173 pacientes cadastrados no GCB-SMD-PED provenientes de 15 estados brasileiros (41 centros de tratamento em oncologia e hematologia pediátrica). 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. Dos casos registrados e analisados, 93 tiveram confirmação de SMD. Em 36,5%, houve transformação para leucose aguda, sendo que a maioria sofreu transformação para LMA (82,3%) e menor porcentagem para LLA (17,7%). Quanto à evolução clínica dos pacientes encontramos: óbito em 54,8% dos casos, remissão espontânea em 5,4% e 16,1% encontrava-se em tratamento conservador. Infecções em pacientes com SMD e naqueles que sofreram transformação leucêmica foram as causas mais frequentes de óbito (58,8%). Propomos também neste artigo uma abordagem de diagnóstico em genética e biologia molecular voltada para os casos infantis assim como uma revisão de literatura sobre transplante de medula óssea para os casos pediátricos, além de outros aspectos que diferem da abordagem feita para pacientes adultos. Rev. bras. hematol. hemoter. 2006;28(3):226-237.

Palavras-chave: Mielodisplasia; infância; transplante de medula óssea.

Introdução

O cuidado da criança com mielodisplasia tem se modificado nos últimos anos. Além do tratamento de suporte, antigamente única opção oferecida, pode-se incluir nos dias

de hoje modalidades mais agressivas, tais como o transplante de medula óssea, e, desta forma, se alcançarem melhores resultados. As mielodisplasias em criança abrangem doenças hematológicas com diferentes aspectos clínicos. Muitos são os campos a estudar em mielodisplasia da infância, desde

Serviço de Hematologia e Hemoterapia do Hospital das Clínicas da Universidade de São Paulo

Correspondência: Luiz Fernando Lopes
GCB – SMD – PED – Sobope
Av. Moema, 94 - cj 31
São Paulo-SP
Tel.: (11) 5052-7537

estudos laboratoriais e de classificação, estudos epidemiológicos, citogenéticos, entre outros.

O número de casos de crianças com mielodisplasia tem aumentado consideravelmente nos últimos anos e daí a necessidade e a importância de se criar um grupo cooperativo reunindo profissionais que tenham interesse no estudo dos diferentes aspectos da doença.¹

Segundo consta, o primeiro estudo publicado em mielodisplasia na infância no Brasil foi feito por Luiz Fernando Lopes no Centro de Tratamento e Pesquisa do Hospital do Câncer, em São Paulo. Este foi um estudo retrospectivo (1984 a 1991) identificando oito entre 320 crianças que foram encaminhadas para aquela instituição com diagnóstico provável de leucemia. A análise posterior mostrou que as demais crianças foram diagnosticadas como: 7 – leucemia mielóide crônica tipo adulto, 227 – leucemia linfocítica aguda, 54 – leucemia mielóide aguda, 7 – anemia aplástica e 17 – outros diagnósticos (reação leucemóide por infecções graves, entre outros). Um estudo complementar acrescentando seis outros casos identificados na mesma Instituição no período de 1992 a 1994 foi publicado.²

O Grupo Cooperativo Brasileiro de Síndrome Mielodisplásica em Pediatria (GCB-SMD-PED) foi formado em janeiro de 1997 com o objetivo de estudar crianças (menores de 18 anos) com diagnóstico confirmado ou suspeita de mielodisplasia de todo o país. É um grupo composto de hematologistas, pediatra-oncologistas, pediatra-hematologistas e estudiosos em biologia molecular, entre outros. Os integrantes deste grupo trabalham em diferentes universidades sendo a maioria com experiência anterior com mielodisplasia de adultos.^{3,4,5,6,7} Quatro comitês atualmente formam o GCB-SMD-PED: comitê de morfologia (cítolo e histopatologia), epidemio-clínica, genética (clínica, citogenética e molecular) e comitê de tratamento.

Os objetivos do GCB-SMD-PED são: i) servir com centro de referência educacional em mielodisplasia pediátrica, ii) conhecer os aspectos epidemiológicos da doença em nosso meio e iii) oferecer apoio e orientação para o diagnóstico e para o tratamento, inclusive realizando exames mais sofisticados tais como citogenética e biologia molecular.

O Brasil é um país extenso e com tantos contrastes que leva a peculiaridades e aspectos epidemiológicos que provavelmente influenciam tanto a frequência quanto os diferentes tipos de câncer e de mielodisplasia. Exames sofisticados e disponíveis em alguns centros podem ser impraticáveis em outros centros com menos recursos financeiros ou com mão de obra especializada deficitária. Desta forma, a criação de grupos cooperativos sem dúvida traz e trará benefícios.

A incidência está aumentando?

O número de casos pediátricos publicados no período de 1984 a 1992 era bastante pequeno. A maioria dos autores

publicava de um a cinco casos. Em 17 publicações, somente seis autores relatavam mais que dez casos em períodos de análise bastante grande, o que sugeria a raridade das SMD na infância. Enquanto o grupo europeu de mielodisplasia em pediatria organizava seu primeiro encontro em 1997, no mês de maio, o Centro de Tratamento e Pesquisa Hospital do Câncer realizava o primeiro congresso internacional de mielodisplasia e leucemia na infância em São Paulo, reunindo convidados estrangeiros e nacionais com experiência na área.

A partir deste período, a literatura começa a mostrar alguns dados em pediatria, tais como os do Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER), dos Estados Unidos, que 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 sete casos/milhão.⁸ De acordo com Smith e Woods,⁹ a incidência das SMD em pediatria é de aproximadamente 10% das LMA e está ao redor de 0,8 casos/milhão nos Estados Unidos.

Em 2003, com a publicação de um livro em mielodisplasia na infância, alguns dados puderam ser conhecidos através dos dados divulgados por colegas de diferentes países tais como os de Minsk, Belarússia,¹⁰ os de Hong Kong, China, no período de 1993 a 2002,¹¹ os do grupo europeu (EWOG-MDS), de julho de 1998 a abril de 2003,¹² da Grécia¹³ entre 1988 e 2002, do Japão entre 1990 a 1998,¹⁴ Polónia,¹⁵ Turquia,¹⁶ Reino Unido¹⁷ e americano.¹⁸

A classificação FAB tem sido pouco utilizada em pediatria, entretanto, estes estudos publicados em 2003 utilizaram esta classificação e podem ser vistos na Tabela 1, observando-se variações importantes de frequência entre os diferentes subtipos. Pode-se também ver os dados do Grupo Cooperativo Brasileiro de SMD em Pediatria publicados por Mario José Aguiar de Paula em sua tese de mestrado.¹⁹

O Brasil dos contrastes e dos desafios

A começar pela cidade de São Paulo, com uma população aproximada de 15 milhões de habitantes, e tem a maior concentração de japoneses fora do Japão. Alguns estudos ligados à epidemiologia do câncer em diferentes povos e etnias têm sido publicados recentemente em literatura nacional e internacional, como, por exemplo, o estudo dos descendentes de índios no estado do Pará, publicado por Koifman e cols.²⁰

Exposições a agentes químicos, principalmente pesticidas, também têm sido descritas em vários trabalhos na literatura: i) a análise de aberrações cromossômicas estudadas pela Universidade de Londrina no Estado do Paraná²¹, ii) os riscos ligados a ingestão de alimentos com resíduos de pesticida publicados pela Universidade de Brasília²², iii) os resíduos de endossulfan na cultura de tomates e seu impacto na saúde pública, publicados pelo Instituto de Tecnologia do Estado de Pernambuco²³ e iv) a associação de crianças

Tabela 1
Classificação do grupo FAB nos vários estudos internacionais de SMD pediátricas

Grupo de estudo	Classificação FAB (%)				Inconclusivo FAB* (%)
	AR	AREB	AREB-t	LMMJ	
Belarrussia (Sawa 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
Groupe Français (1997)	11,3	25	11,3	13,6	38,6
The Turkish National Pediatric MDS Study Group (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 (Wójcik 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.

com tumor de Wilms’ no Brasil e a exposição dos pais a pesticidas.²⁴ v) a genotoxicidade das partículas de ar na poluição na cidade de São Paulo, estudada por De Martinis e cols²⁵, vi) os achados cito-histológicos em medula óssea de 152 trabalhadores da cidade de Cubatão, estado e São Paulo, publicados por Ruiz e cols²⁶ apontando a persistência de neutropenia atribuída à exposição crônica de benzenos e seus derivados.

Alguns trabalhos brasileiros correlacionando a exposição a vírus como fatores de risco para o aparecimento de câncer também têm sido publicados: i) a distribuição geográfica das leucemias de adulto no Brasil^{27,28} assim como a associação das leucemias com a infecção do HTLV-I.²⁹ Estudos de leucemias em crianças brasileiras têm sido publicados em literatura estrangeira sob diferentes aspectos: i) a desnutrição como fator prognóstico^{30,31,32}, ii) a frequência da fusão gênica TEL-AML1 em LLA e a correlação com etnia.³³ Watanabe e cols estudaram a influência do “Brazilian ginseng” e o aparecimento de leucemias em estudo experimentais.³⁴ Também a instabilidade genética em pacientes pediátricos expostos a quimioterápicos foi recentemente publicado³⁵ e já referida anteriormente.

Diagnóstico

Diagnóstico Morfológico

Estas síndromes, embora de menor ocorrência em crianças, apresentam-se nestas com características peculiares e distintas, permitindo uma abordagem sistematizada e criteriosa para o seu diagnóstico e respectivo tratamento, sendo conhecidos os seus critérios de inclusão e classificação. (Tabela 1)

Entretanto, por fazerem interfaces com as síndromes mieloproliferativas e as leucemias agudas, podem apresentar-se morfológicamente de várias formas, passíveis de confusão diagnóstica. Assim também, outras situações de doenças com alteração hematológica, sejam primárias da MO ou secundárias a outras alterações de outros órgãos ou sistemas, podem trazer confusão e erros diagnósticos. Apesar de todos os avanços tecnológicos das últimas décadas, ainda não existe um “marcador diagnóstico” para estas síndromes, cujos critérios diagnósticos ainda repousam sobre exames clínico e morfológico de sangue periférico (SP) e MO.

Dentro deste contexto, vários fatores etiológicos podem levar a achados com dispoese de células hematopoéticas, mas que não se caracterizam como SMD. Dentre os mais frequentes em nossa prática clínica, as anemias carenciais por deficiência de vitamina B12 e folato, os estados de ferrodeficiência (puras ou em associação), patologias mitocondriais, infecções virais, exposição a metais pesados e drogas mielotóxicas e uso de anticonvulsivantes, podem ser listados como os principais diagnósticos diferenciais para SMD em Pediatria.^{36,37,38}

Entretanto, duas destas ocorrências devem ser enfatizadas em nosso meio, pela sua frequência nos hemogramas: i) citopenia(s) de uma ou mais linhagens; ii) monocitose. A(s) citopenia(s), notadamente neutropenia (<1.000/mm³) e plaquetopenia (< 100.000/mm³) quase invariavelmente levam à avaliação de MO. Para anemia como achado isolado, é possível considerarem-se muitos outros fatores etiológicos antes de se atribuir a causa a um defeito primário da MO; entretanto, quando a abordagem diagnóstica e/ou tratamento não trazem resolução para o caso da anemia em questão, há que se avaliar a morfologia da MO para estas situações de anemias sustentadas e sem resposta ao tratamento.³⁹

Temos observado em nossa prática diária a ocorrência de neutropenias em pacientes previamente hígidos e que, sob estresse de infecção (brônco pneumonia, geralmente), apresentam-se com neutropenias graves e que requerem avaliação de MO. Nestas amostras, temos observado achados consistentes com deficiência de vitamina B12 e/ou

folato⁴⁰ e que, repostos adequadamente, trazem recuperação da leucometria em 24 horas (geralmente), freqüentemente sob a forma de leucocitoses, às custas de neutrofilia e desvio à esquerda, traduzindo a resposta (agora adequada) ao estresse inflamatório (informação pessoal). Estes achados também têm sido observados em crianças portadoras de Síndrome de Down, cujo procedimento diagnóstico requer grande cuidado e critérios adequados para exclusão das doenças mieloproliferativas, mais comuns nestes pacientes.

Dentre as citopenias droga-induzidas, numerosos relatos trazem o uso de anticonvulsivantes e medicações antimicrobianas como as drogas mais freqüentemente implicadas, com mecanismos fisiopatológicos diversos, mas que devem ser consideradas no inquérito e avaliação clínica.⁴¹ Nestes pacientes, à morfologia da MO temos observado grande retardo de maturação, principalmente do setor granulocítico, muitas vezes similar à dispoese das SMD. Outras situações clínicas, como sepse bacteriana e fúngica, histoplasmosse disseminada e infecção pelo HIV devem ser enfatizadas.^{42,43}

A monocitose, de ocorrência muito mais freqüente por causas infecciosas e doenças imune-mediadas, deve ser diferenciada das SMD-subtipo LMMoJ (Leucemia mielomonocítica juvenil) e da forma transitória das DMP associadas à síndrome de Down.⁴⁴ Para tanto, os critérios estabelecidos por Hasle⁴⁵ trouxeram uma abordagem e classificação amplamente consagradas. Em suma, poderíamos colocar que as interfaces entre SMD-Pediátrica podem ser esquematizadas segundo a representação abaixo:

Acreditamos que a sistematização e treinamento do “olhar” que deve pautar a avaliação morfológica de SP e MO devem ser estabelecidas por atividade prática constante, com materiais e amostras representativas (de SP e MO), e com colorações a que os hematologistas e patologistas clínicos devem estar familiarizados, para um correto diagnóstico de SMD ou de firme exclusão desta.

Diagnóstico genético

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.^{46,47}

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.^{36,37}

Em adultos, encontram-se as anormalidades cromossômicas nos cromossomos 5, 7, 8, 9, 11, 12, 18, 19, 20 e 21.⁴⁸ 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.⁹

Chan *et al*,⁴⁹ 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 oito casos tiveram pior prognóstico em comparação aos outros. Isso levou os autores a concluir 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. As anormalidades 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.⁹

A metilação anormal, que ocorre na região promotora dos genes, está associada ao silenciamento gênico. Esta alteração, quando ocorre em genes com característica de supressão tumoral, tem sido relacionada ao início e progressão do câncer e, por isso pode ser considerada como um marcador em potencial para a doença. Tais marcadores podem ser importantes para a detecção do câncer em estágios mais precoces, na determinação de prognóstico, no seguimento da doença e na determinação de resposta a terapia. A detecção de metilação anormal ou hipermetilação tem sido utilizada como um marcador em potencial para o câncer.⁵⁰⁻⁵⁴ Alterações epigenéticas, como a metilação, são freqüentemente encontradas em pacientes adultos com LMA e LLA, e também já foram relatadas na SMD.^{55,56}

Alguns grupos já avaliaram a freqüência e a importância da hipermetilação da região promotora de alguns genes em pacientes com SMD. Todos estes estudos enfocaram a SMD em idade adulta e concentraram seus esforços em dois genes inibidores de ciclinas dependentes de quinases (CDKI), CDKN2B e CDKN2A, que estão envolvidos no controle do ciclo celular, e no gene CALCA (calcitonina) que está envolvido com a regulação dos níveis de cálcio no sangue.

Uchida *et al*⁵⁷ demonstraram a hipermetilação de CDKN2B em 78% dos pacientes adultos que apresentavam RAEB e RAEB-t, e também em pacientes que evoluíram para LMA. Quesnel *et al*⁵⁸ observaram a hipermetilação desse gene em 73% dos pacientes adultos de alto risco, segundo o IPSS, e em 100% dos pacientes com transformação leucêmica. Tien *et al*⁵⁹ também obtiveram resultados semelhantes e ainda associaram o aumento na frequência de hipermetilação desse gene de acordo com a progressão da doença quando realizado o acompanhamento e monitoramento da mesma. Todos esses trabalhos associaram a hipermetilação de CDKN2B com maior risco de progressão para LMA e também com um pior prognóstico para os pacientes adultos. Ao contrário de CDKN2B, o gene CDKN2A foi demonstrado como não metilado (0%) em pacientes adultos com SMD.⁵⁷

Ihalainen *et al*⁶⁰ encontraram hipermetilação de CALCA em 92% dos pacientes adultos estudados. Dos pacientes que se apresentavam metilados para este gene faziam parte todos os pacientes de baixo risco, segundo o IPSS, que tinham RA, sugerindo o envolvimento precoce da hipermetilação desse gene na cascata de desenvolvimento da SMD até t-MDS/AML. Dhodapkar *et al*⁶¹ mostraram a hipermetilação do gene CALCA em 65% de pacientes adultos com SMD, não relacionando com os subtipos da doença, entretanto demonstrando pior prognóstico para esses pacientes por predizer uma possível transformação leucêmica.

Outros genes têm sido avaliados quanto ao seu padrão de metilação em desordens hematopoiéticas, principalmente nas leucemias agudas. O gene CDH1, envolvido na adesão celular, foi descrito como hipermetilado em 32% a 78% de pacientes com LMA e em 53% de pacientes com LLA. O gene HIC1, candidato a gene supressor tumoral, está hipermetilado em 10% dos pacientes com LMA e em 50% a 100% para LLA.⁶² O gene GSTP1 não apresenta alta frequência de hipermetilação na LMA⁶³ e o gene p73 também demonstrou baixa frequência de metilação (18%) em LLA.⁶⁴

No estudo de metilação em MDS pediátrica realizado por Daniel Vidal em sua tese de mestrado⁶⁵ foi avaliado o padrão de metilação de 14 genes (CDKN2B, CDKN2A, CALCA, CDH1, HIC1, GSTP1, p73, p14ARF, MGMT, APC, RAR α , CDH13, DAPK e TIMP-3) com característica de supressão tumoral em 12 amostras de aspirado de medula óssea de crianças (a fresco) e 13 amostras de esfregaço de MO também de pacientes pediátricos acometidos pela SMD. Os genes que apresentaram maiores frequências de metilação nas amostras foram: CALCA (76%), GSTP1 (52%) e CDKN2B (50%).

Classificações e escores de pronóstico utilizados em Pediatria

Um estudo realizado com pacientes cadastrados no Departamento de Hematologia e Oncologia do Hospital

Tabela 2

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*⁶⁶

Sick Children, University of Toronto, Canadá⁶⁶ propõe 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 (Tabela 2).

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 possam uniformizar a abordagem clínica e os critérios para publicação científica.

Hasle *et al*⁴⁵ publicaram uma proposta de classificação pediátrica para as SMD e doenças mieloproliferativas com base na classificação da OMS.⁶⁷ Em consenso, determinaram alguns critérios mínimos para o diagnóstico das SMD na infância e propuseram a classificação para doenças mieloproliferativas/mielodisplasias. (Tabela 3)

Critérios mínimos para diagnóstico das SMD pediátricas

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*.⁴⁵

Há poucos estudos sobre fatores prognósticos para as SMD na infância. Souto *et al* (2003)⁶⁸ relataram a experiência do Grupo Cooperativo Brasileiro de Síndromes Mielodisplásicas em Pediatria (GCB-SMD-PED) com sessenta 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 hema-

Tabela 3
Classificação Pediátrica das SMDs (OMS)

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.⁴⁵

topoiéticas, e encontraram significância estatística de pior prognóstico para os casos com mais de 20% de blastos e displasia presente nas três séries hematopoiéticas.

Três estudos publicados utilizaram o IPSS nas SMD pediátricas. Eles foram realizados no Japão por Sasaki et al (2001);⁶⁹ no Reino Unido por Passmore et al (2003);⁷⁰ e no grupo europeu EWOG-MDS por Hasle et al (2000b).⁷¹ 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-MDS⁷¹ 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.

Dados analisados pelo GCB-SMD-PED: aspectos clínicos e tratamento

Neste artigo serão apresentados os dados de 173 pacientes cadastrados no GCB-SMD-PED provenientes de 15 estados brasileiros (41 centros de tratamento em oncologia e hematologia pediátrica). 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.

Alguns deles foram encaminhados por colegas que fazem parte do GCB-SMD-PED, ou então por colegas que ouviram falar sobre o GCB-SMD-PED e que encaminharam as lâminas de mielograma e biópsia ou os próprios pacientes para confirmação diagnóstica. A maioria dos casos veio

para orientação diagnóstica, terapêutica ou para estudo complementar (citogenética ou biologia molecular). O diagnóstico previamente feito pelos colegas que encaminharam ao grupo foram revistos pelos integrantes dos comitês de citologia e histopatologia. Estes resultados podem ser visto na Tabela 4.

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

Dentre os 122 pacientes encaminhados ao grupo, do total de 93 pacientes confirmados com SMD os achados mais frequentes do exame físico ao diagnóstico foram palidez (61,3%), hepatomegalia (54,8%) e esplenomegalia (47,3%).

Quanto às 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 $95,08/mm^3$, leucócitos iniciais $17.265/mm^3$; encontramos em 46 pacientes 7,27% de mieloblastos no sangue periférico. (Tabela 5).

Quanto às 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 $9.274 \text{ cel}/mm^3$ e $53.092 \text{ cel}/mm^3$, mieloblastos de 3,77% e 6,05% e plaquetas de $84.486 \text{ cel}/mm^3$ e $116.807 \text{ cel}/mm^3$, respectivamente (Tabela 6).

Referente às 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, hidroxauréia), 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 eritropoietina), 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 4
Diagnóstico de mielodisplasia sugerido previamente à revisão do GCB-SMD-PED, e os diagnósticos confirmados ou afastados após a revisão dos primeiros 114 pacientes

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

Tabela 5
Estatística descritiva dos dados do sangue periférico ao diagnóstico dos 93 casos de SMD

Item	Hemoglobina (g/dl) N°= 86*	Hematócrito (%) n° = 77*	VCM (fl) N° = 66*	Leucócitos (/mm ³) N°= 84*	Blastos (%) N°= 46*	Plaquetas (/mm ³) N°= 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

n°= número de casos avaliados por variável encontrada no sangue periférico. GCB-SMD-PED, jan/1983 a fev/2003. Dados do estudo

Tabela 6
Estatística descritiva dos dados do sangue periférico ao diagnóstico, subdivididos em SMD e LMMJ.

Variável	SMD		LMMJ	
	n° pacientes	Média	n° pacientes	Média
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/mm ³)	58	9.274,81	14	53.092,86
Blastos (%)	31	3,77	9	6,05
Plaquetas (cel/mm ³)	60	84.486,97	14	116.807,14

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%).

Quanto à evolução clínica, encontramos: óbito em 54,8% dos casos, remissão espontânea em 5,4% e 16,1% encontravam-se em tratamento conservador.

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

Transplante de medula óssea no tratamento de SMD em pediatria

Existem duas diferenças fundamentais no tratamento da SMD em crianças e em adultos. A primeira é que crianças têm uma longa expectativa de vida e, por isso, a abordagem terapêutica deve ter sempre intenção curativa. A SMD pediátrica tem comportamento mais agressivo, com mais de 40% de transformação para leucemia mielóide aguda (LMA), principalmente nos primeiros dois anos após o diagnóstico.⁷² A chance de uma criança com LMMC estar viva em oito anos sem TMO é de apenas 6%.⁷³ Os únicos pacientes que, a curto prazo, talvez tenham melhor prognóstico sem TMO são raras crianças com AR sem monossomia 7.^{72-74,75} Entretanto, quando transplantadas durante o primeiro ano após o diagnóstico, antes de existir progressão da doença, sua expectativa de SLE é de 78%.⁷⁶

A segunda diferença importante entre crianças e adultos é que a chance de cura com TMO é muito maior abaixo dos 20 anos devido a menor mortalidade associada ao procedimento⁷⁷ e menor chance de recidiva.⁷⁸

Antes de indicar o transplante, é muito importante afastar anormalidades constitucionais, associadas à SMD em 20% das crianças, pois podem também acometer o potencial irmão doador, como, por exemplo, a monossomia 7 familiar e Anemia de Fanconi.⁷² Pacientes com anemia de Fanconi devem ser tratados segundo protocolos específicos com baixas doses de ciclofosfamida no regime preparatório.

Apesar da chance de cura com transplante ser maior em pacientes com baixa porcentagem de blastos, o uso da quimioterapia inutória está associado a maior mortalidade associada ao procedimento.⁷⁹ Um terço dos doentes com mielodisplasia, metade dos que têm monossomia 7, nunca alcança remissão com quimioterapia.⁸⁰ Assim, pacientes com doador HLA-compatível geralmente são encaminhados diretamente para o transplante.

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

Grupo de Tratamento	Número de pacientes que receberam o tratamento	%(*)
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

Tabela 8
Número e porcentagem de pacientes segundo a causa do óbito

Causa do óbito	N	%
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

A sobrevida livre de eventos (SLE) com TMO alogênico publicada pelo European Working Group on Myelodysplastic Syndrome in Childhood (EWOG-MDS) foi de 38% em transplantes com doador irmão HLA idêntico e 22% após TMO não aparentado.⁸¹

Alguns fatores prognósticos foram identificados pelo EWOG-MDS em TMO aparentados e podem nos ajudar a delinear as melhores estratégias terapêuticas: regimes preparatórios baseados no uso do bussulfano foram significativamente melhores do que os que utilizaram radioterapia, com SLE de 62% *versus* 11%, respectivamente. A chance de recidiva foi de 38% com bussulfano e 78% com irradiação corporal total. A profilaxia da doença do enxerto contra o hospedeiro também influenciou a chance de cura dos pacientes: com o uso isolado de ciclosporina ou metotrexate, a chance de recidiva foi de 31% e SLE de 57%. Utilizando ciclosporina e metotrexate ou depleção de linfócitos-T, a chance de recidiva foi de 71%, reduzindo a SLE para apenas 23%.

Em relatos mais recentes do Registro Internacional de Transplante de Medula, pacientes abaixo dos 18 anos de

idade com AR/ARSA têm SLE de 72% e os transplantados para AREB/AREB-t, 63% de SLE em três anos.⁷⁸

Algumas questões ainda não foram estudadas em crianças, como o papel da esplenectomia antes do TMO, a utilização de células-tronco do sangue periférico e o papel dos transplantes de intensidade reduzida no tratamento de fases muito avançadas da doença, nas quais a mortalidade associada ao transplante pode exceder a chance de cura da doença.

Assim, crianças com SMD devem ser cuidadosamente avaliadas para que sejam afastadas anormalidades constitucionais. A tipagem HLA da criança e dos familiares deve ser realizada logo ao diagnóstico, assim como a inscrição no Redome daqueles sem doador idêntico. Regimes de condicionamento sem radioterapia e a profilaxia de DECH com droga única poderão contribuir para chance ainda maior de cura de pacientes pediátricos.

Transplante de medula óssea no tratamento da leucemia mielomonocítica juvenil

A LMMJ é uma desordem clonal originada das células-tronco pluripotentes. Tem incidência relatada de 1,2 por milhão em crianças de 0 a 14 anos. Acomete lactentes e crianças jovens, com a maioria dos casos em menores de 5 anos de idade. Geralmente é caracterizada por hepatoesplenomegalia importante, leucocitose com monocitose, anemia, trombocitopenia e hemoglobina fetal elevada na maioria dos pacientes. Mais de 80% dos pacientes tem cariótipo normal e são, por definição, cromossomo Philadelphia negativo e BCR-ABL negativos.^{82,83}

O tratamento deste tipo de doença mieloproliferativa pode consistir de regime quimioterápico único ou múltiplo e, em um número limitado de pacientes, esses regimes apresentam respostas variáveis, determinando poucas evidências de que melhore os resultados de sobrevida. Apenas o transplante de células progenitoras (TCP) alogênico mostrou melhores resultados nas taxas de sobrevida. Apesar deste fato, a taxa de recaída é alta, variando de 28% a 55% na maioria dos estudos, com sobrevida livre de doença (SLD) em cinco anos de 25 a 40%.⁸⁴⁻⁸⁶

De 91 pacientes tratados com TCP em 16 diferentes publicações, 38 (41%) permaneceram vivos, incluindo 30/60 pacientes que receberam transplante HLA compatível, ou com apenas um antígeno incompatível de doador familiar, 2/12 com doadores não compatíveis e 6/19 com doador não relacionado compatível. A estimativa de sobrevida para os pacientes com TCP HLA compatível de doador familiar parece significativamente melhor do que com qualquer outra modalidade terapêutica. Citorredução agressiva ou esplenectomia não mostram evidências de melhora nas taxas de sobrevida ou mesmo diminuição do risco de recaída da doença pós-transplante.

O maior estudo em TCP alogênico em pacientes com

LMMJ indicou que o regime de condicionamento com bussulfano e outra droga citotóxica ofereceu melhor taxa de sobrevida livre de evento (SLE), principalmente em relação à recaída da doença, em crianças com doador HLA relacionado e compatível, comparado a qualquer outra modalidade terapêutica, incluindo irradiação corporal total.

O EWOG-MDS (European Working Group on Myelodysplastic Syndrome in Childhood) em conjunto com o European Blood and Marrow Transplantation (EBMTR) reportaram os resultados avaliados em 110 crianças portadoras de LMMJ, após TCP alogênico, com a utilização de um regime de condicionamento que incluía bussulfano, ciclofosfamida e melfalano.⁸⁷⁻⁹⁰ Quarento e oito crianças receberam transplante de doador idêntico relacionado e 52 de doador não relacionado. Nesta série, a incidência cumulativa em cinco anos de morte relacionada ao transplante foi de 13% e da recaída da doença foi de 35%. A idade maior de 4 anos e sexo feminino preditivos de piores resultados. A taxa de SLE em cinco anos para os pacientes que receberam o transplante de doador relacionado e não relacionado foi de 55% e 49%, respectivamente.

Assim, fica claro que a tendência atual no tratamento de crianças portadoras de LMMJ é o transplante de células progenitoras alogênico, com taxas de sobrevida que ultrapassam 50%. A identificação de fatores prognósticos pode contribuir no esclarecimento aos pacientes quanto ao risco de recaída da doença.

Abstract

The Brazilian Cooperative Study Group on Pediatric Myelodysplastic Syndromes (GCB-SMD-PED) started in January 1997 with the goal of studying under 18-year-old patients with MDS or suspected MDS from all over the country. Some primary or secondary disorders are incorrectly called MDS. Because of this the GCB-SMD-PED is a referral group in the country to review and also to give diagnostic support (morphology, genetics, etc.). Some groups still use the FAB classification but two new classifications for pediatric cases have been published: one from the Sick Children's Hospital, University of Toronto, Canada the "CCC Classification" (category, cytology and cytogenetic), and the WHO pediatric classification by Hasle et al. Our proposal here is to present data from the 173 pediatric cases which were referred to the GCB-SMD-PED from 15 states (41 centers). From 1983 to 1997, 51 pediatric cases were registered as retrospective cases and from January 1998 to February 2003, 122 prospective cases were registered. From these 173 cases, 93 where confirmed as MDS. In 36.5% of them there was a transformation into acute leukemia with 82.3% as AML and 17.7% as ALL. The follow up showed that 54.8% died, 5.4% had spontaneous remission and 16.1% were in treatment with no chemotherapy (just transfusion or conservative approach). Infections were the primary cause of death (58.8%). Additionally, in this article the diagnostic approach according to classical or molecular genetics is shown with a review of literature for bone marrow transplantation in pediatric cases and other aspects which are different from the

approach offered to adult patients with MDS. Rev. bras. hematol. hemoter. 2006; 28(3): 226-237.

Key words: *Myelodysplasia in childhood; pediatric myelodysplastic syndrome; bone marrow transplantation in pediatric; MDS.*

Referências Bibliográficas

1. The 2nd International Symposium on Myelodysplastic Syndromes in Childhood, Hindsøglav Castle, Funen-Denmark, May 11-14, 2000. *Leukemia* 2000;14:956-971.
2. Lopes LF, Lorand-Metze I. Childhood myelodysplastic syndromes in a Brazilian population. *Pediatr Hematol Oncol* 1999;16:347-53.
3. Lorand-Metze I, Meira DG, Vassallo J, Lima CSP, Metzke K. The differential diagnosis between aplastic anemia and hypocellular myelodysplasia in patients with pancytopenia. *Haematologica* 1999;84:564-565.
4. Magalhães SMM, Vassallo J, Lorand-Metze I. Heterogeneity of bone marrow lymphoid nodules in myelodysplastic syndromes. *Virchows Archiv* 1999;435(3):177.
5. Niero-Melo L, Franco M, Gushiken T, Guilherme EL, de Abreu Machado PE. Myelodysplastic syndromes: clinical, hematological and histopathological evaluation of the bone marrow in 23 cases. *Rev Assoc Med Bras* 1987;33(3-4):53-6.
6. Souto EX, Chauffaile Md, Moncau JE, Niero-Melo L, Braga GW, Silva MR, et al. Myelodysplastic syndromes (MDS): prognostic factors and scoring systems. *Rev Paul Med* 1997; 115(5):1.537-41.
7. Novaretti MC, Sopelete CR, Velloso ER, Rosa MF, Dorlhiac-Llacer PE, Chamone Da. Immunohematological findings in myelodysplastic syndrome. *Acta Haematol* 2001;105(1):1-6.
8. 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).
9. Smith FO, Woods WG. Myeloproliferative and myelodysplastic disorders. In: Pizzo PA, Poplack DG, ed. Principles and practice of pediatric oncology. 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams e Wilkins; 2002. p.615-36.
10. Savva NN, Aleinikova OV. Experiences on MDS and JMML from Belarus. In: Lopes LF, Hasle H, eds. Myelodysplastic and myeloproliferative disorders in children. São Paulo: Lemar; 2003. p.247-58.
11. Chan GCF. Experiences on MDS and JMML from China/Hong Kong. In: Lopes LF, Hasle H, eds. Myelodysplastic and myeloproliferative disorders in children. São Paulo: Lemar; 2003. p.271-6.
12. Stary J. Experiences on MDS and JMML from the EWOG-MDS. In: Lopes LF, Hasle H, eds. Myelodysplastic and myeloproliferative disorders in children. São Paulo: Lemar; 2003. p.277-96.
13. Polychronopoulou S. Experiences on MDS and JMML from Greece. In: Lopes LF, Hasle H, eds. Myelodysplastic and myeloproliferative disorders in children. São Paulo: Lemar; 2003. p.297-316.
14. Manabe A, Nakahata T. Experiences on MDS e JMML from Japan. In: Lopes LF, Hasle H, eds. Myelodysplastic and myeloproliferative disorders in children. São Paulo: Lemar; 2003. p.317-24.
15. Wójcik D, Ussowicz M. Experiences on MDS and JMML from Poland. In: Lopes LF, Hasle H, eds. Myelodysplastic and myeloproliferative disorders in children. São Paulo: Lemar; 2003. p.325-30.

16. The Turkish National Pediatric MDS Study Group. Experiences on MDS and JMML from Turkey. In: Lopes LF, Hasle H, eds. Myelodysplastic and myeloproliferative disorders in children. São Paulo: Lemar; 2003. p.331-8.
17. Webb DKH. Experiences on MDS and JMML from the United Kingdom. In: Lopes LF, Hasle H, eds. Myelodysplastic and myeloproliferative disorders in children. São Paulo: Lemar; 2003. p.339-44.
18. Mathew P, Woods W. Experiences on MDS from the United States. In: Lopes LF, Hasle H, eds. Myelodysplastic and myeloproliferative disorders in children. São Paulo: Lemar; 2003. p.345-60.
19. Paula MJA. Caracterização clínica e laboratorial dos pacientes pediátricos com síndromes mielodisplásicas e o estudo das diferentes classificações propostas na literatura. São Paulo; 2004. [Dissertação de Mestrado-Fundação Antônio Prudente]
20. Koifman S, Ferraz I, Viana TS, Silveira CL, Carneiro MT, Koifman RJ, et al. Cancer cluster among young Indian adults living near power transmission lines in Bom Jesus do Tocantins, Pará, Brazil. *Cad Saúde Publica* 1998;14 Suppl 3:161-72.
21. Antonucci GA, de Syllos Colus IM. Chromosomal aberrations analysis in a Brazilian population. *Teratog Carcinog Mutation* 2000;20(5):265-72.
22. Caldas ED, de Souza LC. Assessment of the chronic risk for ingestion of pesticide residues in the Brazilian diet. *Rev Saúde Publica* 2000;34(5):529-37.
23. Arturo AC, Telles DL, Gorni R, Lima LL. Endosulfan residues in Brazilian tomatoes and their impact on public health and the environment. *Bull Environ Contam Toxicol* 1999;62:671-6.
24. Sharpe CR, Franco EL, de Camargo B, Lopes LF, Barreto JH, Johnsson RR, et al. Parental exposures to pesticides and risk of Wilms' tumor in Brazil. *Am J Epidemiol* 1995;141:210-7.
25. De Martinis BS, Kado NY, de Carvalho LR, Okamoto RA, Gundel LA. Genotoxicity of fractionated organic material in airborne particles from São Paulo, Brazil. *Mutat Res* 1999;446:83-94.
26. Ruiz MA, Augusto LGS, Vassalo J, Vigorito AC, Lorand-Metze I, Souza CA. Bone marrow morphology in patients with neutropenia due to chronic exposure to organic solvents: early lesions. *Path. Res Pract* 1994;190:151-154.
27. Rego EM, Garcia AB, Viana SR, Falcao RP. Characterization of acute lymphoblastic leukemia subtypes in Brazilian patients. *Leukemia Res* 1996;20:349-55.
28. Pombo de Oliveira MS, Loureiro P, Bittencourt A, Chiatton C, Borducchi D, De Carvalho SM, et al. Geographic diversity of adult t-cell leukemia/lymphoma in Brazil. The Brazilian ATLL Study Group. *Int J Cancer* 1999;83:291-8.
29. De Oliveira Md, Hamerschlag N, Chiatton C, Loureiro P. HTLV-I infection and adult T-cell leukemia in Brazil: an overview. *Rev Paul Med* 1996;114:1177-85.
30. Viana MB, Murao M, Ramos G, Oliveira HM, de Carvalho RI, de Bastos M, et al. Malnutrition as a prognostic factor in lymphoblastic leukemia: a multivariate analysis. *Arch Dis Child* 1994 ; 71:304-10.
31. Viana MB, Fernandes RA, de Carvalho RI, Murao M. Low socioeconomic status is a strong independent predictor of relapse in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Int J Cancer Suppl* 1998; 11:56-61.
32. Viana MB, Fernandes RAF, Oliveira BM, Murao M, Paes CA, Duarte AA. Nutritional and socioeconomic status in the prognosis of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Hematologica* 2001; 86:113-120.
33. Magalhaes IQ, Pombo de Oliveira MS, Bennett CA, Cordoba JC, Dobbin J, Ford AM, et al. TEL-AML1 fusion gene frequency in pediatric acute lymphoblastic leukemia in Brazil. *Br J Haematol* 2000;111:204-7.
34. Watanabe T, Watanabe M, Watanabe Y, Hotta C. Effects of oral administration of *Pfaffia paniculata* (Brazilian ginseng) on incidence of spontaneous leukemia in AKR/J mice. *Cancer Detect Prev* 2000;24:173-8.
35. Lopes LF, Dias Neto E, Lorand-Metze I, Latorre MRDO, Simpson AJ. Analysis of Vg/Jb trans-rearrangements in pediatric patients undergoing chemotherapy. *Brit J Haematol* 2001;113:1.001-1.008.
36. Gadner, H, Haas OA. Experience in pediatric myelodysplastic syndromes. *Hematol Oncol Clin North Am* 1992;6:655-72.
37. Hasle H. Myelodysplastic syndromes in childhood-Classification, epidemiology, and treatment. *Leuk Lymph* 1994;13:11-26.
38. Hasle H, Kenndrup G, Jacobsen BB, Heegaard ED, Hornsleth A, Lillevang ST. Chronic parvovirus infection mimicking myelodysplastic syndrome in a child with subclinical immunodeficiency. *Am J Pediatr Hematol* 1994;16:329-33.
39. Farhi DC, Luebbers EL, Rosenthal NS. Bone marrow biopsy findings in childhood anemia: prevalence of transient erythroblastopenia of childhood. *Archives of Pathology & Laboratory Medicine* 1998; 122:638-41.
40. Niero Melo L. Pitfalls in bone marrow cyto-hystology of pediatric MDS/JMML. In: Lopes LF, Hasle H, eds. Myelodysplastic and myeloproliferative disorders in children. São Paulo: Lemar; 2003. p 37-47.
41. May RB, Sunder TR: Hematologic manifestations of long-term valproate therapy. *Epilepsia* 1993;34:1098.
42. Strausbaugh LJ: Hematologic manifestations of bacterial and fungal infections. *Hematol Oncol Clin North Am* 1987;1:185-206.
43. Sandhaus LM, Scudder R. Hematologic and bone marrow abnormalities in pediatric patients with human immunodeficiency virus (HIV) infection. *Pediatr Pathol* 1989;18:277-88.
44. Wolfe LC, Winstein HJ, Ferry JA. Weekly clinicopathological exercises: Case 19-2003: A five-day-old girl with leukocytosis and a worsening rash from birth. *N Eng J Med* 2003;348:2557-66.
45. Hasle H, Niemeyer CM, Chessels JM, et al. A pediatric approach to the WHO classification of myelodysplastic and myeloproliferative diseases. *Leukemia* 2003;17:277-82.
46. 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.
47. 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.
48. Herm S. Cytogenetic findings in primary and secondary MDS. *Leuk Res* 1992; 16:43-6
49. 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.
50. Herman JG, Umar A, Polyak K, et al. Incidence and functional consequences of hMLH1 promoter hypermethylation in colorectal carcinoma. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1998;95:6870-5.
51. Esteller M, Sanchez-Cespedes M, Rosell R, Sidransky D, Baylin SB, Herman JG. Detection of aberrant promoter hypermethylation of tumor suppressor genes in serum DNA from non-small cell lung cancer patients. *Cancer Res* 1999;59:67-70.
52. Jones PA, Laird P. Cancer epigenetics comes of age. *Nature Genet* 1999;21:163-7
53. Sanchez-Cespedes M, Esteller M, Wu L, et al. Gene promoter hypermethylation in tumors and serum of head and neck cancer patients. *Cancer Res* 2000;60:892-5.
54. Momparler RL. Cancer epigenetics. *Oncogene* 2003;22:6479-83.
55. Preisler HD, Li B, Chen H, et al. P15INK4B gene methylation

- and expression in normal, myelodysplastic and acute myelogenous leukemia cells and in the marrow cells of cured lymphoma patients. *Leukemia* 2001;15:1589-95.
56. Chen H, Wu S. Hypermethylation of the p15 (INK4B) gene in acute leukemia and myelodysplastic syndromes. *Clin Med J* 2002; 115:987-90.
 57. Uchida T, Kinoshita T, Nagai H, *et al.* Hypermethylation of the p15INK4B gene in myelodysplastic syndromes. *Blood* 1997; 90:1403-9.
 58. Quesnel B, Guillermin G, Verecque R, *et al.* Methylation of the p15(INK4b) gene in myelodysplastic syndromes is frequent and acquired during disease progression. *Blood* 1998; 91:2.985-90.
 59. Tien HF, Tang JH, Tsay W, *et al.* Methylation of the p15(INK4B) gene in myelodysplastic syndrome: it can be detected early at diagnosis or during disease progression and is highly associated with leukaemic transformation. *Br J Haematol* 2001;112:148-54.
 60. Ihalainen J, Pakkala S, Savolainen ER, Jansson SE, Palotie A. Hypermethylation of the calcitonin gene in the myelodysplastic syndromes. *Leukemia* 1993;7:263-7.
 61. Dhodapkar M, Grill J, Lust JA. Abnormal regional hypermethylation of the calcitonin gene in myelodysplastic syndromes. *Leuk Res* 1995;19:719-26.
 62. Leone G, Teofili L, Voso MT, Lubbert M. DNA methylation and demethylating drugs in myelodysplastic syndromes and secondary leukemias. *Haematologica* 2002;87:1.324-41.
 63. Melki JR, Vincent PC, Clark SJ. Concurrent DNA hypermethylation of multiple genes in acute myeloid leukemia. *Cancer Res* 1999; 59:3730-40.
 64. Garcia-Manero G, Jeha S, Daniel J, *et al.* Aberrant DNA methylation in pediatric patients with acute lymphocytic leukemia. *Cancer* 2003;97:695-702.
 65. Vidal DO. Avaliação da frequência de metilação de promotores gênicos nas síndromes mielodisplásicas da infância. São Paulo; 2005. [Dissertação de mestrado-Fundação Antônio Prudente]
 66. 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.
 67. 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
 68. Souto EX, Kerbauy 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
 69. Sasaki H, Manabe A, Kojima S, *et al.* Myelodysplastic syndrome in childhood: a retrospective study of 189 patients in Japan. *Leukemia* 2001;15:1.713-20.
 70. 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
 71. 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.
 72. Luna-Fineman S, Shannon KM, Atwater SK, Davis J, Masterson M, Ortega J, *et al.* Myelodysplastic and myeloproliferative disorders of childhood: A study of 167 patients 1999;15: 93(2):459-66.
 73. Niemeyer CM, Arico M, Basso G, Biondi A, Cantu Rajnoldi A, Creutzig U, *et al.* Chronic myelomonocytic leukemia in childhood: a retrospective analysis of 110 cases. European Working Group on Myelodysplastic Syndromes in Childhood (EWOG-MDS). *Blood* 1997 May 15;89(10):3.534-43. Review.
 74. Kardos G, Baumann I, Passmore SJ, Locatelli F, Hasle H, Schultz KR, *et al.* Refractory anemia in childhood: a retrospective analysis of 67 patients with particular reference to monosomy 7. *Blood* 2003 Sep 15;102(6):1.997-2.003.
 75. Hasle H, Baumann I, Bergstrasser E, Fenu S, Fischer A, Kardos G, *et al.*; European Working Group on childhood MDS. The International Prognostic Scoring System (IPSS) for childhood myelodysplastic syndrome (MDS) and juvenile myelomonocytic leukemia (JMML). *Leukemia* 2004;18(12):2.008-14.
 76. Anderson JE, Appelbaum FR, Schoch G, Gooley T, Anasetti C, Bensinger WI, *et al.* Allogeneic marrow transplantation for refractory anemia: a comparison of two preparative regimens and analysis of prognostic factors. *Blood* 1996 Jan 1;87(1):51-8.
 77. Runde V, de Witte T, Arnold R, Gratwohl A, Hermans J, van Biezen A, *et al.* Bone marrow transplantation from HLA-identical siblings as first-line treatment in patients with myelodysplastic syndromes: early transplantation is associated with improved outcome. Chronic Leukemia Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Bone Marrow Transplant* 1998;21(3):255-61.
 78. Sierra J, Perez WS, Rozman C, Carreras E, Klein JP, Rizzo JD, *et al.* Bone marrow transplantation from HLA-identical siblings as treatment for myelodysplasia. *Blood* 2002 Sep 15;100(6):1.997-2.004.
 79. Hasle H, Arico M, Basso G, Biondi A, Cantu Rajnoldi A, Creutzig U, *et al.* Myelodysplastic syndrome, juvenile myelomonocytic leukemia, and acute myeloid leukemia associated with complete or partial monosomy 7. European Working Group on MDS in Childhood (EWOG-MDS). *Leukemia* 1999;13(3):376-85.
 80. Woods WG, Barnard DR, Alonzo TA, Buckley JD, Kobrinsky N, Arthur DC, *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 Jan 15;20(2):434-40.
 81. Locatelli F, Niemeyer C, Angelucci E, Bender-Gotze C, Burdach S, Ebell W, *et al.* Allogeneic bone marrow transplantation for chronic myelomonocytic leukemia in childhood: a report from the European Working Group on Myelodysplastic Syndrome in Childhood. *J Clin Oncol* 1997;15(2):566-73
 82. Cooper LNJ, Shannon KM, Loken MR, *et al.* Evidence that juvenile myelomonocytic leukemia can arise from a pluripotent stem cell. *Blood* 2000;96:2.310-2.313.
 83. Arico M, Biondi A, Pui C-H. Juvenile myelomonocytic leukemia. *Blood*. 1997;90:479-488.
 84. Smith FO, King R, Nelson G, *et al.* Unrelated donor bone marrow transplantation for children with juvenile myelomonocytic leukaemia. *Br J Haematol* 2002;116:716-724.
 85. Manabe A, Okamura J, Yumura-Yagi K, *et al.* Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for 27 children with juvenile myelomonocytic leukemia diagnosed based on the criteria of the International JMML Working Group. *Leukemia* 2002; 16:645-649.
 86. Arceci RJ, Longley BJ, Emanu PD. Atypical cellular disorders. *Hematology* 2002;297-314.
 87. Locatelli F, Pession A, Bonetti F, *et al.* Busulfan, cyclophosphamide and melphalan as conditioning regimen for bone marrow transplantation in children with myelodysplastic syndromes. *Leukemia* 1994;8:844.

88. Rubie H, Attal M, Demur C, *et al.* Intensified conditioning regimen with busulfan followed by allogeneic BMT in children with myelodysplasia. *Bone Marrow Transplant* 1994;13:759.
89. Gassas A, Doyle JJ, Weitzman S, *et al.* A basic classification and a comprehensive examination of pediatric myeloproliferative syndromes. *J Pediatr Hematol Oncol* 2005;27:192-196.
90. Locatelli F, Nöllke P, Zecca M. Hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) in children with juvenile myelomonocytic leukemia (JMML): results of the EWOG-MDS/EBMT trial. *Blood* 2005;105:410-419.

Avaliação: Um revisor externo e *editorial board*

Conflito de interesse: Não declarado

Recebido: 15/08/2006

Aceito após modificações: 25/08/2006

Grupo Cooperativo Brasileiro de Mielodisplasia na Infância

Coordenador: Luiz F. Lopes

Comitê de Morfologia:

Elizabeth Xisto Souto

Irene Lorand-Metze

Ligia Niero Melo

Maria Aparecida C.

Domingues

Mario Henrique M. Barros

Rafael Dezen Gaiolla

Comitê de Genética

Elvira Velloso

Maria de Lourdes Chauffaille

Rita de Cassia Silva Alves

Silvia Regina C. de Toledo

Marilda de Souza Gonçalves

Luiz Fernando Lopes

Paula Montandon Hokama.

Comitê de Terapêutica

Adriana Seber

Alexandre Gustavo Apa

Claudia Teresa de Oliveira

Elvis Terci Valera

Silvia M Luporini

Wellington Luiz Mendes

Comitê de Epidemio/Clínica

Célia Martins Campanaro

Elvis Terci Valera

Maria do Rosário D. O. Latorre

Mario José de Aguiar de Paula

Silvia Luporini

Vitoria Regia Pereira Pinheiro