

# PERFIL CLÍNICO-LABORATORIAL E SOBREVIDA DOS PACIENTES COM SÍNDROME MIELODISPLÁSICA ATENDIDOS NO AMBULATÓRIO DE HEMATOLOGIA DA FCMS-PUC-SP/CHS

*CLINICAL AND LABORATORIAL PROFILE AND SURVIVAL OF PATIENTS WITH MYELODISPLASIC SYNDROME IN THE HEMATOLOGY AMBULATORY FROM FCMS/PUCSP/CHS*

Marcelo Gil Cliquet<sup>1</sup>, Antoniana Furtado Cavalcante Vecina<sup>1</sup>, Rafael Vicente Lucena<sup>2</sup>, Wagner Lapa Pinheiro Júnior<sup>2</sup>

## RESUMO

**Introdução:** as síndromes mielodisplásicas (SMD) compreendem um espectro de doenças mieloides clonais (neoplásicas) que se caracterizam por hematopoiese ineficaz (displásica), distúrbios qualitativos de uma ou mais linhagens de células do sangue periférico, anormalidades cromossômicas e uma predileção variável de evolução para leucemias mieloides agudas. **Objetivos:** o presente estudo procurou traçar o perfil clínico-laboratorial e a curva de sobrevivida dos pacientes com SMD atendidos no Ambulatório de Hematologia da FCMS-PUCSP/CHS, bem como comparar as características clínico-laboratoriais e sobrevivida dos pacientes de acordo com número de blastos na medula óssea (MO). **Métodos:** entre agosto/2011 e abril/2012 foi analisado retrospectivamente 20 pacientes diagnosticados com SMD que passaram pelo Ambulatório de Hematologia da FCMS-PUCSP/CHS desde janeiro de 2007 a fevereiro de 2012, sendo preenchida uma ficha com os principais dados clínico-laboratoriais e classificação morfológica dos pacientes. Os pacientes foram ainda divididos em dois grupos: Grupo 1 com menos de 5% de blastos e Grupo 2 com  $\geq 5\%$  de blastos na MO. **Resultados:** a população estudada apresenta entre suas principais características faixa etária elevada, predomínio do sexo masculino, anemia como principal citopenia e em sua maioria apresentam um percentual de blastos na MO inferior a 5%. A taxa de sobrevivida global (SG) em dois anos foi estimada em 65% e em cinco anos foi de 54%. **Conclusão:** ao comparar as características clínico-laboratoriais e as taxas de SG dos pacientes de acordo com a porcentagem de blastos na MO, foram observados prevalência do sexo masculino, valores menores de plaquetas, dependência transfusional naqueles com blastos igual ou maior que 5% na MO e taxas de SG em dois anos de 83% entre aqueles com menos de 5% de blastos e 25% naqueles com blastos igual ou maior que 5% na MO. **Descritores:** síndromes mielodisplásicas; análise de sobrevivida; perfil de saúde.

## ABSTRACT

**Introduction:** myelodysplastic syndromes (MDS) comprise a spectrum of clonal myeloid disorders (neoplastic) characterized by ineffective hematopoiesis (dysplastic), qualitative disorders of one or more cell lines from peripheral blood, chromosomal abnormalities and a variable predilection of evolution to acute myeloid leukemia. **Objectives:** this study intended to establish clinical and laboratory profiles and survival curves of patients with MDS treated at the Ambulatório de Hematologia of FCMS-PUCSP/CHS and compare the clinical and laboratory features and survival curves of patients according to number of blasts in bone marrow (BM). **Methods:** between August/2011 and

April/2012 was analyzed retrospectively 20 patients diagnosed with MDS attended at the Ambulatório de Hematologia da FCMS-PUCSP/CHS from January 2007 to February 2012, and filled in a form with the main clinical and laboratory data, as well as the morphological classification of patients. The patients were further divided into two groups: Group 1 with less than 5% blasts and Group 2  $\geq 5\%$  blasts in the BM. **Results:** the study population has among its main features high age, male predominance, anemia as the main cytopenia, and mostly have a percentage of blasts in BM less than 5%. The rate of overall survival (OS) at two years was estimated at 65% and at five years was 54%. **Conclusion:** when comparing the clinical and laboratory characteristics and rates of OS of the patients according to the percentage of blasts in BM, a prevalence of males was observed, lower values of platelet transfusion dependence in those with blasts equal to or greater than 5% in BM and OS rates at two years of 83% among those with less than 5% blasts and 25% in those with blasts equal to or greater than 5% in BM. **Key-words:** myelodysplastic syndromes; survival analysis; health profile.

## INTRODUÇÃO

As Síndromes Mielodisplásicas (SMD) compreendem um espectro de doenças mieloides clonais que acometem preferencialmente indivíduos idosos e se caracterizam por hematopoiese ineficaz, citopenias, distúrbios qualitativos de uma ou mais linhagens de células do sangue periférico, anormalidades cromossômicas e uma predileção variável de evolução para leucemias mieloides agudas.<sup>1-3</sup> O diagnóstico se baseia em critérios estabelecidos no Consenso de Viena<sup>4</sup> de 2007, que incluem dados clínicos, morfológicos (aspirado e biópsia medular) e citogenéticos.

A classificação da Organização Mundial da Saúde (OMS)<sup>5</sup> para SMD, publicada em 2001 e reformulada<sup>6</sup> em 2008, associa a imunofenotipagem e a genética aos parâmetros clínicos, morfológicos e citoquímicos utilizados na classificação FAB<sup>7</sup> de 1982, permitindo um melhor delineamento dos grupos de risco dos pacientes com SMD.

O principal e mais utilizado sistema prognóstico, o “International Prognostic Scoring System” (IPSS), leva em

Rev. Fac. Ciênc. Méd. Sorocaba, v. 16, n. 1, p. 30 - 34, 2014

1. Professor (a) do Depto. Medicina - FCMS/PUC-SP

2. Acadêmico do curso de Medicina - FCMS/PUC-SP

Recebido em 12/11/2013. Aceito para publicação em 14/2/2014.

Contato: rafael\_vicente@live.com

consideração as seguintes variáveis: percentagem de blastos medulares, alterações cariotípicas e número de citopenias.<sup>8</sup>

De acordo com a pontuação das três variáveis, os pacientes são classificados em quatro grupos de risco, cada um com diferenças na sobrevida e apresentação clínica. A abordagem terapêutica do paciente com SMD é baseada na idade, condições clínicas e fatores de prognóstico.

O presente estudo procurou traçar o perfil clínico-laboratorial e a curva de sobrevida dos pacientes com SMD atendidos no Ambulatório de Hematologia da Faculdade de Ciências Médicas e da Saúde da Pontifícia Universidade Católica de São Paulo (FCMS-PUC/SP), bem como comparar as características clínico-laboratoriais e sobrevida dos pacientes de acordo com número de blastos na medula óssea (MO).

## MÉTODOS

Entre agosto/2011 e abril/2012 foram analisados retrospectivamente 20 pacientes diagnosticados consecutivamente como Síndrome Mielodisplásica (SMD) que são ou foram atendidos no Ambulatório de Hematologia da FCMS-PUC/SP desde março de 2007. Destes, dois foram excluídos da análise de sobrevida uma vez que houve perda do seguimento. As características avaliadas no início do acompanhamento foram: idade, sexo, presença ou não de comorbidades, nível de Hb (g/dl), número de leucócitos (/mm<sup>3</sup>), neutrófilos (/mm<sup>3</sup>) e plaquetas (/mm<sup>3</sup>). Com base no hemograma inicial foi determinado o número de citopenias encontrado (de acordo com os critérios estabelecidos no Consenso de Viena).<sup>4</sup>

Da análise da medula óssea, realizada ao diagnóstico, foram anotados dados como a celularidade geral, a relação entre as séries granulocítica e eritrocítica (relação G/E), a presença de displasia (linhagem e características) e o percentual de blastos. O cariótipo, a biópsia e a imunofenotipagem da medula óssea quando realizados também foram anotados na ficha de dados.

Além de analisar o perfil clínico-laboratorial da amostra como um todo, os pacientes foram ainda divididos em dois grupos de acordo com a quantidade de blastos na MO: Grupo 1 (blastos menor que 5%) e Grupo 2 (blastos maior ou igual a 5%), para que fosse realizada uma análise comparativa entre os perfis dos grupos bem como entre suas respectivas curvas de sobrevida.

Na análise estatística foram utilizados os seguintes testes: teste exato de Fisher,<sup>9</sup> com a finalidade de comparar os gêneros com a porcentagem de blastos na MO; teste de Mann-Whitney<sup>9</sup> para comparar o Grupo 1 e o Grupo 2 em relação ao valor de hemoglobina, número de neutrófilos e plaquetas; método de Kaplan-Meier,<sup>10</sup> com a finalidade de estimar a taxa de Sobrevida Global dos pacientes como um todo (n = 18), taxas

de SG dos Grupos 1 e 2 e dos gêneros masculino e feminino, considerando como marco inicial a data do diagnóstico e final o óbito ou a data da última consulta; teste de Logrank,<sup>10</sup> com a finalidade de comparar os resultados obtidos pelo Método de Kaplan-Meier para os Grupos 1 e 2. O nível de significância foi fixado em 0,05 para todos os testes e para a construção das curvas de sobrevida foi utilizado o software IBM SPSS Statistics versão 20.0.

## RESULTADOS

O conjunto dos dados obtidos nos permite definir o perfil clínico-laboratorial dos pacientes com SMD apresentado a seguir. A idade mínima dos pacientes foi de 30 anos e a máxima foi de 85 anos, com a mediana de idade de 68 anos. Houve predomínio do sexo masculino (65%).

Em relação ao hemograma, 40% apresentavam unicítopenia (apenas anemia em 50%, apenas neutropenia em 45% e apenas plaquetopenia em 5%), 25% bicitopenia (40% anemia e neutropenia, 40% anemia e plaquetopenia e 20% neutropenia e plaquetopenia) e 35% pancitopenia. A mediana de Hb foi de 7,4g/dl para homens (7,1g/dl entre os anêmicos) e 9,1g/dl para mulheres (8,2g/dl entre as anêmicas); a mediana de neutrófilos foi de 950/mm<sup>3</sup> (600/mm<sup>3</sup> entre aqueles com neutropenia) e a de plaquetas foi de 70.000/mm<sup>3</sup> (27.000/mm<sup>3</sup> entre aqueles com plaquetopenia) (Tabela 1).

Em relação ao mielograma, 70% apresentavam MO hiperclular. Foi encontrada displasia em uma única linhagem em 30% dos casos, em duas linhagens em 35% dos casos e displasia trilinear em 30%. Não foi encontrada displasia à análise morfológica em um paciente (5%). Dos pacientes que apresentaram displasia na MO de apenas uma linhagem, 67% ocorreu na linhagem granulocítica e 33% na linhagem eritróide. Dos pacientes que apresentaram duas displasias na MO, 86% envolveram as linhagens granulocítica e eritróide e 14% as linhagens granulocítica e megacariocítica.

A distribuição dos pacientes segundo as classificações FAB e OMS (2008) evidencia um predomínio de pacientes nos grupos de baixo percentual de blastos na MO (Tabelas 2 e 3).

Entre os nossos pacientes, apenas seis (30%) puderam ser estratificados em grupos de risco de acordo com o IPSS, entre eles houve um predomínio do Grupo de Risco Intermediário 1 (83%).

Os pacientes foram divididos em dois grupos de acordo com a quantidade de blastos na MO: Grupo 1 e Grupo 2. O Grupo 1 é composto por pacientes com menos de 5% de blastos na MO, enquanto o Grupo 2 é composto por pacientes com uma quantidade de blastos igual ou maior a 5% na MO. Em seguida, as características clínico-laboratoriais desses dois grupos (Tabela 4).

Tabela 1. Características hematológicas dos pacientes portadores de Síndrome Mielodisplásica

Hemoglobina				
	Sexo Masculino		Sexo Feminino	
Varição	5,4 a 11,8 g/dl		Varição	8,2 a 14 g/dl
Média	8 g/dl		Média	9,6 g/dl
Mediana	7,4g/dl		Mediana	10,1g/dl
Plaquetas				
Varição	13.000 a 314.000/mm <sup>3</sup>			
Média	123.150/mm <sup>3</sup>			
Mediana	70.000/mm <sup>3</sup>			
Neutrófilos				
Varição	500 a 3.300/mm <sup>3</sup>			
Média	1.379/mm <sup>3</sup>			
Mediana	950/mm <sup>3</sup>			
Leucócitos				
Varição	900 a 23.000/mm <sup>3</sup>			
Média	4.502/mm <sup>3</sup>			
Mediana	3245/mm <sup>3</sup>			

Fonte: tabela elaborada pelos autores

Tabela 2. Distribuição dos pacientes portadores de Síndrome Mielodisplásica segundo classificação FAB

Classificação	Pacientes	
	Número	Porcentagem (%)
AR	11	55
ARSA	2	10
AREB	7	35

Fonte: tabela elaborada pelos autores

Tabela 3. Distribuição dos pacientes portadores de Síndrome Mielodisplásica segundo classificação OMS (2008)

Classificação	Pacientes	
	Número	Porcentagem (%)
CRDU	5	25
ARSA	2	10
CRDM	4	20
AREB-1	2	10
AREB-2	5	25
SMD assoc. del(5q)	2	10

Fonte: tabela elaborada pelos autores

Tabela 4. Características dos Grupos 1 e 2 dos pacientes portadores de Síndrome Mielodisplásica

Característica	Grupo	
	1 (n = 14)	2 (n = 6)
Idade (anos)		
Média	64,5	66,6
Mediana	68	68,5
Hemoglobina (g/dl)		
Média	8,8	7,9
Mediana	7,9	7,7
Neutrófilos (mm <sup>3</sup> )		
Média	1542,8	998
Mediana	1350	550
Plaquetas (mm <sup>3</sup> )		
Média	163.642	28.666
Mediana	168.500	22.500

Fonte: tabela elaborada pelos autores

Ao comparar o número de plaquetas, o Grupo 1 apresenta valores significativamente maiores que o Grupo 2 ( $p = 0,0065$ ). Em relação ao número de neutrófilos e níveis de hemoglobina, os Grupos 1 e 2 não diferem significativamente ( $p = 0,0990$  e  $p = 0,5919$ , respectivamente), apesar de apresentar valores maiores no Grupo 1.

Foi possível demonstrar associação entre a dependência transfusional e a maior porcentagem de blastos na MO ( $p = 0,0209$ ). Pode-se afirmar também que há associação entre o

gênero masculino e a presença de blastos maior que 5% no mielograma ( $p = 0,0442$ ).

A Taxa de Sobrevida Global em 24 meses do total dos pacientes analisados foi de 65% (Gráfico 1). As Taxas de Sobrevida Global em 24 meses para os pacientes dos Grupos 1 e 2 foram respectivamente 83% e 25% ( $p = 0,053$ ). A mediana de sobrevida foi de 150 dias para os pacientes com maior porcentagem de blastos na MO e ainda não foi atingida no grupo com menos de 5% de blastos (Gráfico 2).

Gráfico 1. Sobrevida global dos pacientes com SMD

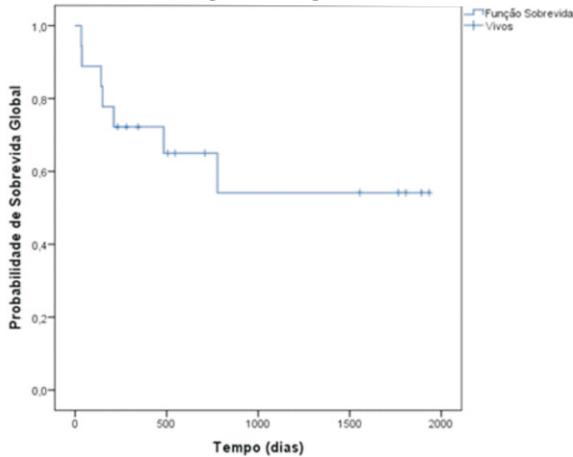
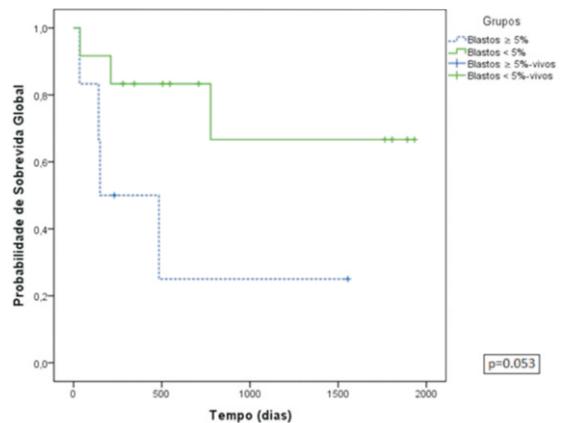


Gráfico 2. Sobrevida global dos pacientes com SMD de acordo com a porcentagem de blastos na medula óssea



Obs.: gráficos em cores disponíveis na versão *on line* desta revista (<http://revistas.pucs.br/rfems>).

## DISCUSSÃO

Em relação às características epidemiológicas da SMD, embora sua incidência não seja bem definida, sabe-se que ela aumenta com a idade. As estimativas são de 0.5/100.000 habitantes entre a população inferior aos 50 anos até 89/100.000 entre aqueles com mais de 80 anos.<sup>11</sup> A mediana de idade na maioria das séries é de 65 anos e há uma predominância no sexo masculino.

A análise dos dados permitiu-nos verificar que a idade da população em estudo variou de 30 a 85 anos, sendo a mediana de idade de 68 anos, próxima daquela encontrada nos estudos epidemiológicos alemão e inglês (72 e 69 anos, respectivamente).<sup>12</sup> Além disso, há uma maior quantidade de homens que mulheres acometidos pela doença (relação homem/mulher de 1.8:1.0),<sup>11</sup> o que converge com a maior parte dos estudos que estabelece um predomínio do sexo masculino bem como a idade acima de 60 anos.

A anemia é a principal citopenia encontrada na SMD, sendo também a principal citopenia encontrada na nossa população (75% de todos os pacientes a apresentavam). O valor médio de hemoglobina encontrado entre os homens foi de 8 g/dl e entre as mulheres de 9,6 g/dl, e as medianas foram de 7,4 g/dl e 9,1 g/dl, respectivamente. Pensamos inicialmente que essa diferença decorresse da presença de pacientes do sexo feminino que apresentavam outras citopenias que não anemia. Porém, quando fizemos a mediana do nível de Hb, apenas entre os anêmicos (Hb = 7,1 g/dl nos homens e 8,2 g/dl nas mulheres) ela persistiu mais baixa entre os homens, talvez porque todos os pacientes com maior porcentagem de blastos na MO ( $\geq 5\%$ ) fossem do sexo masculino, comprometendo mais intensamente a hematopoese.

O valor médio de neutrófilos em nossa população foi de 1.379/mm<sup>3</sup>, apresentou uma variação de 500/mm<sup>3</sup> a 3.300/mm<sup>3</sup> e mediana de 950/mm<sup>3</sup>.

Em nossa amostra, 65% dos pacientes apresentaram neutropenia, sendo que a mediana de neutrófilos neste grupo em particular foi de 600/mm<sup>3</sup>. A neutropenia (considerada como número de neutrófilos abaixo de 1.500/mm<sup>3</sup> segundo o Consenso de Viena 2007)<sup>4</sup> é a segunda citopenia mais comum encontrada na SMD e favorece o aparecimento de infecções bacterianas.

O valor médio de plaquetas em nossa população foi de 123.150/mm<sup>3</sup>, apresentou uma variação de 13.000/mm<sup>3</sup> a 314.000/mm<sup>3</sup> e mediana de 70.000/mm<sup>3</sup>. A plaquetopenia (considerada como número de plaquetas abaixo de 100.000/mm<sup>3</sup> segundo o Consenso de Viena 2007)<sup>4</sup> é a citopenia menos frequente na SMD, porém, na população analisada, 55% dos pacientes apresentaram-na, sendo a mediana de plaquetas neste grupo igual a 27.000/mm<sup>3</sup>.

A medula óssea apresentou-se hiper celular em 70% dos nossos pacientes, ao encontro com o paradoxo clássico entre pancitopenia e medula “cheia”, característico da SMD, o que reflete a morte celular acelerada dentro da medula óssea.

Entre as alterações displásicas descritas na literatura, o achado de alteração megaloblastóide nuclear, multinuclearidade e deficiência de hemoglobinizacão foram os mais descritos para a série eritróide.

A hipogranulação e o assincronismo de maturação núcleo/citoplasma foram os principais achados na série granulocítica.<sup>13</sup>

Na série megacariocítica, a menos acometida no nosso levantamento (35% dos casos), a presença de micromegacariócitos foi a mais comum.

Na nossa série, as alterações displásicas na série granulocítica foram as mais comuns (em 85% dos pacientes), seguida pela diseritropoese, encontrada em 70% da população. Um caso (5% da amostra) não apresentou qualquer alteração displásica na MO. No entanto, preenche os critérios diagnósticos de SMD estabelecidos no Consenso de Viena,<sup>4</sup> pois possui citopenia persistente de uma linhagem, (excluindo-se outras causas para citopenia) e um fenótipo anormal das células da MO, indicativo de população monoclonal mieloide pela imunofenotipagem.

A distribuição dos tipos FAB varia muito na literatura, porém, em estudos mais recentes, as SMD de baixo risco, com blastos inferiores a 5%, são os tipos mais frequentes.<sup>14</sup> Os nossos dados, portanto, estão de acordo com esses estudos, uma vez que 65% dos pacientes apresentaram até 5% de blastos na MO, sendo classificados em AR e ARSA.

Na distribuição segundo a classificação OMS (2008)

também foi observado o predomínio dos subtipos com blastos inferiores a 5% na MO, 65% da nossa população (25% de CRDU, 20% de CRDM, 10% de ARSA e 10% de SMD associada à del (5q) isolada).

Em relação a SMD-t, uma paciente apresentou SMD cinco anos após o tratamento de um câncer de pulmão com quimioterapia e radioterapia, o que corresponde a 5% da nossa população, enquanto na literatura essa estimativa é de 10%.<sup>15</sup>

Apesar das dificuldades na realização da imunofenotipagem e do cariótipo de MO, uma vez que esses exames não são realizados em Sorocaba e devem ser encaminhados a São Paulo via Laboratório do Conjunto Hospitalar de Sorocaba (CHS), eles foram realizados em 65% e 50% da nossa população, respectivamente.

A imunofenotipagem da MO realizada por citometria de fluxo foi capaz de detectar expressões anormais de antígenos celulares relacionados à linhagem e maturação das diversas séries hematopoéticas, além de quantificar as células CD34 (imaturas). Portanto, foi útil ao diagnóstico e classificação das SMDs.

Quanto ao cariótipo da MO vale ressaltar a dificuldade na obtenção de seu resultado. Inicialmente pelos obstáculos na inclusão desse exame na prática clínica tanto pelo custo como pela carência de profissionais capazes de realizá-lo. Como também pela técnica exigida para sua realização, como a necessidade de metafase no material coletado, o que compromete o resultado em algumas situações. O exame foi realizado em 50% da nossa população, sendo passível de resultado em apenas 30%, o que impossibilitou a classificação de todos os pacientes quanto ao IPSS.

A Taxa de Sobrevida Global (TSG) da população analisada foi de 65% em dois anos e de 54% em cinco anos. Tais valores são superiores se comparados aos achados na literatura, em que foram encontradas TSG em dois anos de 51%<sup>12</sup> e de 47%.<sup>16</sup> A superioridade aparente da TSG pode ser decorrente do pequeno número de pacientes analisados bem como do predomínio de pacientes com baixo número de blastos na MO.

A diferença nas TSG em 24 meses para os Grupos 1 e 2 é notória (83% e 25%, respectivamente). Para o Grupo 1, a mediana de sobrevida foi de 150 dias e para o Grupo 2 esta ainda não foi alcançada. Apesar disso não houve diferença estatística significativa entre a TSG dos dois grupos, muito provavelmente refletindo o tamanho pequeno da nossa amostra.

O estudo sugere que devido à dificuldade na prática clínica em aplicarmos índices prognósticos internacionais (que necessitam de exames mais complexos, como o cariótipo da MO), podemos recorrer no dia a dia à porcentagem de blastos na MO como ferramenta útil no estabelecimento do prognóstico dos pacientes com SMD. Esta forma de avaliação de prognóstico é viável para Serviços de Hematologia de qualquer porte e auxilia sobremaneira na proposta terapêutica.

## REFERÊNCIAS

1. Munker R, Hiller Em, Glass J, Paquette R. Modern hematology: biology and clinical management. 2ª ed. Totowa: Humana Press; 2007. p.195-205.
2. Kaushansky K, Lichtman MA, Beutler E, Kipps TO, Seligsohn U. Williams hematology. 7th ed. New York: McGraw-Hill Professional; 2005.
3. Lorand-Metze I. Síndromes mielodisplásicas, sua importância no nosso meio. Rev Bras Hematol Hemoter. 2006;28(3):165.
4. Valent R, Nornt HP, Bennett JM, Fonatsck C, Germing U, Greenberg P, et al. Definitions and standards in the diagnosis and treatment of the myelodysplastic syndromes: Consensus statements and report from a working conference. Leuk Res. 2007;31(6):727-36.
5. Vardiman JW, Harris NL, Brunning RD. The WHO classification of the myeloid neoplasms. Blood. 2002;100:2292-302.
6. Zerbini MC, Soares FA, Velloso ED, Chauffaille ML, Paes RP. World Health Organization classification of tumors of hematopoietic and lymphoid tissues, 4th edition, 2008: major changes from the 3rd edition, 2001. Rev Assoc Med Bras. 2011;57(1):6-73.
7. Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT, Flandrin G, Galton DA, Gralnick HR, et al. Proposals for the classification of the myelodysplastic syndromes. Br J Haematol. 1982;51:189-99.
8. Apa AG, Gutz CN. Fatores prognósticos nas síndromes mielodisplásicas. Rev Bras Hematol Hemoter. 2006;28(3):198-200.
9. Siegel SE, Castellan Jr NJ. Estatística não paramétrica para ciências do comportamento. 2ª ed. Porto Alegre: Artmed; 2006.
10. Bland JM, Altman DG. The logrank test. BMJ. 2004;328:1073.
11. List A, Sandberg A, Doll D. Myelodysplastic Syndromes. In: Greer J, Foerster J, Rodgers G, Paraskevas F, Glader B, Arber D, et al., editores. Wintrobe's clinical hematology. 12th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2009. p.1956-87.
12. Ferreira Júnior MA. Síndromes mielodisplásicas: enfoque epidemiológico e clínico em serviço de referência de alta complexidade [tese]. Campo Grande: Universidade Federal de Mato Grosso do Sul; 2011.
13. Niero-Melo L, Resende LS, Gaiolla RD, Oliveira CT, Domingues MA, Moraes Neto FA. Diretrizes para diagnóstico morfológico em síndromes mielodisplásicas. Rev Bras Hematol Hemoter. 2006;28(3):167-74.
14. Bortolheiro TC. Classificações morfológicas das síndromes mielodisplásicas: da classificação Franco-Americana-Britânica (FAB) à classificação da Organização Mundial da Saúde (OMS). Rev Bras Hematol Hemoter. 2006;28(3):194-7.
15. Velloso E, Aldred V, Chamone D. Síndromes mielodisplásicas. In: Martins M, Carrilho F, Alves V, Castilho E, Cerri G, Wen C, editores. Clínica médica. São Paulo: Manole; 2009. v. 3, p. 267-82.
16. Ma X, Does M, Raza A, Mayne St. Myelodysplastic syndromes: incidence and survival in the United States. Cancer. 2007;109(8):1536-42.