

**Faculdade de Ciências Médicas da
Universidade Estadual de Campinas**

**ESTUDO DA MEDULA ÓSSEA EM LEUCEMIA
MIELÓIDE AGUDA DO ADULTO E SUAS
CORRELAÇÕES CLÍNICAS E LABORATORIAIS**

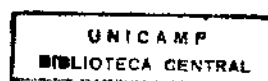
Carmen Silvia Passos Lima *R/628*

Orientador: Prof. Dr. Cármino Antonio de Souza *t*

Co-orientador: Prof. Dr. José Vassallo *vassallo*

Campinas

- 1992 -



**Tese apresentada ao Departamento de Clínica Médica
da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade
Estadual de Campinas para obtenção do título de
Doutor em Clínica Médica**

**A minha mãe, Wanda,
por ter dado o melhor de si.**

**E a você, Ricardo,
por ter estado presente nas linhas e entrelinhas.**

AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Dr. Cármino Antonio de Souza, que além da orientação necessária para a execução deste trabalho, me proporcionou o apoio e o incentivo próprios de um amigo.

Ao Prof. Dr. José Vassallo, por ter acreditado em mim, muito antes que eu mesma.

À Disciplina de Hematologia e Hemoterapia do Departamento de Clínica Médica da FCM da UNICAMP, pelas facilidades oferecidas durante a realização deste trabalho.

Ao Laboratório de Patologia Experimental do Departamento de Anatomia Patológica da FCM da UNICAMP, em especial à bióloga **Marina Moreira de Lima**, pela realização dos exames imuno-histoquímicos.

Ao Prof. Dr. Euclides Custódio de Lima Filho e à Ana Paula Pellegrino Bechelli e Carlos Henrique Abdalad Pires, pela assessoria em toda a análise estatística.

À Profa. Dra. Marilisa Berti de Azevedo Barros, por sua colaboração na interpretação dos dados epidemiológicos.

À Seção de Informática do HEMOCAMP, em especial ao Estefane Garcia, pela colaboração na elaboração das tabelas, gráficos, diagramação e impressão deste trabalho.

Às biólogas Aparecida Ribeiro de Carvalho Reis e Aglaê Maria Bortoluci, pela realização dos cortes histológicos e das colorações padronizadas.

Aos colegas médicos que souberam compreender o possível valor deste trabalho e colaboraram na execução das biópsias de medula óssea.

À minha amiga, Cármen Lúcia Rodrigues Arruda, que digitou esta tese com dedicação e carinho.

A todos aqueles que colaboraram direta ou indiretamente para a realização deste trabalho.

CONTEÚDO

I	. INTRODUÇÃO.....	1
II	. OBJETIVOS.....	13
III	. CASUÍSTICAS E MÉTODOS.....	15
IV	. RESULTADOS.....	27
	1. Avaliação clínica.....	28
	2. Avaliação do sangue periférico.....	33
	3. Avaliação citológica da medula óssea.....	36
	3.1 Celularidade.....	37
	3.2 Atipias celulares.....	38
	3.3 Classificação FAB.....	44
	4. Avaliação histológica da medula óssea.....	50
	4.1 Tecido ósseo, vasos e estroma.....	51
	4.2 Celularidade global e tecido adiposo.....	54
	4.3 Celularidade das séries vermelha, branca e megacariocítica.....	54
	4.4 Atipias celulares.....	56
	4.5 Classificação FAB.....	57

5. Comparações entre as avaliações citológica e histológica da medula óssea ..	60
5.1 Tecido ósseo, vasos e estroma.....	61
5.2 Celularidade global	61
5.3 Celularidade das séries vermelha, branca e megacariocítica.....	61
5.4 Atipias celulares trilineares.....	62
5.5 Classificação FAB	65
V . ILUSTRAÇÕES	67
VI . DISCUSSÃO	75
VII . CONCLUSÕES.....	108
VIII . SUMÁRIO	112
IX . SUMMARY.....	114
X . REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	116
XI . ANEXOS	131

INTRODUÇÃO

1 - CONSIDERAÇÕES GERAIS

Desde a sua primeira descrição por FRIEDREICH, em 1857, citada por LICHTMAN & HENDERSON em 1990, a leucemia aguda foi extensivamente investigada em suas características clínicas, do sangue periférico e da medula óssea. Entretanto, vários de seus aspectos, como a etiologia e a fisiopatologia, ainda estão por ser determinados com exatidão; justifica-se, assim, a busca de maiores conhecimentos sobre ela.

As leucemias agudas podem ser classificadas em três categorias, com base no estudo morfológico à microscopia óptica e no padrão imunológico apresentado. Essas categorias são: leucemia linfóide aguda (LLA), leucemia mielóide aguda (LMA) e leucemia indiferenciada (OLIVEIRA, 1988; CHESON et al., 1990; HENDERSON, 1990). Mais recentemente, foram descritas as leucemias híbrida e mista (VAN DEN BERGHE, 1988; BAIN, 1990; BAIN & CATOVSKY, 1990, LICHTMAN & HENDERSON, 1990; CHESON et al., 1990; CATOVSKY et al., 1991).

A incidência da LMA é de aproximadamente três casos por 100.000 habitantes por ano, nos Estados Unidos e países do oeste europeu (GALE & FOON, 1986; SANDLER, 1987; HENDERSON, 1990; LICHTMAN & HENDERSON, 1990). A incidência aumenta com a idade, de forma semelhante às demais doenças neoplásicas, constituindo cerca de 80% das leucemias agudas do adulto (GALE & FOON, 1986; SANDLER, 1987; BAIN, 1990; HENDERSON, 1990; MILLER, 1991). A distribuição dos pacientes de acordo com a idade apresenta uma mediana próxima aos cinquenta anos (GALE & FOON, 1986). A incidência da doença em pacientes do sexo masculino é discretamente superior à observada em pacientes do sexo feminino, guardando uma relação de 1,3:1,0 (HENDERSON, 1990). Os únicos dados sobre a incidência de LMA no Brasil foram fornecidos pelo Registro Nacional de Patologia Tumoral, do Instituto Nacional do Câncer, Órgão vinculado ao Ministério da Saúde (1991). Foram registrados, no período de 1981 a 1985, 782 casos de LMA. Desses, 448 casos ocorreram em pacientes do sexo masculino e 334 ocorreram em pacientes do sexo feminino. É provável que esses dados não reflitam a incidência real da doença em nosso meio, como consequência da falta de notificação de casos diagnosticados ou ainda, das deficiências de diagnóstico da doença.

2 - ASPECTOS CLÍNICOS EM LMA

A LMA é uma doença neoplásica com origem na célula progenitora hematopoética e com proliferação e diferenciação desordenadas. Os blastos se acumulam na medula óssea, suprimindo a proliferação e a diferenciação dos glóbulos vermelhos, dos neutrófilos e das plaquetas. Essa supressão aparece como causa principal das manifestações maiores da doença, que são: a fraqueza e a palidez cutâneo-mucosa, resultantes da anemia, a febre, geralmente associada a processo infeccioso secundário à neutropenia e a hemorragia, causada principalmente pela plaquetopenia (GALE & FOON, 1986; HENDERSON, 1990; LICHTMAN & HENDERSON, 1990). Entretanto, anormalidades morfológicas e funcionais dos neutrófilos e plaquetas e, ainda, alterações imunológicas foram relatadas em portadores de LMA, indicando que as manifestações da doença podem não ser causadas unicamente pela redução do número de células normais (HERSH et al., 1971; MASON, 1977; HENDERSON, 1990)

Outras manifestações relativamente frequentes são as decorrentes do acúmulo das células leucêmicas em órgãos. Há uma tendência de, inicialmente, esse acúmulo ocorrer em estruturas que são ou foram hematopoéticas, como os linfonodos, o fígado e o baço, resultando em linfonodomegalia, hepatomegalia e esplenomegalia. Menos frequentemente o acúmulo das células leucêmicas se dá em sítios extramedulares, como os pulmões, os rins e o sistema nervoso central (GALE & FOON, 1986; OLIVEIRA, 1988; HENDERSON, 1990; LICHTMAN & HENDERSON, 1990).

A duração dos sinais e sintomas da doença relatados pelo paciente na ocasião do diagnóstico é, em geral, curta, embora instalações insidiosas não sejam raras (GALE & FOON, 1986; BRITO-BABAPULLE et al., 1987; OLIVEIRA, 1988).

Algumas características clínicas como a idade avançada, a maior duração dos sintomas, o antecedente de doença hematológica, a presença de infiltração do sistema nervoso central, os achados de hepatoesplenomegalia ou linfonodomegalia, a presença de septicemia e a associação com outras doenças como diabetes, obesidade, insuficiência renal crônica, parecem determinar, segundo alguns autores, menores taxas de remissão ou, ainda, remissões de menor duração (KANSAL et al., 1976; BERNARD et al., 1984; VOGLER et al., 1984; GALE & FOON, 1986; LORAND-METZE, 1986; PREISLER et al., 1986; LICHTMAN &

HENDERSON, 1990; WAHLIN et al., 1991). Entretanto, outros autores consideram apenas a idade e o estado geral do paciente como fatores clínicos com importância prognóstica (KANSAL et al., 1976; GALE & FOON, 1986; SWIRSKY et al., 1986; LICHTMAN & HENDERSON, 1990; BLOOMFIELD et al., 1991; MILLER, 1991).

3 - AVALIAÇÃO DO SANGUE PERIFÉRICO EM LMA

A anemia é revelada por exame hematológico na maioria dos pacientes, acompanhada ou não de manifestações clínicas. A principal causa da anemia é a produção inadequada de glóbulos vermelhos pela medula óssea, infiltrada pelos blastos. Ocasionalmente, pode-se observar uma rápida destruição dos glóbulos vermelhos por mecanismo desconhecido (WINTROBE, 1967) ou, ainda mais raramente, pela presença de auto-anticorpos evidenciados pelo teste da anti-globulina humana, sugerindo o mecanismo auto-imune (CELIGNY et al., 1984; LICHTMAN & HENDERSON, 1990).

O número de glóbulos brancos pode estar diminuído, normal ou aumentado. A maioria dos pacientes apresenta neutropenia; entretanto, o número normal de neutrófilos ou, ainda, neutrofilia podem ocorrer ao diagnóstico (LICHTMAN & HENDERSON, 1990). A neutropenia é a principal responsável pelo desenvolvimento da infecção, importante causa de óbito nesses pacientes (HERSH et al., 1965; HENDERSON, 1990). As alterações numéricas dos neutrófilos não são a causa única do desenvolvimento dos processos infecciosos, uma vez que alterações morfológicas e funcionais dos mesmos podem estar presentes (CATOVSKY et al., 1972; SUDA et al., 1983; HENDERSON, 1990; LICHTMAN & HENDERSON, 1990). Pacientes com número elevado de glóbulos brancos podem apresentar o número de neutrófilos diminuído, normal, ou até aumentado, em valor absoluto. Estes últimos achados indicam que pode ocorrer a diferenciação das células leucêmicas (LICHTMAN & HENDERSON, 1990). A linfopenia e a imunossupressão isolada ou produzida pelos agentes quimioterápicos, bem como as alterações da fagocitose foram descritas, ainda, como causas de infecção (HERSH et al., 1971; BORELLA et al., 1972; HENDERSON, 1990). Os blastos estão presentes, em quantidades variáveis, no sangue periférico da maioria dos pacientes. Em leucopênicos, a presença de blastos é menos frequente, sendo necessária, às vezes, a realização de concentrado de glóbulos brancos ("buffy-coat") para a sua identificação (GALE & FOON,

1986; OLIVEIRA, 1988; LICHTMAN & HENDERSON, 1990). Os blastos podem ser agranulares (tipo I), conter poucos grânulos intracitoplasmáticos (tipo II), ou ainda apresentar a morfologia de monoblasto, promonócito ou megacarioblasto (BENNETT et al., 1985a; BENNETT et al., 1985b; CHESON et al., 1990). Os corpúsculos de Auer, inclusões citoplasmáticas elípticas, podem estar presentes em porcentagem variável de casos (10 a 30%), segundo os diferentes autores (GALE & FOON, 1986; OLIVEIRA, 1988; LICHTMAN & HENDERSON, 1990). Quando presentes, confirmam o diagnóstico da LMA.

A plaquetopenia é um achado frequente ao diagnóstico, podendo estar associada a sangramentos cutâneo-mucosos (HENDERSON, 1990; LICHTMAN & HENDERSON, 1990; MILLER, 1991). Resulta principalmente da menor produção medular de plaquetas, embora o decréscimo da sobrevivência destas células tenha sido descrito (COWAN, 1973; HENDERSON, 1990; LICHTMAN & HENDERSON, 1990). Anormalidades morfológicas e funcionais, como a presença de plaquetas gigantes e defeitos de agregação plaquetária, também podem ocorrer (PUI et al., 1982; WOODCOCK et al., 1984; LICHTMAN & HENDERSON, 1990).

Algumas características do sangue periférico como a elevada contagem de glóbulos brancos e a diminuição acentuada do número de plaquetas, parecem determinar, segundo alguns autores, menores taxas de remissão completa, ou ainda, remissões de menor duração (VOGLER et al., 1984; GALE & FOON, 1986; LORAND-METZE, 1986; SWIRSKY et al., 1986; LICHTMAN & HENDERSON, 1990), enquanto que o bastonete de Auer aparece como indicador de bom prognóstico (MERTELSMANN et al., 1980; GALE & FOON, 1986; SWIRSKY et al., 1986; BAIN & CATOVSKY, 1990; LICHTMAN & HENDERSON, 1990).

4 - AVALIAÇÃO CITOLÓGICA DA MEDULA ÓSSEA EM LMA

Tradicionalmente, o estudo da medula óssea em LMA é realizado em material obtido por punção e aspiração de uma cavidade medular, usualmente o corpo do esterno ou as espinhas ilíacas postero-superiores, por meio de um procedimento simples, denominado Mielograma. Com o material aspirado são realizados esfregaços em lâminas de vidro, que recebem rotineiramente a coloração de Romanovsky. Nessa coloração, são observadas os fragmentos

medulares e o esfregaço da medula óssea. A observação dos fragmentos medulares possibilita a avaliação da celularidade global e das celularidades das séries vermelha, branca e megacariocítica. Na avaliação do esfregaço da medula óssea são realizadas a contagem diferencial das células e a observação dos aspectos morfológicos dos blastos e das demais células medulares. Nas últimas décadas, a introdução das reações citoquímicas (Sudan Black, Peroxidase, Ácido Periódico Schiff e Alfa Naftil Acetato Esterase) ampliou a habilidade dos observadores ao diagnóstico da LMA (BROWMAN et al., 1986; KOEFFLER, 1987; BAIN & CATOVSKY, 1990; FLANDRIN et al., 1991). A avaliação do material medular corado por essas reações citoquímicas possibilita a quantificação das células positivas e a caracterização do padrão de positividade apresentado e, desta forma, a subclassificação da LMA.

Um sistema uniforme de classificação e nomenclatura das leucemias agudas, linfóides e mielóides, foi apresentado por um grupo de pesquisadores franceses, americanos e ingleses, denominado Grupo Cooperativo FAB (French, American, British) e relatado por BENNETT et al. (1976). Após a introdução de algumas modificações, esse sistema passou a constituir o que se chama na atualidade de classificação FAB das leucemias agudas (BENNETT et al., 1985a; BENNETT et al., 1985b). Essa classificação é baseada em elementos da avaliação morfológica (quantitativa e qualitativa) das células do sangue periférico e do aspirado medular, corados pelo Leishman e pelas reações citoquímicas, permitindo a identificação de seis subtipos: M1, M2, M3, M4, M5 e M6. A caracterização de um outro subtipo, M7, é mais complexa, devido a características próprias da doença. Nesses casos, o aspirado medular geralmente resulta em punção seca e, desta forma, o diagnóstico se baseia na análise do sangue periférico e na biópsia de medula óssea (HUANG et al., 1984; BENNETT et al., 1985a; JANDL, 1987; PALOMERA et al., 1988; RUIZ-ARGÜELLES & SAN-MIGUEL, 1989; LICHTMAN & HENDERSON, 1990; LORAND-METZE et al., 1991). Os blastos desses casos apresentam reatividade citoquímica inespecífica, necessitando para sua caracterização, de estudos imunológicos (detecção das glicoproteínas plaquetárias ou do antígeno Fator VIII: fator de von Willebrand) ou ainda, de estudos morfológicos à microscopia eletrônica, para a identificação da peroxidase plaquetária (BRETON-GORIUS et al., 1978; HUANG et al., 1984; BENNETT et al., 1985a; DHARMASENA et al., 1986; HANSON et al., 1987; SAN MIGUEL et al., 1988; KAWAGUCHI et al., 1990; LORAND-METZE et al., 1991). O grau de concordância entre diferentes observadores na subtipagem das LMA, utilizando a classificação FAB, está em torno de 85% (BENNETT et al., 1985b; BROWMAN et al., 1986).

A classificação FAB possibilitou a realização de um diagnóstico mais fidedigno da LMA, facilitando o estabelecimento do diagnóstico diferencial com outras doenças, como as síndromes mielodisplásicas, cujos limites eram anteriormente imprecisos. A homogeneização dos diagnósticos possibilitou que estudos clínicos e terapêuticos realizados em diferentes serviços pudessem ser comparados com maior confiança. Outra consequência importante da classificação FAB foi a de permitir a identificação de certos subtipos que parecem necessitar de diferentes medidas terapêuticas. Assim, as leucemias com componente monocitário (M4 e M5) parecem ser mais responsivas ao agente quimioterápico etoposide (PETERSON & LEVINE, 1987; LEONI et al., 1990). Já as leucemias promielocíticas (M3) são as únicas beneficiadas com a administração do ácido trans retinóico (CHEN et al., 1991; LO COCCO et al., 1991; WARRELL et al., 1991) e ainda, necessitam de medidas de suporte hemoterápico adicionais às padronizadas (GROOPMAN & ELLMAN, 1979; FELDMAN et al., 1989; STONE & MAYER, 1990; MASTRIANNI et al., 1992; TALMANN et al., 1992).

Recentemente, BRITO-BABAPULLE et al. (1987) identificaram pacientes que apresentam LMA "de novo" com evidências morfológicas da associação de atipias celulares em elementos das séries vermelha, granulocítica e megacariocítica, constituindo a chamada síndrome mielodisplásica trilinear (SMDT). São excluídos dessa categoria os pacientes com história prévia de exposição à quimioterapia ou radioterapia, os pacientes com diagnóstico prévio de síndrome mielodisplásica, os alcoólatras e os portadores de doença inflamatória crônica ou outras doenças neoplásicas, uma vez que estes fatores, por si só, podem induzir o aparecimento de atipias celulares. Desta forma, as LMA podem ser consideradas em dois grupos : no primeiro estão aquelas que apresentam a SMDT, o que ocorre em cerca de 10 a 15% dos casos, enquanto que no segundo grupo estão as LMA que não apresentam as atipias descritas, constituindo 85 a 90% dos casos. Uma importância dessa identificação reside na observação de que o grupo das LMA com SMDT parece obter menores índices de remissão completa, quando comparado ao grupo das LMA sem estas atipias (BRITO-BABAPULLE et al., 1987; BRITO-BABAPULLE et al., 1988; BAIN & CATOVSKY, 1990; GOASGUEN & BENNETT, 1992).

O Mielograma é suficiente para a realização do diagnóstico da LMA em cerca de 90% dos casos estudados (GIRALT & DIÁZ DE RADA, 1981; ISLAM et al., 1985). Nos 10% restantes, a aspiração resulta na obtenção de pouco material, ou mesmo de nenhum material (punção

seca), o que torna impossível o diagnóstico por esse meio. As causas de falha na obtenção de material medular estão associadas às alterações extremas da celularidade global (hipocelularidade e hiper celularidade) ou às alterações estromais como fibrose e necrose (BEARDEN et al., 1974; CARLOSS et al., 1977; MELO, 1977; HERNÁNDEZ-NIETO & ROZMAN, 1980b; GIRALT & DIÁZ DE RADA, 1981; KRAUSE, 1981b; FRISCH et al., 1985; ISLAM et al., 1985; PUI et al., 1985; BRUNNING, 1989; MUSTO et al., 1989). Nesses casos, o diagnóstico da LMA é realizado por meio da análise do sangue periférico e da biópsia de medula óssea, sendo a avaliação citológica realizada em impressões ("imprints") do fragmento de medula óssea em lâminas de vidro (JAMSHIDI & SWAIM, 1971; OLIVEIRA, 1988; BRUNNING, 1989).

5 - AVALIAÇÃO HISTOLÓGICA DA MEDULA ÓSSEA EM LMA

O diagnóstico de doenças hematológicas por meio da histologia da medula óssea é um difícil campo da Patologia. As diferenças morfológicas entre os tipos celulares são sutis, requerendo alta qualidade do material analisado para o diagnóstico adequado. Com a introdução de agulhas apropriadas, com o aperfeiçoamento da técnica para a realização da biópsia de medula óssea e com a introdução da técnica de imuno-histoquímica para a análise do material, esse procedimento ganhou um notável desenvolvimento, constituindo um complemento imprescindível para o estudo de numerosas hemopatias como a aplasia medular, os linfomas, as síndromes mielodisplásicas e as síndromes mieloproliferativas crônicas. Entretanto, essa situação não se aplica às leucemias agudas, uma vez que seu diagnóstico é fundamentalmente baseado em estudos citológicos. A maior parte dos serviços de hematologia não inclui a biópsia de medula óssea entre os exames necessários, limitando sua indicação aos casos cujos aspirados medulares resultaram em punção seca (GIRALT & DIÁZ DE RADA, 1981; BARTL et al., 1982; OLIVEIRA, 1988; BRUNNING, 1989; LICHTMAN & HENDERSON, 1990). Desta forma, são poucos os relatos da literatura sobre a avaliação da biópsia de medula óssea nessa doença. Em publicações existentes, a biópsia aparece como um procedimento complementar ao mielograma, acrescentando informações e permitindo um estudo mais amplo e abrangente do tecido. Entre as informações fornecidas merecem destaque a estimativa mais confiável da celularidade global e das celularidades das séries vermelha, branca e megacariocítica, a avaliação do padrão da infiltração pelos blastos e a sua quantificação, a identificação de

eosinófilos, linfócitos e plasmócitos e a observação de aspectos relacionados às trabéculas ósseas e ao estroma (vascularização, necrose, hemorragia, edema, fibrose reticulínica, fibrose colágena) que, ao mielograma não são visualizados ou são apenas inferidos (GIRALT & DIÁZ DE RADA, 1981; BARTL et al., 1982; BURKHARDT et al., 1982; BARTL et al., 1985; ISLAM et al., 1985; BRUNNING, 1989).

Há poucas referências sobre a possibilidade da aplicação da classificação FAB em cortes histológicos, quando o material é incluído em parafina. Os relatos da literatura são discordantes a esse respeito. MELO (1977), comparando os resultados das classificações das leucemias agudas, realizadas em mielogramas e biópsias de medula óssea em 36 pacientes, observou concordância em 88% dos casos. GIRALT & DIÁZ DE RADA (1981) sugeriram a importância da biópsia de medula óssea para a identificação das leucemias com componente monocitário (M4 e M5) e para a caracterização das eritroleucemias (M6). Outros autores colocaram que a classificação não deve ser realizada em cortes histológicos, uma vez que este tipo de inclusão resulta na perda dos detalhes celulares e inviabiliza as reações citoquímicas (KRAUSE, 1983; ISLAM et al., 1985; FRISCH et al., 1985; BRUNNING et al., 1989). Entretanto, não descreveram a magnitude do erro cometido na realização deste procedimento.

A introdução da técnica de inclusão do fragmento medular em plástico (metilmetacrilato) permitiu a obtenção de cortes histológicos mais finos do que a montagem usual em parafina. O material processado dessa forma apresenta maior nitidez de detalhes morfológicos, o que facilita a identificação das células (HERNÁNDEZ NIETO & ROZMAN, 1980a; BECKSTEAD et al., 1981; ISLAM et al., 1989). Entretanto, há necessidade de modificações na técnica de inclusão do material para possibilitar a preservação de enzimas e antígenos celulares, necessária à obtenção de resultados satisfatórios às reações histoquímicas e imuno-histoquímicas. Segundo alguns autores, tal procedimento não é tão necessário, uma vez que a utilização de fixadores teciduais como os compostos à base de formalina, o Zenker, o Bouin e o Duboscq-Brazil, também possibilita a preservação das características morfológicas das células e da maioria das enzimas e antígenos celulares (GATTER et al., 1987; VAN DER VALK et al., 1989; VINCIC et al., 1989).

São também discordantes os relatos da literatura sobre a possibilidade da aplicação da classificação FAB em cortes histológicos incluídos nesse material. BARTL et al. (1982)

estudando 169 pacientes com leucemia aguda e ISLAM et al. (1989) estudando 51 pacientes com LMA obtiveram concordâncias de diagnóstico de 80% e 79 %, respectivamente, na aplicação da classificação FAB, comparando os dois métodos de obtenção do material medular, o "imprint" e a biópsia de medula óssea. Entretanto, a classificação FAB realizada nesse material é ainda menos precisa do que à realizada em material citológico, segundo ISLAM et al. (1985) e BRUNNING (1989). Assim, a aplicabilidade da classificação FAB a cortes histológicos da medula óssea, em casos de LMA, não se acha claramente estabelecido.

Em alguns estudos, foi possível a avaliação da presença de atipias celulares em elementos das séries vermelha, granulocítica e megacariocítica, em casos de síndrome mielodisplásica primária e leucemias agudas, em cortes histológicos incluídos em parafina ou metilmetacrilato (BARTL et al., 1982; TRICOT et al., 1984; BARTL et al., 1985; ISLAM et al., 1985; ISLAM et al., 1989; DELACRÉTAZ et al., 1987; SAAD et al., in press). Não há, entretanto, estudos que definam precisamente as frequências de SMDT em LMA, em cortes histológicos da medula óssea incluída em parafina.

A biópsia de medula óssea, em leucemias agudas, tem sido indicada, ainda, por alguns autores para a avaliação da obtenção de remissão completa, por poder identificar focos de blastos não visualizados ao mielograma (MELO, 1977; BARTL et al., 1982; BURKHARDT et al., 1982; KRAUSE, 1983; SOUZA et al., 1986; BARTL et al., 1991).

Recentemente, a introdução das reações imuno-histoquímicas ampliou as possibilidades diagnósticas em leucemias agudas. Os monoblastos podem ser identificados pelo anticorpo anti-lisozima (MASON, 1977; BECKSTEAD et al., 1981; CROCKER & BURNETT, 1986; KUREC et al., 1990), enquanto os megacarioblastos podem ser evidenciados pelo anticorpo anti-fator VIII: fator de von Willebrand (INNES et al., 1982; VAN DER VALK et al., 1989; LORAND-METZE et al., 1991). A identificação dos mieloblastos pelo anticorpo anti-lisozima é possível segundo alguns autores (GREENBERGER et al., 1977; BECKSTEAD et al., 1981; FELLBAUM & HANSMANN, 1990), mas não segundo outros (MASON, 1977; KUREC et al., 1990). Desta forma, a possibilidade da identificação dos mieloblastos por esse anticorpo não está completamente esclarecida. Esses dois procedimentos imuno-histoquímicos podem ser aplicados ao fragmento da medula óssea incluído em parafina (INNES et al., 1982; VAN DER VALK et al., 1989; LORAND-METZE

et al., 1991), facilitando a diferenciação da LMA da LLA e possibilitando o diagnóstico da leucemia megacarioblástica.

Algumas características da medula óssea parecem apresentar significado prognóstico. Considerando os subtipos da classificação FAB, alguns estudos relatam remissões de curta duração em leucemias com componente monocitário (M4 e M5) e menores índices de remissão para os subtipos M3 e M6 (GALE & FOON, 1986; SWIRSKY et al., 1986; PETERSON & LEVINE, 1987; MILLER, 1991). Outros estudos caracterizam o subtipo M3 como apresentando remissões de longa duração (GALE & FOON, 1986; STONE & MAYER, 1990; MILLER, 1991). Há relatos, ainda, de pior prognóstico para o subtipo M7 (RUIZ-ARGÜELLES & SAN MIGUEL, 1989; PALOMERA et al., 1988; LORAND-METZE et al., 1991). Entretanto, outros autores consideram que a identificação dos subtipos da classificação FAB não apresenta importância prognóstica significativa (KANSAL et al., 1976; MERTELSMANN et al., 1980; BERNARD et al., 1984; LICHTMAN & HENDERSON, 1990). A identificação de eosinofilia parece determinar maiores índices de obtenção da remissão (SWIRSKY et al., 1986), enquanto que menores índices são observados em casos com SMDT (BRITO-BABAPULLE et al., 1987; CATOVSKY et al., 1991; HANSLIP et al., 1992).

Na avaliação da histologia da medula óssea, a presença de alguns aspectos como a fibrose reticulínica (KUNDEL et al., 1964; ZITTOUN et al., 1972; BARTL et al., 1982; BARTL et al., 1985), a necrose (NIES et al., 1965; KIRALY & WHEBY, 1976; COLVIN et al., 1980; GIRALT & DIÁZ DE RADA, 1981; PENNAFORTE et al., 1986), a redução do tecido adiposo (BARTL et al., 1982; BARTL et al., 1985), a grande extensão da infiltração blástica (ISLAM et al., 1989), as atipias celulares (BARTL et al., 1982; BARTL et al., 1985; ISLAM et al., 1985) e a plasmocitose (ISLAM et al., 1985), podem apresentar pior significado prognóstico. Os estudos a este respeito são insuficientes para permitir conclusões consistentes.

Finalmente, uma consideração deve ser feita sobre a expressão "biópsia de medula óssea". O conceito de biópsia envolve o ato de se retirar uma amostra de tecido para exame. No caso da medula óssea, a biópsia pode ser realizada tanto pela retirada de fragmento por agulha, quanto por aspiração de uma cavidade medular. No entanto, a expressão "biópsia de medula óssea" é

empregada, na prática, apenas para se referir ao primeiro método. É com este sentido que a expressão é utilizada neste trabalho.

Tendo constatado que:

- faltam dados sobre as características clínicas, do sangue periférico e da medula óssea em pacientes com LMA, em nosso meio,
- as características morfológicas da medula óssea, ao estudo histológico, não se acham claramente definidas em pacientes com LMA,
- as possibilidades de aplicação da Classificação FAB e dos critérios de identificação da SMDT à cortes histológicos da medula óssea, em pacientes com LMA , não estão claramente estabelecidos,

foram definidos os objetivos deste trabalho.

OBJETIVOS

Foi estudado um grupo de pacientes portadores de LMA, ao diagnóstico, atendidos no Hospital das Clínicas da Universidade Estadual de Campinas, no período de março de 1987 a março de 1990, tendo como objetivos:

- 1 - Analisar os dados relativos à idade e ao sexo, às manifestações clínicas decorrentes da falência da medula óssea e da infiltração de órgãos pelos blastos e às características do sangue periférico.
- 2 - Analisar as características morfológicas da medula óssea, por meio da avaliação citológica, aplicar os critérios de classificação do Grupo Cooperativo FAB a cada caso e estabelecer correlações entre os subtipos de LMA obtidos com características clínicas e do sangue periférico.
- 3 - Identificar a presença das atipias celulares trilineares (SMDT) em cada caso e estabelecer correlações entre a presença destes aspectos com características clínicas, características do sangue periférico e com os subtipos de LMA conforme a classificação FAB.
- 4 - Analisar as características morfológicas da medula óssea por meio da avaliação histológica e aplicar os critérios de classificação do Grupo Cooperativo FAB aos cortes histológicos de cada caso, na tentativa de identificar os subtipos de LMA.
- 5 - Aplicar os critérios de identificação das atipias celulares trilineares (SMDT) aos cortes histológicos da medula óssea de cada caso, na tentativa de reconhecer a sua presença.
- 6 - Avaliar os graus de concordância entre os observadores na identificação dos subtipos de LMA conforme a classificação FAB e na identificação da presença e da ausência de SMDT, em cortes histológicos da medula óssea.
- 7 - Comparar os resultados das avaliações da celularidade global, das celularidades das séries vermelha, branca e megacariocítica, da identificação dos subtipos de LMA conforme a classificação FAB e da identificação da presença e da ausência da SMDT, resultantes das observações citológica e histológica da medula óssea.

CASUÍSTICA E MÉTODOS

Foram estudados, prospectivamente, 68 casos não tratados de LMA atendidos no Hospital das Clínicas da Universidade Estadual de Campinas, no período de Março de 1987 a Março de 1990, excluídos aqueles atendidos no serviço de Pediatria.

Cada paciente foi avaliado clinicamente (história e exame físico) e laboratorialmente (análise do sangue periférico e análise da medula óssea por meio da citologia e da histologia). O diagnóstico de LMA foi firmado com base na análise do sangue periférico e da citologia da medula óssea em 62 casos. Em seis casos com material citológico inadequado, o diagnóstico foi firmado por meio da análise do sangue periférico e da biópsia de medula óssea.

1 - AVALIAÇÃO CLÍNICA

Os dados relativos à identificação, à história e ao exame físico foram obtidos das informações contidas nos prontuários dos pacientes.

De cada paciente foram considerados os dados de identificação: nome, idade e sexo. Os pacientes foram distribuídos de acordo com a idade e o sexo. Para os cálculos das frequências por faixas etárias dos casos procedentes da cidade de Campinas, foram empregadas as estimativas das populações totais da cidade para os sexos masculino e feminino no período do estudo, tomando por base os dados do Censo do IBGE dos anos de 1980 e 1991, supondo um crescimento linear da população e assumindo que a distribuição etária se manteve igual à apurada no Censo do IBGE do ano de 1980.

Entre os dados da história clínica, foram considerados os sintomas relativos à falência da medula óssea (fraqueza, febre, hemorragia) e outros sintomas relevantes, bem como a duração dos mesmos.

Os pacientes foram distribuídos de acordo com a duração dos sintomas e a idade. Foram ainda distribuídos de acordo com as frequências de LMA com SMDT e de LMA sem SMDT, em relação a dois grupos etários: um com idade inferior a sessenta anos e o outro com idade igual ou superior a sessenta anos. Foram ainda distribuídos de acordo com as frequências de LMA

com SMDT e de LMA sem SMDT, em relação a dois outros grupos etários: um com idade inferior a 45 anos e o outro com idade igual ou superior a 45 anos.

Os sintomas relativos à falência medular foram computados, sendo observadas as frequências de cada um deles isoladamente e as frequências das associações possíveis.

Entre os dados de exame físico observou-se o registro de palidez cutâneo-mucosa, de febre, de quadro purpúrico, de linfonomegalias e visceromegalias. Foi considerado, ainda, o relato de outras anormalidades clínicas que pudessem sugerir a existência de doenças associadas. Foi observada a frequência de cada alteração encontrada ao exame físico. As presenças de linfonomegalia, hepatomegalia e esplenomegalia foram correlacionadas com os subtipos da LMA, classificada segundo os critérios do grupo cooperativo FAB.

2 - AVALIAÇÃO DO SANGUE PERIFÉRICO

Para a análise do sangue periférico, foi considerado o primeiro hemograma de cada paciente, realizado no Laboratório de Hematologia do Departamento de Patologia Clínica. A análise compreendeu aspectos quantitativos e qualitativos.

Na avaliação quantitativa foram realizadas: a dosagem da hemoglobina (Hb), a contagem do número de glóbulos brancos (GB), a contagem diferencial dos glóbulos brancos e a contagem do número de plaquetas (PL). A dosagem da Hb e a contagem do número de GB foram realizadas pelo aparelho Coulter Counter - Model Ssr e a contagem do número de PL foi realizada em câmara de Neubauer, por meio da técnica do oxalato de amônio a 1% (DACIE & LEWIS, 1984a), até julho de 1989. A partir desta data, essas contagens foram realizadas pelo aparelho Coulter T-890. A contagem diferencial dos GB foi realizada pela observação de 100 células, quando o número de GB esteve entre $2,0$ e $20,0 \times 10^9/l$ e pela observação de 200 células, quando superior a $20,0 \times 10^9/l$, em esfregaço corado pelo Leishman (DACIE & LEWIS, 1984a). Em casos com o número de GB inferior a $2,0 \times 10^9/l$, a contagem diferencial das células foi feita pela observação de apenas cinquenta células; em casos onde não foi possível a identificação de cinquenta células, a contagem diferencial não foi realizada. Os valores de

normalidade utilizados para a avaliação dos elementos das séries vermelha, branca e plaquetária, foram os descritos por DACIE & LEWIS (1984b).

Para os pacientes não transfundidos previamente, convencionaram-se as denominações: anemia discreta, quando a dosagem da Hb apresentou-se igual ou superior a 9,0 g/dl; anemia moderada, quando esteve entre 6,0 e 9,0 g/dl e anemia acentuada quando inferior a 6,0 g/dl. Foram observadas as frequências das anemias discretas, moderadas e acentuadas e a correlação com os subtipos de LMA, classificada segundo os critérios do grupo cooperativo FAB. As distribuições das dosagens de Hb, com e sem transfusão sanguínea prévia, em casos de LMA com SMDT foram comparadas com as distribuições das dosagens de Hb em casos de LMA sem SMDT.

Na avaliação da leucometria convencionaram-se as denominações: leucopenia, quando o número de GB apresentou-se inferior a $4,0 \times 10^9/l$; número de GB normal quando apresentou-se entre $4,0$ e $11,0 \times 10^9/l$; leucocitose discreta e quando apresentou-se entre $11,0$ e $50,0 \times 10^9/l$; leucocitose moderada quando apresentou-se entre $50,0$ e $100,0 \times 10^9/l$ e leucocitose acentuada quando apresentou-se superior a $100,0 \times 10^9/l$. Foram observadas as frequências dos pacientes leucopênicos, dos pacientes que apresentaram a contagem do número de GB nos níveis de normalidade e dos pacientes com os diferentes graus de leucocitose. A leucometria foi correlacionada com os subtipos de LMA, classificada segundo os critérios do grupo cooperativo FAB. As distribuições dos números de GB em casos de LMA com SMDT foram comparadas com as distribuições dos números de GB em casos de LMA sem SMDT.

Na contagem diferencial dos GB foram observadas as porcentagens dos blastos e dos neutrófilos e o valor absoluto dos neutrófilos em relação ao número total de GB. Os pacientes foram distribuídos de acordo com as porcentagens de blastos observados. Os portadores de leucemia "aleucêmica" (ausência de blastos no sangue periférico) foram correlacionados com a leucometria e os subtipos FAB de LMA apresentado. As distribuições das porcentagens de blastos em casos de LMA com SMDT foram comparadas com as distribuições das porcentagens de blastos em casos de LMA sem SMDT. Na avaliação dos neutrófilos, foram considerados portadores de neutropenia os pacientes que apresentaram o número absoluto de neutrófilos inferior a $1,8 \times 10^9/l$; portadores de contagem normal de neutrófilos aqueles com valores situados entre $1,8$ e $6,3 \times 10^9/l$ e portadores de neutrofilia aqueles com valores

superiores a $6,3 \times 10^9/l$. Foram observadas as frequências dos pacientes neutropênicos, dos pacientes com contagem de neutrófilos nos níveis de normalidade e dos pacientes que apresentaram neutrofilia. As distribuições dos números de neutrófilos em casos de LMA com SMDT foram comparadas com as distribuições dos números de neutrófilos em casos de LMA sem SMDT. Nos portadores de neutrofilia, os números de neutrófilos foram comparados com o número de GB.

Na avaliação do número de plaquetas, convencionaram-se as denominações: plaquetopenia acentuada, quando os números de plaquetas foram inferiores a $50,0 \times 10^9/l$; plaquetopenia moderada, quando os valores situaram-se entre $50,0$ e $100,0 \times 10^9/l$; plaquetopenia discreta, quando os valores situaram-se entre $100,0$ e $150,0 \times 10^9/l$, número de plaquetas normal, quando entre $150,0$ e $400,0 \times 10^9/l$ e plaquetose, quando os valores foram superiores a $400,0 \times 10^9/l$. Foram observadas as frequências dos pacientes que apresentaram os diferentes graus de plaquetopenia, dos que apresentaram as contagens de plaquetas nos níveis da normalidade e daqueles que apresentaram plaquetose. Três diferentes intervalos de números de plaquetas (valores inferiores a $50,0 \times 10^9/l$, valores situados entre $50,0$ e $150,0 \times 10^9/l$ e valores superiores a $150,0 \times 10^9/l$) foram correlacionados com os subtipos de LMA, classificada segundo os critérios do grupo cooperativo FAB. As distribuições dos números de plaquetas em casos de LMA com SMDT foram comparadas com as distribuições dos números de plaquetas em casos de LMA sem SMDT.

Na avaliação qualitativa do sangue periférico, realizada por dois hematologistas denominados observadores A e B, foram observados os seguintes aspectos morfológicos dos blastos: o tipo de núcleo e de cromatina, a presença de nucléolos, a quantidade de citoplasma e as presenças de projeções citoplasmáticas, de grânulos citoplasmáticos e do bastonete de Auer.

3 - AVALIAÇÃO CITOLÓGICA DA MEDULA ÓSSEA

O estudo citológico da medula óssea foi realizado em esfregaços obtidos pela técnica de "imprint" do fragmento de medula óssea, corados pelo Leishman e pelas seguintes reações citoquímicas: o Sudan Black ou a Peroxidase, o Ácido Periódico Schiff e a Alfa Naftil Acetato Esterase (DACIE et al., 1984). Compreendeu a avaliação dos aspectos quantitativos e

qualitativos resultantes da análise conjunta de dois hematologistas, que realizaram as avaliações sem dispor de qualquer informação à respeito dos casos.

A análise quantitativa resultou da avaliação da celularidade global e das celularidades das séries vermelha, branca (granulocítica e linfoplasmocitária) e megacariocítica. A avaliação da celularidade global resultou da observação de toda a extensão do esfregaço. Foi considerada hipercelular, normocelular ou hipocelular, conforme a impressão subjetiva dos examinadores, uma vez que o "imprint" não fornece fragmentos medulares para a avaliação real da celularidade. As celularidades das séries vermelha e branca foram avaliadas por meio da contagem diferencial de 500 células. Foram consideradas hipocelulares, normocelulares ou hipercelulares, de acordo com os valores normais de contagem de células na medula óssea, propostos por Wintrobe (WILLIAMS & NELSON, 1990). A avaliação da celularidade da série megacariocítica resultou da observação da presença dos megacariócitos em toda a extensão do esfregaço. Foi considerada hipocelular, normocelular ou hipercelular, conforme a impressão subjetiva dos examinadores, uma vez que o modelo utilizado para os valores normais de células na medula óssea (WILLIAMS & NELSON, 1990) não considerou os megacariócitos. Foram observadas as frequências de hipocelularidade, normocelularidade e hipercelularidade para cada uma das séries citadas. Foram avaliados, ainda, os diversos elementos que constituíram a série branca.

As distribuições das porcentagens dos blastos em casos de LMA com SMDT foram comparadas com as distribuições das porcentagens dos blastos em casos de LMA sem SMDT.

O critério de positividade para as reações citoquímicas obedeceu as normas estabelecidas pelo grupo cooperativo FAB (BENNETT et al., 1985b).

A avaliação qualitativa resultou da observação da presença de atipias celulares, como as descritas por BENNETT et al. (1982) e BENNETT (1986), em células hematopoéticas não blásticas. As atipias celulares consideradas para a série vermelha foram as seguintes: a presença de sideroblastos em anel, corpúsculos de Howell-Jolly, multinuclearidade, fragmentação nuclear e assincronismo de maturação núcleo citoplasmático em pelo menos 25% dos eritroblastos. Para a série granulocítica, a presença de atipias celulares resultou da observação de hipogranulação, hipersegmentação ou hiposegmentação (anomalia do tipo

Pseudo Pelger-Huet) em pelo menos metade dos promielócitos, mielócitos, metamielócitos e neutrófilos. Foi considerada atípica a série megacariocítica que apresentou: micromegacariócitos, hipersegmentação ou hiposegmentação nuclear em três únicos megacariócitos presentes ou, em pelo menos metade do número existente, quando em número superior a três. Os aspectos quantitativos utilizados foram os mesmos descritos por BRITO-BABAPULLE et al. (1987). Foram observadas as frequências da presença de atipias celulares nas referidas séries e as frequências da síndrome mielodisplásica trilinear - SMDT (BRITO-BABAPULLE et al., 1987).

Com base na análise do sangue periférico e da citologia da medula óssea, as LMA foram classificadas em subtipos M1 a M7, segundo a proposta do grupo cooperativo FAB apresentada no Anexo 1 (BENNETT et al., 1976; BENNETT et al., 1985a; BENNETT et al., 1985b). Foram classificadas, ainda, de acordo com a presença ou a ausência de SMDT. Foram observadas as frequências dos diferentes subtipos de LMA, segundo a classificação FAB e as frequências da presença de SMDT em cada um deles.

4 - AVALIAÇÃO HISTOLÓGICA DA MEDULA ÓSSEA

Para a obtenção do material histológico, os pacientes foram submetidos à biópsia de medula óssea, unilateral, com a agulha de Jamshidi ou similar, na espinha ilíaca pósterio superior. O método de execução da biópsia foi o descrito por JAMSHIDI & SWAIM (1971).

Os espécimes obtidos foram fixados em solução de Zenker com ácido acético glacial (19:1 ml) durante 14-24 horas. Em seguida foram lavados em água corrente durante 6-12 horas e processados para inclusão em parafina.

Os cortes histológicos de cerca de 3-4 micrometros de espessura foram corados pela Hematoxilina e Eosina, pelo Giemsa e pelo Tricômico de Masson (LUNA, 1968b; LUNA, 1968c; LUNA, 1968e). Receberam, ainda, as reações histoquímicas PAS e a impregnação argêntica para fibras de reticulina pelo método de Gomori (LUNA, 1968a; LUNA, 1968b; LUNA, 1968d). Quando a morfologia dos blastos, observada à análise citológica do sangue periférico ou da medula óssea, sugeriu a presença de leucemia megacarioblástica (M7), o corte

recebeu a coloração pela técnica da imunoperoxidase pelo método da avidina biotina conjugada, para a detecção do antígeno fator VIII: fator de von Willebrand (HSU et al., 1981a). O mesmo ocorreu quando a morfologia da medula óssea, observada à análise histológica, evidenciou pelo menos dois dos três seguintes aspectos: a proliferação de megacariócitos atípicos, o aumento da trama de reticulina e a presença de blastos polimórficos. Quando a morfologia da medula óssea observada à análise histológica sugeriu a presença de leucemia mieloblástica sem maturação (M1), isto é, a infiltração difusa por blastos monomórficos, o corte recebeu a coloração pela técnica da imunoperoxidase pelo método da avidina biotina conjugada, para a detecção da enzima lisozima, com objetivo de identificar a origem mielóide da leucemia (HSU et al., 1981a). A coloração de pelo menos 50% das células da medula óssea foi necessária para a caracterização da positividade para cada uma das seguintes reações: o PAS, a Lisozima e o fator VIII: fator de von WILLEBRAND.

A avaliação da medula óssea em cada caso foi realizada por três observadores, sendo dois hematologistas e um hemopatologista, denominados respectivamente observadores A, B e C. Os observadores realizaram as avaliações independentemente e sem dispor de qualquer informação a respeito dos casos.

A descrição histológica da medula óssea considerou a avaliação dos tecidos ósseo e adiposo, do estroma e dos tecidos hematopoético e linfoplasmocitário. A descrição de cada aspecto considerado resultou da concordância de pelo menos dois dos três observadores envolvidos no estudo.

A análise do tecido ósseo resultou da observação das trabéculas ósseas.

O tecido adiposo foi avaliado semi quantitativamente considerando-se a idade de cada paciente. Foi classificado em três categorias: diminuído, normal ou aumentado, de acordo com as descrições de HARTSOCK et al. (1965). Os aumentos e as diminuições foram classificados, ainda, de acordo com a intensidade em discretos, moderados ou acentuados. Os pacientes foram distribuídos de acordo com as diferentes semi quantificações do tecido adiposo.

A análise do estroma considerou a observação dos vasos, a presença de hemorragia, de edema, de necrose, de fibrose colágena e do padrão da trama reticulínica. Com a observação dos vasos

da medula óssea, os pacientes foram distribuídos de acordo com a presença ou a ausência de alterações vasculares, com correlação com os subtipos de LMA classificada segundo os critérios do grupo cooperativo FAB. As alterações vasculares presentes foram caracterizadas de acordo com as alterações morfológicas apresentadas. As áreas de hemorragia, de edema, de necrose e de fibrose colágena (avaliada pelo Tricrômico de Masson) foram quantificadas em: discretas (+), quando inferiores a 25% do corte, moderadas (++), quando presentes entre 25% e 50% do corte e acentuadas (+++), quando superiores a 50% do corte. Foram observados os padrões de distribuição dessas alterações na medula óssea. Os pacientes foram distribuídos de acordo com a presença ou a ausência dessas alterações, com correlação com os subtipos de LMA classificada segundo os critérios do grupo cooperativo FAB. A trama reticulínica foi caracterizada como normal ou aumentada. Os aumentos foram quantificados em discretos (+) a acentuados (++++), de acordo com os critérios estabelecidos por MANOHARAN et al. (1979). Os pacientes foram distribuídos de acordo com a presença da trama de reticulina normal ou aumentada, com correlação com os subtipos de LMA classificada segundo as normas do grupo cooperativo FAB. Aqueles com fibrose medular foram avaliados em relação à presença ou a ausência de megacariócitos na medula óssea.

A análise dos tecidos hematopoético e linfoplasmocitário compreendeu aspectos semi quantitativos e qualitativos.

Na avaliação semi quantitativa foram observadas a celularidade global e as celularidades das séries vermelha, branca e megacariocítica, considerando-se a idade de cada paciente. A análise da celularidade global da medula óssea resultou da observação dos elementos hematopoéticos, tendo sido considerada hipocelular, normocelular ou hipercelular, de acordo com as descrições de HARTSOCK et al. (1965). Em relação à celularidade, a série vermelha foi considerada hipocelular, normocelular ou hipercelular. A análise da série branca compreendeu a avaliação da celularidade global e das celularidades das séries granulocítica e do tecido linfoplasmocitário. Compreendeu, ainda, a avaliação semi quantitativa dos blastos e o padrão de infiltração medular por eles apresentado (focal ou difuso). A celularidade global da série branca e as celularidades da série granulocítica e do tecido linfoplasmocitário foram consideradas hipocelular, normocelular ou hipercelular. Somente os eosinófilos foram considerados como não aumentados ou aumentados em número. Consideramos as séries vermelha e granulocítica como normocelulares, quando corresponderam a cerca de 20% e

60% do tecido hematopoético de uma medula óssea normal, respectivamente, de acordo com a descrição de KRAUSE (1981a). Semi quantificações maiores ou menores do que as descritas, caracterizaram a hiper celularidade e a hipocelularidade dessas séries. Em relação à celularidade, a série megacariocítica foi considerada hipocelular, normocelular ou hiper celular. Convencionamos essa série como normocelular, quando identificamos a presença de um a quatro megacariócitos por espaço intertrabecular. A observação de número de megacariócitos maior ou menor do que o descrito caracterizou a série megacariocítica como hiper celular ou hipocelular, respectivamente. Os aumentos e as diminuições observados na avaliação da celularidade global e das celularidades das séries vermelha, branca e megacariocítica foram semi quantificados em discretos, moderados ou acentuados. Os pacientes foram distribuídos de acordo com os diferentes padrões de celularidade das séries vermelha, branca e megacariocítica.

A avaliação qualitativa compreendeu três aspectos: a tentativa de identificação de atipias em células hematopoéticas não blásticas, a caracterização dos blastos frente às reações histoquímicas e imuno-histoquímicas e a tentativa de subclassificação da LMA, segundo as normas do Grupo Cooperativo FAB.

Para a identificação da presença ou da ausência de atipias celulares em células hematopoéticas não blásticas das séries vermelha, granulocítica e megacariocítica, cada observador independente (A, B e C) aplicou os mesmos critérios utilizados para a citologia da medula óssea, porém sem a realização da contagem das células (BENNETT et al., 1982; BENNETT, 1986; BRITO-BABAPULLE, 1987). Os pacientes foram distribuídos de acordo com as frequências da presença e da ausência das atipias celulares em cada uma das séries e de acordo com as frequências da presença ou da ausência da síndrome mielodisplásica trilinear (SMDT). Foram observadas, ainda, as frequências das concordâncias entre os observadores na identificação da presença e da ausência da SMDT em cortes histológicos.

Os blastos foram caracterizados de acordo com a positividade e a negatividade às reações histoquímica (PAS) e imuno-histoquímicas (Fator VIII: fator de von Willebrand e Lisozima) nos casos realizados. Os pacientes foram distribuídos de acordo com a frequência de reações positivas e negativas.

Após a avaliação dos aspectos descritos, cada observador independente (A, B e C) aplicou os critérios do grupo cooperativo FAB, definidos para a análise citológica da medula óssea, à observação histológica da mesma, na tentativa de classificação da LMA em subtipos M1 a M7. Os pacientes foram distribuídos de acordo com as frequências dos subtipos da classificação FAB resultantes e de acordo com as frequências da presença de SMDT em diferentes subtipos de LMA resultantes. Foram observadas, ainda, as frequências das concordâncias entre os observadores na identificação dos subtipos de LMA, em cortes histológicos.

5 - AVALIAÇÃO COMPARATIVA ENTRE AS ANÁLISES CITOLÓGICA E HISTOLÓGICA DA MEDULA ÓSSEA

Os dois métodos de observação da medula óssea, citológico e histológico, foram avaliados comparativamente considerando os seguintes aspectos: tecido ósseo, tecido adiposo, vasos, estroma, tecidos hematopoético e linfoplasmocitário. Foram consideradas, ainda, a identificação da presença e da ausência das atipias celulares em elementos das séries vermelha, granulocítica e megacariocítica, das atipias celulares trilineares e as subtipagens da LMA, segundo a classificação FAB. Foram consideradas as frequências das concordâncias entre os observadores e para cada um dos diferentes observadores, na identificação da presença e da ausência da SMDT e na identificação dos subtipos de LMA, avaliadas pelos dois métodos.

6 - ANÁLISE ESTATÍSTICA

Em comparações de variáveis contínuas entre grupos foi utilizado o método de Mann Whitney (SIEGEL, 1956). As comparações das distribuições de frequências foram avaliadas por meio do teste da probabilidade exata de Fisher (SIEGEL, 1956). A correlação entre as durações dos sintomas e as idades dos pacientes foi analisada pelo cálculo do coeficiente R_s e a sua significância testada pelo método de Spearman (SIEGEL, 1956).

Para a análise estatística das concordâncias entre os observadores na identificação da presença ou da ausência da SMDT e na identificação dos subtipos de LMA em cortes histológicos da medula óssea, foi utilizada a estatística Kappa (FLEISS, 1971; FLEISS, 1981). Esta estatística

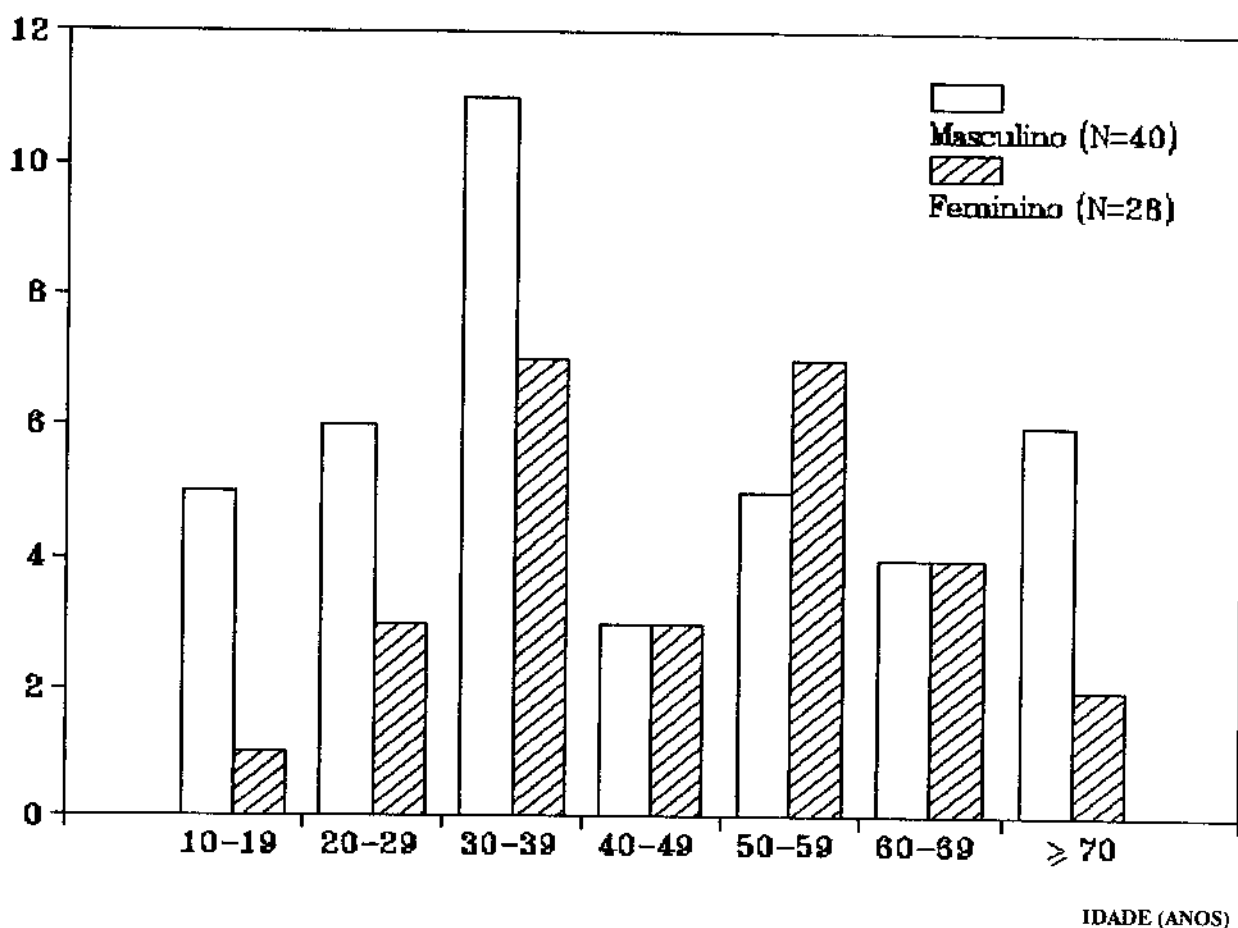
avalia a concordância entre observadores na classificação global de casos estudados e na avaliação de itens dentro de uma determinada classificação, por meio do coeficiente Kappa global (K) e do coeficiente Kappa parcial (k), respectivamente. Segundo a definição, o intervalo do coeficiente Kappa (K, k) varia de -1 a +1, sendo que: -1 representa a discordância total entre os observadores, zero representa a independência entre os observadores e +1 representa a concordância total entre os observadores. Foi considerado que o coeficiente Kappa indicou uma concordância fraca, se situado entre 0,0 e 0,4, uma concordância moderada, se situado entre 0,4 e 0,7 ou uma concordância excelente, se situado entre 0,7 e 1,0. A prova estatística de significância do teste foi calculada por meio da relação entre a variância e o desvio padrão de cada valor, com obtenção do valor de Z.

RESULTADOS

1 - AVALIAÇÃO CLÍNICA

Os pacientes apresentaram a idade entre 14 e 83 anos, com média e mediana da distribuição de 40 e 43 anos, respectivamente. As frequências das distribuições dos pacientes por faixas etárias em cada sexo estão representadas graficamente na Figura 1.

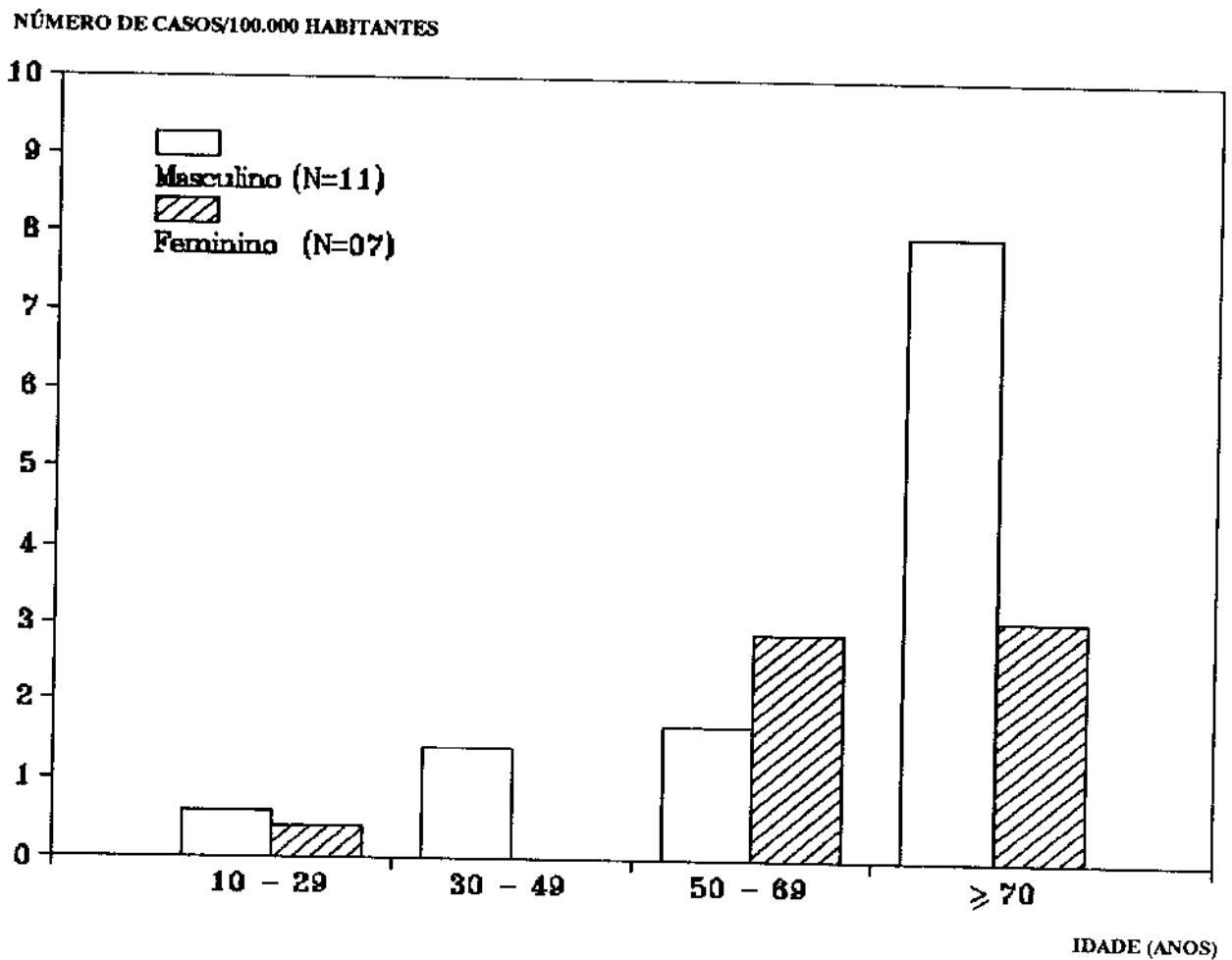
FIGURA 1 - DISTRIBUIÇÃO DOS PACIENTES ESTUDADOS POR FAIXAS ETÁRIAS E SEXO
NÚMERO DE CASOS



A análise do número total de casos distribuídos por idade mostra as maiores frequências da doença na quarta e sexta décadas. A distribuição por sexo identifica quarenta casos (58,8%) do sexo masculino e 28 casos (41,2%) do sexo feminino. Os pacientes do sexo masculino apresentaram idade entre 14 e 83 anos, com média e mediana da distribuição de 42 e 38 anos, respectivamente. Os pacientes do sexo feminino apresentaram idade entre 16 e 70 anos, com média e mediana da distribuição de 46 e 44 anos, respectivamente. Embora haja a tendência de os casos do sexo masculino se concentrarem entre a segunda e a quarta décadas, enquanto a maior parte dos casos do sexo feminino distribui-se entre a quarta e a sétima décadas, não foram observadas diferenças significativas entre as distribuições das idades nos sexos masculino e feminino ($p = 0,119$; teste de Mann-Whitney).

As frequências por 100.000 habitantes dos casos de LMA de diferentes faixas etárias, procedentes da cidade de Campinas, estão apresentadas na Figura 2.

FIGURA 2 - FREQUÊNCIAS POR 100.000 HABITANTES DOS PACIENTES PROCEDENTES DA CIDADE DE CAMPINAS, POR FAIXAS ETÁRIAS E SEXO

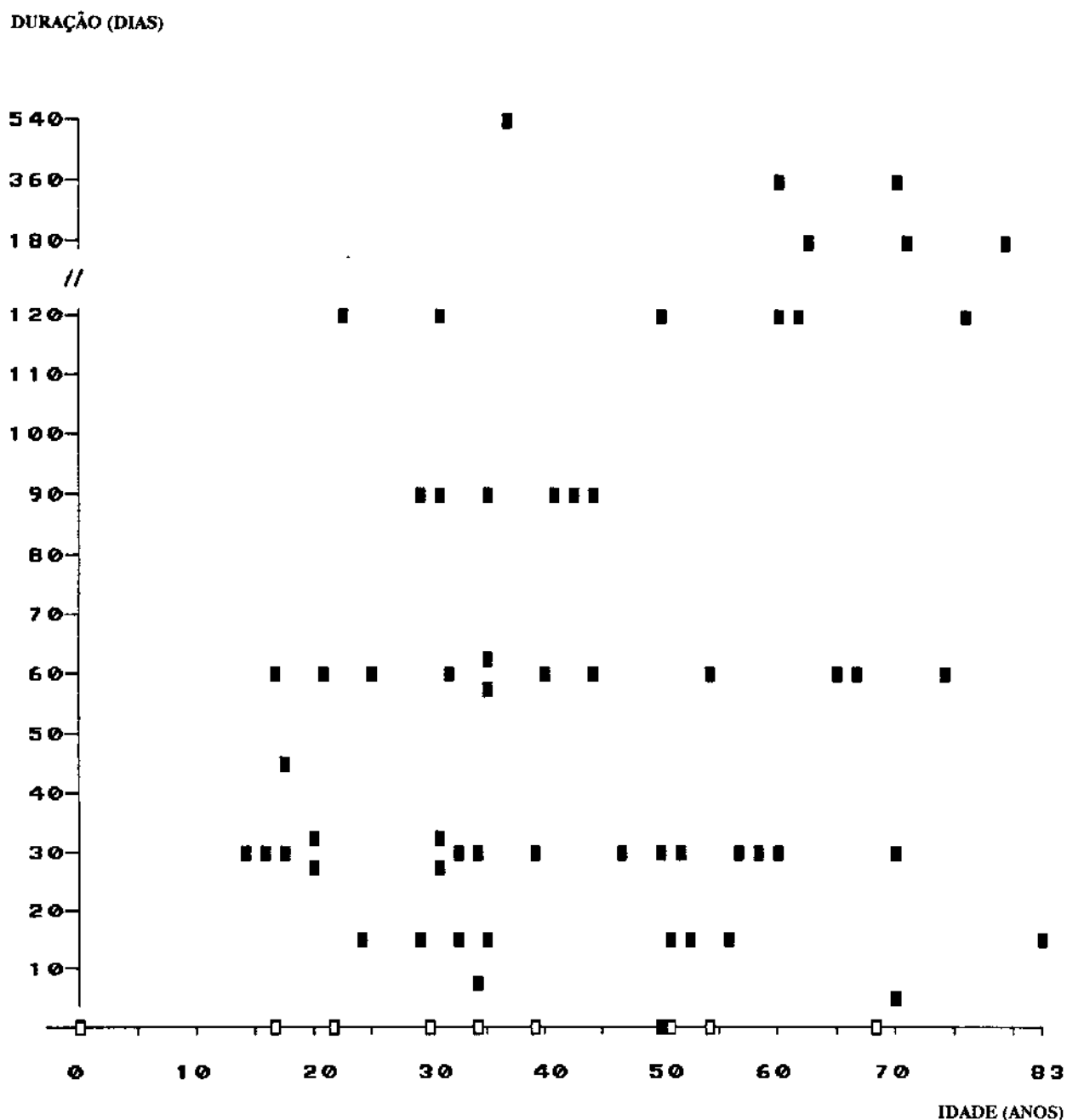


Foram observadas frequências expressivamente maiores em faixas etárias mais elevadas.

A duração dos sintomas, ao diagnóstico, foi avaliada em 59 pacientes cujos prontuários apresentaram informações utilizáveis. Um único paciente era assintomático. A média e a mediana dessa distribuição foram respectivamente 74 e sessenta dias.

Na Figura 3 estão representados graficamente os valores individuais da duração dos sintomas apresentados, em relação à idade.

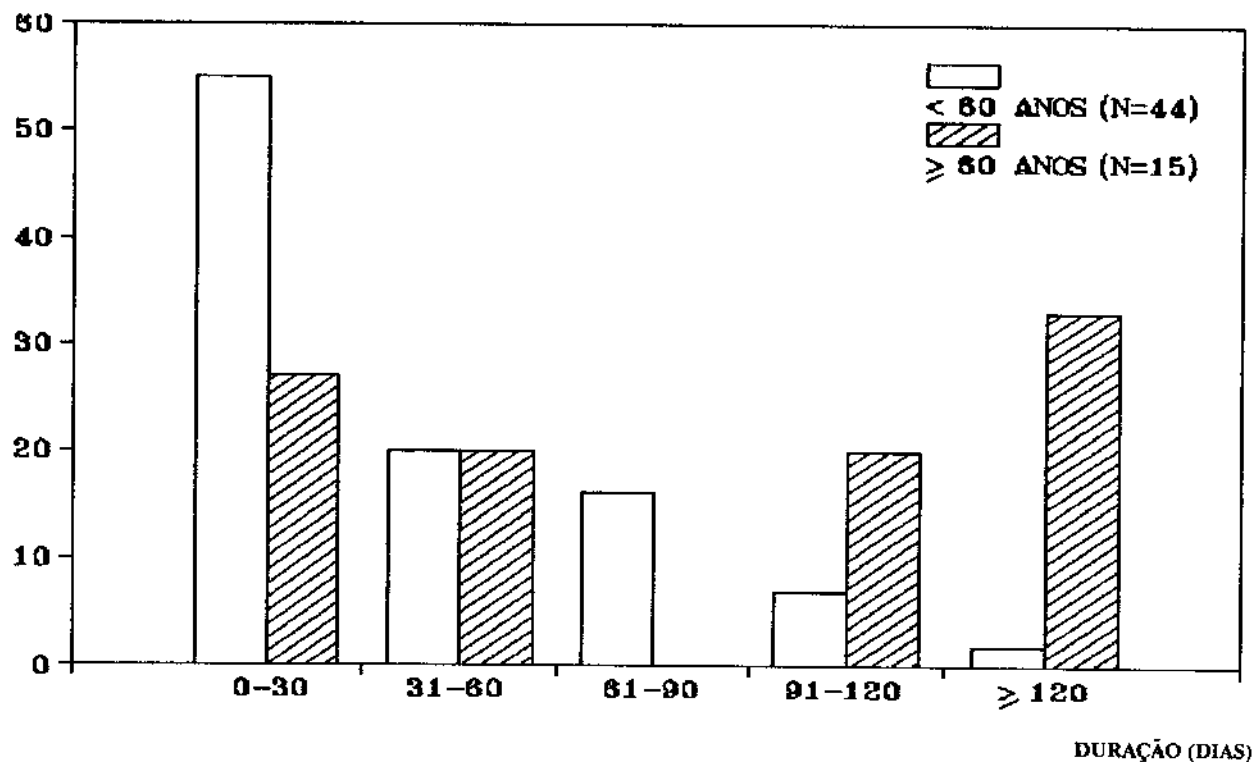
FIGURA 3 - DURAÇÃO DOS SINTOMAS EM RELAÇÃO À IDADE EM 68 CASOS ESTUDADOS. OS SÍMBOLOS ABERTOS (□) REPRESENTAM A AUSÊNCIA DE DADOS



Não se verificou correlação entre a idade e a duração dos sintomas ($\tau_s = 0,1869$; $p > 0,05$). Entretanto, a duração dos sintomas nos 44 pacientes com idade inferior a sessenta anos (média = 59 ± 80 dias; mediana = 30 dias) foi significativamente menor ($p = 0,01$; teste de Mann Whitney) do que a duração dos sintomas nos quinze pacientes com idade igual ou superior a sessenta anos (média = 119 ± 101 dias; mediana = 120 dias). As distribuições percentuais das frequências das durações dos sintomas nesses dois grupos estão representadas graficamente na Figura 4.

FIGURA 4 - DISTRIBUIÇÃO DOS CASOS ESTUDADOS*, EM PORCENTAGEM, DE ACORDO COM A IDADE E A DURAÇÃO DOS SINTOMAS.

FREQUÊNCIA (%)



* INCLUÍDOS APENAS OS PACIENTES CUJOS PRONTUÁRIOS CONTINHAM INFORMAÇÕES UTILIZÁVEIS

Nota-se que os pacientes com idade inferior a sessenta anos têm duração dos sintomas mais curta do que os com idade igual ou superior a sessenta anos; durações maiores que noventa dias foram raras entre os pacientes do primeiro grupo e ocorreram em cerca de metade dos pacientes do segundo grupo.

As frequências dos sintomas e combinações dos sintomas obtidos na história dos pacientes estudados estão apresentadas na Tabela 1.

TABELA 1 - FREQUÊNCIAS DOS SINTOMAS E COMBINAÇÕES DOS SINTOMAS REFERIDOS NA HISTÓRIA DOS PACIENTES ESTUDADOS *

SINTOMAS	NUMERO DE CASOS	%
FRAQUEZA	11	18,6
FEBRE	03	5,1
SANGRAMENTO	0	0,0
DOR NO MEMBRO INFERIOR ESQUERDO	01	1,7
ASSINTOMATICO	01	1,7
FRAQUEZA E FEBRE	14	23,7
FRAQUEZA E SANGRAMENTO	06	10,2
FEBRE E SANGRAMENTO	03	5,1
FRAQUEZA, FEBRE E SANGRAMENTO	20	33,9

* INCLUÍDOS APENAS OS PACIENTES CUJOS PRONTUÁRIOS CONTINHAM INFORMAÇÕES UTILIZÁVEIS

A fraqueza foi o sintoma mais frequente. O único paciente assintomático teve o diagnóstico suspeitado durante a realização ocasional de um hemograma. Quinze pacientes (25,4%) procuraram a assistência médica apresentando apenas um único sintoma, sendo a fraqueza o mais frequente deles. A combinação de sintomas foi observada em 43 pacientes (72,9%), sendo a tríade da falência medular, fraqueza, febre e sangramento a combinação mais frequentemente observada.

As frequências das anormalidades do exame físico estão apresentadas na Tabela 2.

TABELA 2 - FREQUÊNCIAS DAS ANORMALIDADES DO EXAME FÍSICO NOS PACIENTES ESTUDADOS*

ACHADOS DO EXAME FÍSICO	NUMERO DE CASOS	%
PALIDEZ	48	87,3
FEBRE	21	38,2
PURPURA	18	32,7
PALIDEZ, FEBRE E EQUIMOSSES	11	20,0
HEPATOMEGALIA	15	27,3
ESPLENOMEGALIA	16	29,1
LINFONDOMEGALIA	09	16,4
TROMBOSE VENOSA PROFUNDA	01	1,8
HEPATO, ESPLENO E LINFONDOMEGALIA	03	5,5

* INCLUÍDOS APENAS OS PACIENTES CUJOS PRONTUÁRIOS CONTINHAM INFORMAÇÕES UTILIZÁVEIS

A palidez cutâneo-mucosa foi a anormalidade mais frequente obtida ao exame físico. A palidez, a febre e a púrpura foram identificadas concomitantemente em 20,0% dos pacientes. A linfonomegalia foi observada em 16,4% dos casos. A concomitância de esplenomegalia, hepatomegalia e linfonomegalia foi infrequente. Foram observados, ainda, os sinais de trombose venosa profunda em um único caso.

As características clínicas individuais (a idade, o sexo, a duração dos sintomas, os sintomas e os achados do exame físico) dos 68 casos estudados estão apresentadas no Quadro I (Anexo 2).

2 - AVALIAÇÃO DO SANGUE PERIFÉRICO

As frequências da distribuição dos pacientes de acordo com os resultados das dosagens de hemoglobina são apresentadas na Tabela 3.

TABELA 3 - FREQUÊNCIAS DOS RESULTADOS DAS DOSAGENS DE HEMOGLOBINA NOS PACIENTES ESTUDADOS*, QUE NÃO HAVIAM RECEBIDO TRANSFUSÃO SANGUÍNEA PRÉVIA

HEMOGLOBINA(g/dL)	NUMERO DE CASOS	%
3,4 — 6,0	15	32,6
6,0 — 9,0	23	50,0
9,0 — 13,0	08	17,4
TOTAL	46	100,0

* INCLUÍDOS APENAS OS PACIENTES CUJOS PRONTUÁRIOS CONTINHAM INFORMAÇÕES UTILIZÁVEIS

A média e a mediana dessa distribuição foram 7,5 g/dl e 7,9 g/dl, respectivamente. Nota-se o predomínio da anemia moderada.

As frequências da distribuição dos pacientes de acordo com a leucometria estão apresentadas na Tabela 4.

TABELA 4 - FREQUÊNCIAS DA DISTRIBUIÇÃO DOS PACIENTES ESTUDADOS* DE ACORDO COM A LEUCOMETRIA

GLOBULOS BRANCOS ($\times 10^9/L$)	NUMERO DE CASOS	%
0,5 — 4	18	30,5
4 — 11	08	13,6
11 — 50	17	28,7
50 — 100	08	13,6
100 — 700	08	13,6
TOTAL	59	100,0

* INCLUÍDOS APENAS OS PACIENTES CUJOS PRONTUÁRIOS CONTINHAM INFORMAÇÕES UTILIZÁVEIS

Observa-se que 44,1% dos casos analisados apresentaram leucopenia ou número normal de glóbulos brancos, enquanto que os 55,9% restantes apresentaram diferentes graus de leucocitose.

Quarenta e nove pacientes (86,0%) apresentaram blastos no sangue periférico em proporções variáveis de 1,0 a 100,0%; em oito pacientes (14,0%) essas células não foram identificadas no sangue periférico.

As frequências da distribuição dos pacientes, de acordo com o número absoluto de neutrófilos no sangue periférico, estão apresentadas na Tabela 5.

TABELA 5 - FREQUÊNCIAS DA DISTRIBUIÇÃO DOS PACIENTES ESTUDADOS* DE ACORDO COM O NÚMERO DE NEUTRÓFILOS, EM VALOR ABSOLUTO, NO SANGUE PERIFÉRICO

NEUTROFILOS VALOR ABSOLUTO ($\times 10^9/L$)	NUMERO DE CASOS	%
0	03	5,5
0,01 — 1,0	18	33,3
1,0 — 1,8	11	20,4
1,8 — 6,3	11	20,4
6,3 — 53,8	11	20,4
TOTAL	54	100,0

* INCLUÍDOS APENAS OS PACIENTES CUJOS PRONTUÁRIOS CONTINHAM INFORMAÇÕES UTILIZÁVEIS

Foram observadas neutropenia em 59,2% dos casos e neutrofilia em 20,4% dos casos.

A comparação entre o número de glóbulos brancos e o número de neutrófilos em pacientes que apresentaram neutrofilia está apresentada na tabela 6.

TABELA 6 - COMPARAÇÃO ENTRE A LEUCOMETRIA E O NÚMERO DE NEUTRÓFILOS NO SANGUE PERIFÉRICO, EM PORCENTAGEM E EM VALOR ABSOLUTO, EM ONZE PACIENTES QUE APRESENTARAM NEUTROFILIA

NUMERO DO CASO	GLOBULOS BRANCOS ($\times 10^9/L$)	NEUTRÓFILOS	
		%	VALOR ABSOLUTO
15	8,3	85	7,0
10	13,1	61	8,5
23	16,1	50	8,0
38	22,6	38	8,6
58	86,1	10	8,6
33	89,6	08	7,2
57	104,0	16	16,6
25	140,0	08	11,2
36	191,0	28	53,5
65	294,0	11	32,3
20	700,0	01	7,0

Nota-se que um único caso (nº15) apresentou a leucometria normal, com aumento da porcentagem de neutrófilos no sangue periférico. Um outro caso (nº10) apresentou leucocitose discreta com a porcentagem de neutrófilos nos valores da normalidade. Os demais casos apresentaram graus variados de leucocitose com a diminuição das porcentagens dos neutrófilos.

As frequências da distribuição dos pacientes de acordo com o número de plaquetas no sangue periférico estão apresentadas na Tabela 7.

TABELA 7 - FREQUÊNCIAS DA DISTRIBUIÇÃO DOS PACIENTES ESTUDADOS* DE ACORDO COM O NÚMERO DE PLAQUETAS NO SANGUE PERIFÉRICO

PLAQUETAS ($\times 10^9/L$)	NUMERO DE CASOS	%
2 — 50	27	58,7
50 — 100	10	21,7
100 — 150	08	17,4
150 — 820	01	2,2
TOTAL	46	100,0

* INCLUÍDOS APENAS OS PACIENTES CUJOS PRONTUÁRIOS CONTINHAM INFORMAÇÕES UTILIZÁVEIS

Nota-se a elevada frequência de plaquetopenia acentuada e a presença de plaquetose em um único caso.

Os dados individuais do sangue periférico (os resultados das dosagens de hemoglobina, os números de glóbulos brancos e plaquetas, a porcentagem de blastos e neutrófilos e o valor absoluto dos neutrófilos) dos 68 casos estudados estão apresentados no Quadro II (Anexo 3).

3 - AVALIAÇÃO CITOLÓGICA DA MEDULA ÓSSEA

Foram realizados 68 "imprints" de medula óssea em 68 casos estudados; um "imprint" para cada caso. Seis desses casos (8,8%) foram considerados inadequados para o estudo da medula óssea, devido à obtenção de poucas células observáveis, insuficientes ao diagnóstico de LMA. Desta forma, são apresentados apenas os resultados dos 62 casos cujos materiais foram satisfatórios à análise.

3.1 - CELULARIDADE DA MEDULA ÓSSEA

Os dados relativos às celularidades global e das três séries hematopoéticas estão apresentados na Tabela 8

TABELA 8 - FREQUÊNCIAS DAS CARACTERÍSTICAS DAS CELULARIDADES GLOBAL E DAS SÉRIES VERMELHA, BRANCA E MEGACARIOCÍTICA, NOS CASOS ESTUDADOS POR MEIO DA ANÁLISE CITOLÓGICA DA MEDULA ÓSSEA

CELULARIDADE	SERIE VERMELHA		SERIE BRANCA				SERIE MEGACARIOCITICA
	C.G. No. (%)	No. (%)	C.G. No. (%)	EOSINOFILO No. (%)	LINFOCITO No. (%)	PLASMOCITO No. (%)	No. (%)
▼	03 (4,8)	42 (66,7)	0 (0,0)	34 (54,8)	30 (48,4)	0 (0,0)	48 (77,3)
NO	09 (14,6)	14 (22,6)	1 (1,6)	23 (37,1)	31 (50,0)	55 (88,7)	09 (14,6)
▲	50 (80,6)	06 (9,7)	61 (98,4)	05 (8,1)	01 (1,6)	07 (11,3)	05 (8,1)
TOTAL	62(100,0)	62(100,0)	62(100,0)	62(100,0)	62(100,0)	62(100,0)	62(100,0)
C.G. - CELULARIDADE GLOBAL			NO - NORMAL		No. - NUMERO DE CASOS		
			▼ - DIMINUIDA		▲ - AUMENTADA		

Destacam-se a hipocelularidade global da medula óssea em apenas 4,8% dos casos e a hipercelularidade da série vermelha em 9,7% dos casos. A avaliação da série branca evidenciou a hipercelularidade em 98,4% dos casos e a normocelularidade em um único caso. Em todos os casos observados, ocorreu o predomínio de blastos e a diminuição dos elementos maduros da série granulocítica. Em 25 casos (40,3%), os blastos constituíram pelo menos 90% do total de células da série granulocítica ou monocítica; nos 37 casos restantes (59,7%) foram numericamente inferiores a 90% do total destas células. Nota-se a presença de eosinofilia, linfocitose e plasmocitose em 8,1%, 1,6% e 11,3% dos casos, respectivamente. Na avaliação da série megacariocítica, predominou a hipocelularidade.

3.2 - ATIPIAS CELULARES NA MEDULA ÓSSEA

As séries vermelha, granulocítica e megacariocítica, quando classificadas de acordo com a presença ou a ausência de atipias celulares, forneceram as frequências apresentadas na Tabela 9.

TABELA 9 - FREQUÊNCIAS DA PRESENÇA E DA AUSÊNCIA DE ATIPIAS CELULARES NAS SÉRIES VERMELHA, GRANULOCÍTICA E MEGACARIOCÍTICA, EM CASOS ESTUDADOS POR MEIO DA ANÁLISE CITOLÓGICA DA MEDULA ÓSSEA

ATIPIAS CELULARES	S E R I E S					
	VERMELHA		GRANULOCITICA		MEGACARIOCITICA	
	No.	%	No.	%	No.	%
PRESENTE	18	29,0	14	22,6	27	43,5
AUSENTE	44	71,0	48	77,4	35	56,5
TOTAL	62	100,0	62	100,0	62	100,0

No. - NUMERO DE CASOS

Nota-se a maior frequência de atipias celulares na série megacariocítica. Em onze casos (17,4%), esses aspectos foram observados concomitantemente nas três séries, configurando, assim, a síndrome mielodisplásica trilinear (SMDT).

3.2.1 - CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

Quando os onze casos de LMA com SMDT e os 51 casos de LMA sem SMDT foram distribuídos de acordo com dois grupos etários (idade inferior a sessenta anos e idade igual ou superior a sessenta anos), foram obtidas as frequências apresentadas na Tabela 10.

TABELA 10 - FREQUÊNCIAS DA DISTRIBUIÇÃO DA PRESENÇA E DA AUSÊNCIA DE SMDT, IDENTIFICADAS POR MEIO DA ANÁLISE CITOLÓGICA DA MEDULA ÓSSEA, EM PACIENTES COM IDADE INFERIOR A SESENTA ANOS E EM PACIENTES COM IDADE IGUAL OU SUPERIOR A SESENTA ANOS

S.M.D.T.	IDADE < 60 ANOS		IDADE > 60 ANOS	
	NUMERO DE CASOS	%	NUMERO DE CASOS	%
PRESENCIA	07	14,6	04	28,6
AUSENCIA	41	85,4	10	71,4
TOTAL	48	100,0	14	100,0

S.M.D.T. - SINDROME MIELODISPLASICA TRILINEAR

As diferenças das frequências entre os dois grupos etários não foram estatisticamente significantes ($p=0,20$; teste exato de Fisher). Quando os mesmos casos considerados foram distribuídos de acordo com dois outros grupos etários (idade inferior a 45 anos e idade igual ou superior a 45 anos), observamos que cinco dos onze pacientes com LMA com SMDT apresentaram a idade inferior a 45 anos enquanto que os seis restantes apresentaram a idade igual ou superior a 45 anos. As diferenças das frequências nesses dois grupos etários também não apresentaram significância estatística ($p=0,84$; teste exato de Fisher). A LMA com SMDT predominou em pacientes do sexo masculino, observando-se uma relação com os do sexo feminino de 1,8:1, pouco diferente da verificada para o total de casos estudados, 1,4:1. As frequências de LMA com SMDT em pacientes do sexo masculino não foram significativamente diferentes do que as observadas em pacientes do sexo feminino ($p = 0,479$; teste exato de Fisher).

A média e a mediana das durações dos sintomas em pacientes com LMA com SMDT foram respectivamente: 111 dias e 75 dias. As durações dos sintomas referidos por esses pacientes foram significativamente mais longas que as referidas por pacientes com LMA sem SMDT ($p = 0,017$; teste de Mann-Whitney).

3.2.2 - CARACTERÍSTICAS DO SANGUE PERIFÉRICO

Nas figuras 5 e 6 estão representadas graficamente as distribuições dos resultados das dosagens de hemoglobina e dos números de plaquetas, de glóbulos brancos e de neutrófilos e as porcentagens de blastos no sangue periférico em onze casos de LMA com SMDT e em 51 casos de LMA sem SMDT, que continham informações utilizáveis nos prontuários.

As medianas e os extremos dessas distribuições estão apresentadas na Tabela 11.

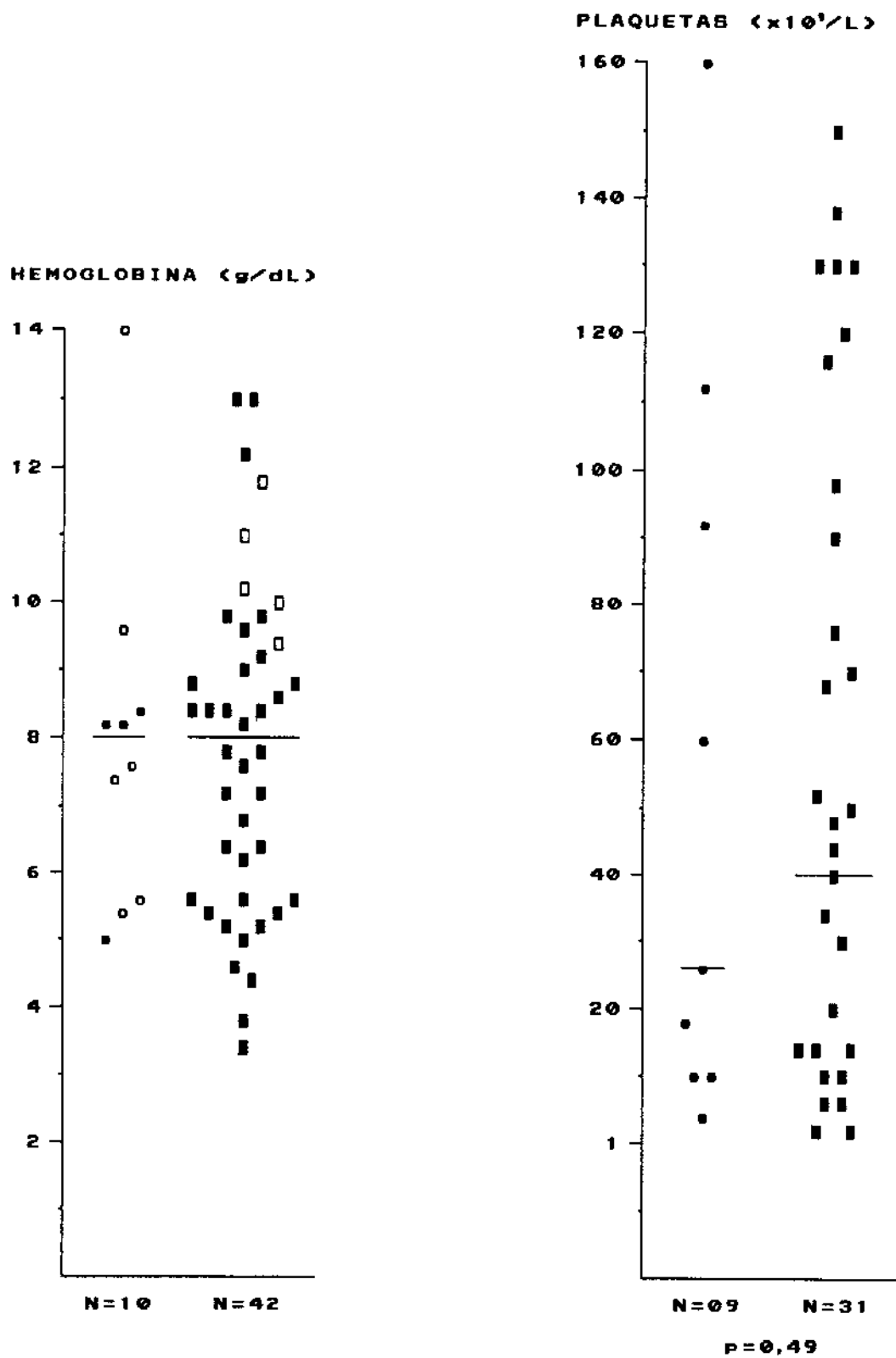
TABELA 11 - MEDIANAS DOS VALORES DE HEMOGLOBINA, GLÓBULOS BRANCOS, NEUTRÓFILOS, BLASTOS E PLAQUETAS NO SANGUE PERIFÉRICO DOS ONZE CASOS DE LMA COM SMDT E DOS 51 CASOS DE LMA SEM SMDT

	HEMOGLOBINA (g/dL)	GLOBULOS BRANCOS ($\times 10^9/L$)	NEUTROFILOS ($\times 10^9/L$)	BLASTOS (%)	PLAQUETAS ($\times 10^9/L$)
PRESENCIA	7,9	3,2	0,9	6	28
S.M.D.T.	(4,9-13,8)	(1,0-13,9)	(0,00-8,5)	(0-28)	(0-820)
AUSENCIA	7,9	22,0	1,6	70	45
S.M.D.T.	(3,4-13,0)	(0,5-700)	(0-53,5)	(0-100)	(2-147)

S.M.D.T. - SINDROME MIELODISPLASICA TRILINEAR

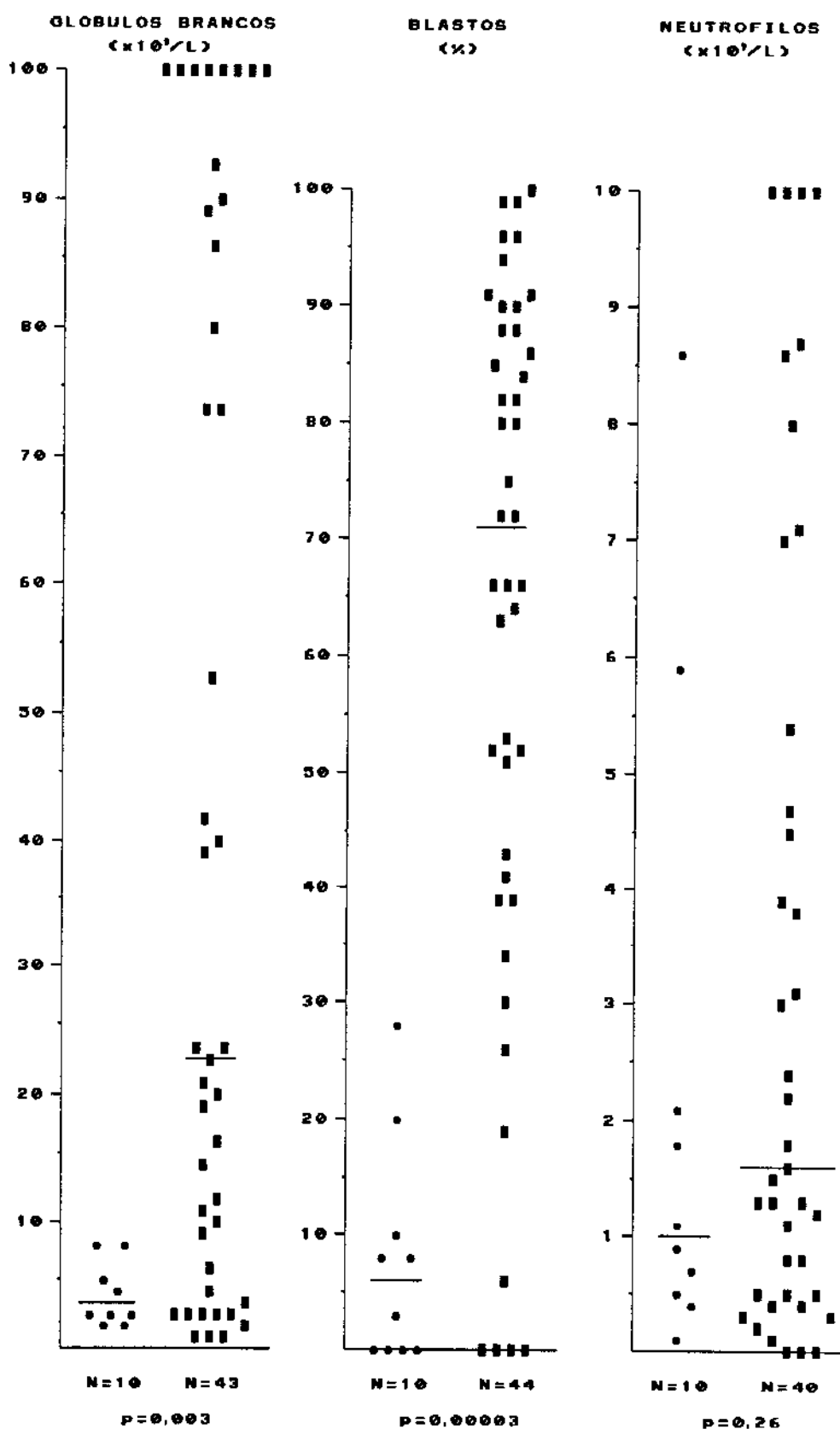
* OS VALORES ENTRE PARÊNTESES REPRESENTAM OS EXTREMOS DA DISTRIBUIÇÃO

FIGURA 5 - DISTRIBUIÇÕES DOS VALORES DE HEMOGLOBINA E DOS NÚMEROS DE PLAQUETAS EM CASOS DE LMA COM SMDT* (● , ○) E EM CASOS DE LMA SEM SMDT* (■ , □)



* INCLUÍDOS APENAS OS PACIENTES CUJOS PRONTUÁRIOS CONTINHAM INFORMAÇÕES UTILIZÁVEIS. OS SÍMBOLOS ABERTOS (○ , □) INDICAM OS VALORES DE HEMOGLOBINA MEDIDAS APÓS TRANSFUSÃO SANGUÍNEA. AS LINHAS HORIZONTAIS REPRESENTAM OS VALORES DAS MEDIANAS

FIGURA 6 - DISTRIBUIÇÕES DOS NÚMEROS DE GLÓBULOS BRANCOS, DAS PORCENTAGENS DE BLASTOS E DOS NÚMEROS DE NEUTRÓFILOS NO SANGUE PERIFÉRICO EM CASOS DE LMA COM SMDT* (●) E EM CASOS DE LMA SEM SMDT* (■)



* INCLUÍDOS APENAS OS PACIENTES CUJOS PRONTUÁRIOS CONTINHAM INFORMAÇÕES UTILIZÁVEIS.
AS LINHAS HORIZONTAIS REPRESENTAM OS VALORES DAS MEDIANAS

Não houve diferença significativa entre as distribuições dos valores de hemoglobina nos dois grupos considerados. Entretanto, quando comparados os casos de LMA com SMDT e os casos de LMA sem SMDT, observamos que seis dos dez casos (60,0%) do primeiro grupo e cinco dos 42 casos (11,9%) do segundo grupo haviam recebido previamente transfusão de concentrado de hemácias. A análise estatística destes dados revela que os portadores de LMA com SMDT foram mais frequentemente transfundidos em serviços externos do que os portadores de LMA sem SMDT ($p = 0,003$; teste exato de Fisher).

As medianas dos números de glóbulos brancos e das porcentagens de blastos no sangue periférico dos casos de LMA com SMDT foram significativamente mais baixas, quando comparadas com as medianas dos casos de LMA sem SMDT ($p = 0,003$ para o número de glóbulos brancos e $p = 0,00003$ para a porcentagem de blastos; teste de Mann Whitney).

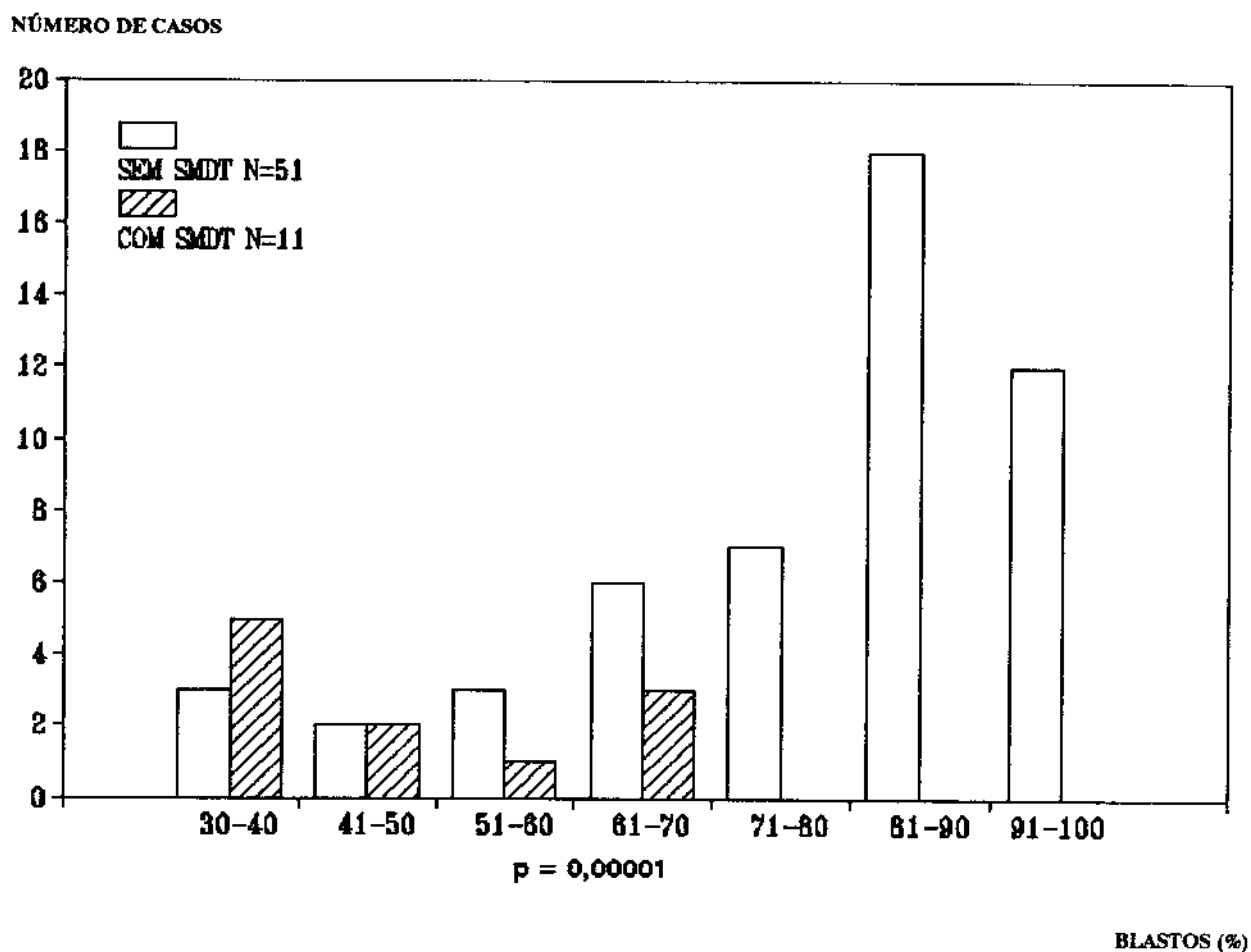
As medianas dos números de neutrófilos e dos números de plaquetas não foram significativamente diferentes nos dois grupos ($p = 0,26$ e $p = 0,49$ respectivamente; teste de Mann Whitney).

3.2.3 - PORCENTAGEM DE BLASTOS NA MEDULA ÓSSEA

A representação gráfica das porcentagens de blastos na medula óssea dos 62 casos estudados, distribuídos em dois grupos, LMA com SMDT e LMA sem SMDT, pode ser observada na Figura 7.

A mediana da distribuição das porcentagens de blastos na medula óssea em casos de LMA com SMDT (50,0%) foi significativamente mais baixa, quando comparada com a mediana das porcentagens de blastos na medula óssea em casos de LMA sem SMDT (88,0%) ($p = 0,00001$; teste de Mann Whitney).

FIGURA 7 - DISTRIBUIÇÕES DOS CASOS DE LMA COM SMDT E DOS CASOS DE LMA SEM SMDT, CONFORME AS PORCENTAGENS DE BLASTOS NA MEDULA ÓSSEA



3.3 - CLASSIFICAÇÃO FAB

A distribuição dos casos estudados de acordo com os diferentes subtipos de LMA classificada, segundo os critérios do Grupo Cooperativo FAB, está apresentada na Tabela 12.

TABELA 12 - FREQUÊNCIAS DA DISTRIBUIÇÃO DOS PACIENTES CLASSIFICADOS DE ACORDO COM OS CRITÉRIOS DO GRUPO FAB, À OBSERVAÇÃO CITOLÓGICA DA MEDULA ÓSSEA

CLASSIFICAÇÃO F.A.B.	NUMEROS DE CASOS	%
M - 1	21	33,9
M - 2	23	37,1
M - 3	02	3,2
M-4 ou M-4 Eo	02	3,2
M - 5a	06	9,7
M - 6	06	9,7
M - 7	0	0,0
NAO CLASSIFICADA	02	3,2
TOTAL	62	100,0

Eo - EOSINOFILIA

Notam-se as maiores frequências dos subtipos M1 e M2. Os dois casos que não puderam ser classificados apresentaram morfologia sugestiva do subtipo M4; a não realização da reação citoquímica Alfa Naftil Acetato Esterase impossibilitou a classificação.

3.3.1 - CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

Quando os pacientes estudados foram distribuídos de acordo com a presença ou a ausência de leucemia com componente monocitário (M4, M4Eo e M5) e a presença ou a ausência de linfonodomegalia ao exame físico, foram obtidos os dados apresentados na Tabela 13.

TABELA 13 - FREQUÊNCIAS DA DISTRIBUIÇÃO DOS PACIENTES ESTUDADOS DE ACORDO COM A PRESENÇA OU A AUSÊNCIA DE LEUCEMIA COM COMPONENTE MONOCITÁRIO (M4, M4Eo E M5) E A PRESENÇA OU A AUSÊNCIA DE LINFONODOMEGALIA AO EXAME FÍSICO

LINFONODOMEGALIA	CLASSIFICAÇÃO F.A.B.			TOTAL
	M-4 M-4 M-5 Eo	OUTROS TIPOS	M. I.	
PRESENTE	03	06	0	09
AUSENTE	02	38	06	46
AUSENCIA DE DADOS	03	10	0	13
TOTAL	08	54	06	68

Eo - EOSINOFILIA MI - MATERIAL INADEQUADO 'A CITOLOGIA

Dos 62 pacientes que apresentaram o material citológico adequado à classificação FAB da LMA, treze não puderam ser avaliados quanto a alterações do exame físico, devido à insuficiência de informações contidas nos prontuários. Desta forma, apenas 49 deles puderam ser efetivamente avaliados. Não foi observada a predominância das leucemias com componente monocitário em pacientes com hepatomegalia ou esplenomegalia ($p = 0,355$ e $p = 0,187$, respectivamente; teste exato de Fischer). Entretanto, três dos cinco pacientes com leucemias com componente monocitário e seis dos 44 pacientes com leucemias de outros subtipos, apresentaram linfonodomegalia ao exame físico. Nota-se que os pacientes com leucemias com componente monocitário apresentaram maior frequência de linfonodomegalia ao exame físico, quando comparados àqueles com leucemias de outros subtipos ($p = 0,03$; teste exato de Fisher).

3.2.2 - CARACTERÍSTICAS DO SANGUE PERIFÉRICO

As frequências das distribuições dos 68 casos classificados pelos critérios do grupo FAB, de acordo com as dosagens de hemoglobina, o número de glóbulos brancos e o número de

plaquetas, estão apresentadas nas Tabelas 14, 15 e 16. Os três casos de subtipo M7 apresentados foram classificados por meio da avaliação histológica da medula óssea.

TABELA 14 - FREQUÊNCIAS DA DISTRIBUIÇÃO DOS CASOS CLASSIFICADOS SEGUNDO AS NORMAS DO GRUPO COOPERATIVO FAB, DE ACORDO COM AS DOSAGENS DE HEMOGLOBINA NO SANGUE PERIFÉRICO

Hb(g/dL)	CLASSIFICACAO F.A.B.							NC	MI	TOTAL
	M-1	M-2	M-3	M-4	M-5	M-6	M-7			
3,4 — 9,0	14	13	01	0	04	02	02	01	02	39
9,0 — 13	03	03	0	0	0	0	01	0	0	07
A/D	04	07	01	02	02	04	0	01	01	22
TOTAL	21	23	02	02	06	06	03	02	03	68

Hb - HEMOGLOBINA
 Eo - EOSINOFILIA
 NC - NAO CLASSIFICADA
 MI - MATERIAL INADEQUADO
 A/D - AUSENCIA DE DADOS

TABELA 15 - FREQUÊNCIAS DA DISTRIBUIÇÃO DOS CASOS CLASSIFICADOS SEGUNDO AS NORMAS DO GRUPO COOPERATIVO FAB, DE ACORDO COM A LEUCOMETRIA NO SANGUE PERIFÉRICO

G.B. ($\times 10^9/L$)	CLASSIFICACAO F.A.B.							NC	MI	TOTAL
	M-1	M-2	M-3	M-4	M-5	M-6	M-7			
0,5 — 11	06	07	01	0	01	06	03	01	01	26
11 — 50	05	09	0	0	0	0	0	01	02	17
50 — 700	07	04	0	02	03	0	0	0	0	16
A/D	03	03	01	0	02	0	0	0	03	09
TOTAL	21	23	02	02	06	06	03	02	06	68

G.B. - GLOBULOS BRANCOS
 Eo - EOSINOFILIA
 NC - NAO CLASSIFICADA
 MI - MATERIAL INADEQUADO
 A/D - AUSENCIA DE DADOS

TABELA 16 - FREQUÊNCIAS DA DISTRIBUIÇÃO DOS CASOS CLASSIFICADOS SEGUNDO AS NORMAS DO GRUPO COOPERATIVO FAB, DE ACORDO COM O NÚMERO DE PLAQUETAS NO SANGUE PERIFÉRICO

P.L. (x10 ⁹ /L)	CLASSIFICACAO F.A.B.							NC	MI	TOTAL
	M-1	M-2	M-3	M-4 M-4 Eo	M-5	M-6	M-7			
2 — 50	05	08	01	02	01	04	03	0	03	27
50 — 150	05	09	0	0	01	01	0	02	0	18
150 — 820	0	01	0	0	0	0	0	0	0	01
A/D	11	05	01	0	04	01	0	0	0	22
TOTAL	21	23	02	02	06	06	03	02	03	68
P.L. - PLAQUETAS			NC - NAO CLASSIFICADA				A/D - AUSENCIA DE DADOS			
Eo - EOSINOFILIA			MI - MATERIAL INADEQUADO							

Não foi observado predomínio significativo das diferentes intensidades de anemia em qualquer dos subtipos de LMA.

Entretanto, na avaliação da leucometria, foi observado que as leucemias com componente monocitário (M4, M4Eo e M5) apresentaram leucocitoses moderadas ou acentuadas, mais frequentemente do que as leucemias de outros subtipos ($p=0,005$; teste exato de Fischer). Foi observado, ainda, que os subtipos M6 e M7 apresentaram glóbulos brancos em número normal ou diminuído.

Nota-se que cerca de 50,0% dos casos dos subtipos M1 e M2, que tinham dados disponíveis, apresentaram plaquetopenia acentuada, enquanto que os outros 50,0% apresentaram plaquetopenia moderada ou discreta; um único caso do subtipo M2 apresentou plaquetose. Nos demais subtipos, a tendência foi apresentar plaquetopenia acentuada.

As frequências da distribuição dos 68 casos classificados pelos critérios do grupo FAB, de acordo com a presença ou a ausência de blastos no sangue periférico, estão apresentadas na Tabela 17.

TABELA 17 - FREQUÊNCIAS DA DISTRIBUIÇÃO DOS CASOS CLASSIFICADOS SEGUNDO AS NORMAS DO GRUPO COOPERATIVO FAB, DE ACORDO COM A AUSÊNCIA OU A PRESENÇA DE BLASTOS NO SANGUE PERIFÉRICO

BLASTOS	CLASSIFICACAO F.A.B.							NC	MI	TOTAL
	M-1	M-2	M-3	M-4 M-4 Eo	M-5	M-6	M-7			
AUSENCIA	01	03	00	00	00	03	01	00	00	08
PRESENCIA	16	17	01	02	04	03	02	01	03	49
A/D	04	03	01	00	02	00	00	01	00	11
TOTAL	21	23	02	02	06	06	03	02	03	68

Eo - EOSINOFILIA
 NC - NAO CLASSIFICADA
 MI - MATERIAL INADEQUADO
 A/D - AUSENCIA DE DADOS

Três dos seis casos do subtipo M6 e um dos três casos do subtipo M7 não apresentaram blastos no sangue periférico. Os demais subtipos apresentaram blastos no sangue periférico em 91,0% dos casos.

Quando os oito casos de leucemia "aleucêmica" foram avaliados de acordo com a leucometria do sangue periférico, foi observado que todos apresentaram o número de glóbulos brancos diminuído ou normal.

3.3.3 - ATIPIAS CELULARES TRINILEARES

Quando observadas as distribuições da SMDT em diferentes subtipos de LMA foram obtidas as frequências descritas na Tabela 18.

TABELA 18 - FREQUÊNCIAS DA PRESENÇA DE SMDT EM DIFERENTES SUBTIPOS DE LMA (CLASSIFICAÇÃO FAB), EM CASOS ESTUDADOS POR MEIO DA OBSERVAÇÃO CITOLÓGICA DA MEDULA ÓSSEA

CLASSIFICACAO F.A.B	NUMEROS DE CASOS	PRESENÇA S.M.D.T.	
		NUMERO DE CASOS	%
M - 1	21	0	0,0
M - 2	23	04	17,4
M - 3	02	0	0,0
M-4 ou M-4 Eo	02	0	0,0
M - 5	06	0	0,0
M - 6	06	06	100,0
M - 7	0	0	0,0
NAO CLASSIFICADA	02	01	50,0
TOTAL	62	11	—

S.M.D.T. - SINDROME MIELODISPLASICA TRILINEAR Eo - EOSINOFILIA

Destaca-se a presença de SMDT em 17,4% dos casos do subtipo M2, em todos os casos do subtipo M6 e em um dos dois casos não classificados pelas normas do grupo cooperativo FAB.

As características morfológicas da medula óssea de cada caso analisado por meio da análise citológica estão apresentadas no Quadro III (Anexo 4).

4 - AVALIAÇÃO HISTOLÓGICA DA MEDULA ÓSSEA

Foram realizadas 68 biópsias de medula óssea em 68 casos estudados; uma biópsia para cada caso. Sete biópsias (10,3%) foram consideradas inadequadas para a avaliação completa, sendo que cinco delas possibilitaram apenas o diagnóstico de LMA. Para satisfazer os objetivos deste trabalho, foram consideradas apenas as 61 biópsias cujos materiais foram adequados à observação de todos os aspectos citados.

4.1 - TECIDO ÓSSEO, VASOS E ESTROMA

O tecido ósseo, avaliado em sessenta casos, não apresentou alterações morfológicas. Um caso apresentou fragmentação óssea, impossibilitando a observação adequada.

A avaliação da rede vascular mostrou alterações morfológicas em treze casos (21,3%), sendo a ectasia de seios venosos em quatro casos, a proliferação capilar em dois casos e a ectasia de seios venosos com proliferação capilar em outros sete casos. Quatro desses treze casos (dois com ectasia de seios venosos e proliferação capilar e dois com proliferação capilar) apresentaram fibrose reticulínica concomitante.

Quando os 61 casos foram distribuídos de acordo com a presença ou a ausência de alterações no estroma da medula óssea, foram observadas as frequências apresentadas na Tabela 19.

TABELA 19 - FREQUÊNCIAS DAS ALTERAÇÕES ESTROMAIS (HEMORRAGIA, EDEMA E NECROSE) EM CASOS ESTUDADOS POR MEIO DA ANÁLISE HISTOLÓGICA DA MEDULA ÓSSEA

ALTERAÇÕES ESTROMAIS	— HEMORRAGIA —		— EDEMA —		— NECROSE —	
	NUMERO DE CASOS	%	NUMERO DE CASOS	%	NUMERO DE CASOS	%
A	27	44,2	35	57,4	45	73,8
P+	32	52,5	21	34,4	14	23,0
P++	02	3,3	05	8,2	01	1,6
P+++	0	0,0	0	0,0	01	1,6
TOTAL	61	100,0	61	100,0	61	100,0

A - Ausente
P - Presente, sendo: +, Inferior 'a 25 % do corte; ++, Entre 25 % e 50 % do corte, e +++ , Superior 'a 50 % do corte

A hemorragia foi a alteração mais frequente, ocorrendo em 55,8% dos casos, na maioria das vezes, discreta. Apresentou os seguintes padrões de distribuição: intersticial em 25 casos, focal em três casos e focal e intersticial em seis casos.

O edema foi observado em 42,6% dos casos, sendo discreto na maioria das vezes. Apresentou os seguintes padrões de distribuição: o intersticial em cinco casos e o focal em 21 casos.

A necrose, observada em 26,2% dos casos, foi na maioria das vezes discreta e com padrão focal de distribuição. A necrose moderada e focal foi observada em um único caso, enquanto que a acentuada e difusa foi observada em um outro caso (caso nº 8, foto nº 1, Ilustrações).

A avaliação da reticulina, por meio da impregnação pela prata (método de Gomori), evidenciou o aumento da trama em catorze casos (23,0%), sendo discreto em seis casos (9,8%), moderado em quatro casos (6,6%) e acentuado, sem evidência de fibrose colágena, em dois casos (3,3%). O aumento acentuado de reticulina com evidência de fibrose colágena, ao Tricrômico de Masson, foi observado em outros dois casos (3,3%). Em dois casos com fibrose reticulínica discreta, a avaliação da fibrose colágena não foi possível devido à falta de material medular para a realização do Tricrômico de Masson. Foram observadas alterações da rede vascular em quatro destes catorze casos. Foram identificados megacariócitos em número variável (diminuído, normal ou aumentado) em casos com fibrose discreta ou moderada. Em casos com fibrose acentuada, essas células não foram visualizadas. Foi observada a concomitância de necrose medular e fibrose reticulínica em sete dos nossos casos.

A fibrose reticulínica e a colágena, presentes na medula óssea do caso nº30, estão demonstradas na foto nº2 (Ilustrações).

4.1.1 - SUBTIPOS DE LMA (CLASSIFICAÇÃO FAB)

As frequências da distribuição dos 68 casos classificados pelos critérios do grupo FAB, de acordo com a presença ou a ausência de alterações vasculares e estromais e de acordo com o padrão da trama reticulínica na medula óssea, estão apresentadas na Tabela 20. Os três casos do subtipo M7 apresentados foram classificados por meio da avaliação histológica da medula óssea.

TABELA 20 - FREQUÊNCIAS DAS DISTRIBUIÇÕES DOS CASOS CLASSIFICADOS SEGUNDO AS NORMAS DO GRUPO COOPERATIVO FAB, DE ACORDO COM A PRESENÇA OU A AUSÊNCIA DE ALTERAÇÕES VASCULARES, HEMORRAGIA, EDEMA, NECROSE E COM O PADRÃO DA TRAMA DE RETICULINA NA MEDULA ÓSSEA

		CLASSIFICACAO F.A.B.									
		M-1	M-2	M-3	M-4 M-4 Eo	M-5	M-6	M-7	NC	MI	TOTAL
ALTERACOES VASCULARES	PRESENTE	03	03	0	01	01	02	02	0	01	13
	AUSENTE	18	20	02	01	05	04	01	02	02	55
HEMORRAGIA	PRESENTE	09	14	01	01	03	02	03	01	0	34
	AUSENTE	12	09	01	01	03	04	0	01	03	34
EDEMA	PRESENTE	07	13	0	01	01	02	02	0	0	26
	AUSENTE	14	10	02	01	05	04	01	02	03	42
NECROSE	PRESENTE	06	04	0	0	0	03	02	0	01	16
	AUSENTE	15	19	02	02	06	03	01	02	02	52
RETICULINA	NORMAL	16	20	02	02	05	05	01	02	03	56
	AUMENTADA	05	03	0	0	01	01	02	0	0	12
TOTAL		21	23	02	02	06	06	03	02	03	68
Eo - EOSINOFILIA		NC - NAO CLASSIFICADA					MI - MATERIAL INADEQUADO				

As alterações vasculares foram observadas em dois dos seis casos do subtipo M6 e em dois dos três casos do subtipo M7. A hemorragia foi evidenciada em todos os subtipos, sendo mais frequente nos subtipos M2 e M7. O edema foi mais frequentemente observado no subtipo M2, estando ainda presente em dois dos três casos do subtipo M7. A necrose esteve presente em três dos seis casos do subtipo M6 e em dois dos três casos do subtipo M7. Observou-se ainda a presença de fibrose reticulínica em dois dos três casos do subtipo M7. Os dois casos de fibrose colágena foram dos subtipos M1 e M2.

4.2 - CELULARIDADE GLOBAL E TECIDO ADIPOSEO

Os dados relativos à celularidade global e ao tecido adiposo estão apresentados na Tabela 21.

TABELA 21 - FREQUÊNCIAS DAS CARACTERÍSTICAS SEMI-QUANTITATIVAS DO TECIDO ADIPOSEO E DA CELULARIDADE GLOBAL, EM CASOS ESTUDADOS POR MEIO DA ANÁLISE HISTOLÓGICA DA MEDULA ÓSSEA

CELULARIDADE	— TECIDO ADIPOSEO —		— CELULARIDADE GLOBAL —	
	NUMERO DE CASOS	%	NUMERO DE CASOS	%
▼	06	9,8	0	0,0
▼▼	11	18,0	0	0,0
▼▼▼	44	72,2	01	1,6
▲	0	0,0	06	9,8
▲▲	0	0,0	16	26,3
▲▲▲	0	0,0	38	62,3
TOTAL	61	100,0	61	100,0

▼ - Diminuição Discreta; ▼▼ - Diminuição Moderada; ▼▼▼ - Diminuição Acentuada
▲ - Aumento Discreto; ▲▲ - Aumento Moderado; ▲▲▲ - Aumento Acentuado

Nota-se a diminuição do tecido adiposo em todos os casos; na maioria deles, acentuada. A hiperceularidade global foi observada em 98,4% dos casos, sendo, na maioria das vezes, acentuada. Um único caso apresentou hipocelularidade global. Nota-se um paralelismo entre a intensidade da diminuição do tecido adiposo e a intensidade do aumento da celularidade global. Em um único caso foram observadas simultaneamente as diminuições do tecido adiposo e da celularidade global; neste caso, foram observadas extensas áreas de necrose no corte histológico da medula (caso nº8, foto nº1, Ilustrações).

4.3 - CELULARIDADES DAS SÉRIES VERMELHA, BRANCA E MEGACARIOCÍTICA

Os dados relativos às celularidades das séries vermelha, branca e megacariocítica estão apresentados na Tabela 22.

TABELA 22 - FREQUÊNCIAS DAS CARACTERÍSTICAS SEMI-QUANTITATIVAS DAS CELULARIDADES DAS SÉRIES VERMELHA, BRANCA E MEGACARIOCÍTICA, EM CASOS ESTUDADOS POR MEIO DA ANÁLISE HISTOLÓGICA DA MEDULA ÓSSEA

CELULARIDADE	SERIE VERMELHA		SERIE BRANCA				SERIE MEGACARIOCITICA					
	No	(%)	C.G.		EOSINOFILO		PLASMOCITO					
			No	(%)	No	(%)	No	(%)				
▼	00	(13,1)	0	(0,0)	-	-	31	(50,8)	04	(6,5)	06	(9,8)
▼▼	16	(26,2)	0	(0,0)	-	-	02	(3,3)	0	(0,0)	12	(19,7)
▼▼▼	24	(39,4)	01	(1,6)	-	-	0	(0,0)	0	(0,0)	28	(45,9)
NO	04	(6,5)	0	(0,0)	-	-	22	(36,1)	37	(60,7)	04	(6,6)
N▲	-	-	-	-	36	(59,0)	-	-	-	-	-	-
▲	03	(4,9)	09	(4,8)	12	(19,7)	04	(6,5)	11	(18,0)	02	(3,3)
▲▲	02	(3,3)	10	(6,4)	07	(11,5)	02	(3,3)	07	(11,5)	04	(6,5)
▲▲▲	04	(6,6)	41	(67,2)	06	(9,8)	0	(0,0)	02	(3,3)	05	(8,2)
TOTAL	61	(100,0)	61	(100,0)	61	(100,0)	61	(100,0)	61	(100,0)	61	(100,0)

CG - CELULARIDADE GLOBAL	No - NUMERO DE CASOS	NO - NORMAL	NA - NAO AUMENTADO
▼ - Diminuicao Discreta;	▼▼ - Diminuicao Moderada;	▼▼▼ - Diminuicao Acentuada	
▲ - Aumento Discreto;	▲▲ - Aumento Moderado;	▲▲▲ - Aumento Acentuado	

A série vermelha apresentou hipocelularidade em 78,7% dos casos, na maior parte das vezes acentuada. A série branca esteve hipercelular em todos os casos, com exceção de um único. Foi ainda observado o aumento do número de blastos e a diminuição dos elementos maduros da série granulocítica em todos os casos. Em 35 casos (57,4%) os blastos constituíram pelo menos 90% do total de células da série granulocítica, monocítica ou megacariocítica. Um único caso apresentou infiltração focal pelos blastos (caso nº15, foto nº3, Ilustrações), enquanto os demais casos apresentaram infiltração difusa. A avaliação das reações histoquímicas e imunohistoquímicas evidenciou positividade nos blastos em 31 dos 61 casos (50,8%) para o P.A.S. e em dezesseis dos 27 casos (59,2%) para a Lisozima (caso nº32, foto nº 4, Ilustrações). Dos oito casos que receberam a reação imuno-histoquímica para a identificação do fator VIII:

fator von Willebrand, apenas três mostraram positividade nos blastos (caso nº15, foto nº3, Ilustrações). A eosinofilia foi observada em 41,0% dos casos. A linfocitose foi observada em 9,8% dos casos, sendo que em dois deles foram identificados dois folículos linfóides paratrabeculares. A plasmocitose esteve presente em 32,8% dos casos. A série megacariocítica esteve predominantemente hipocelular.

4.4 - ATIPIAS CELULARES

As frequências de atipias celulares nas séries vermelha, granulocítica e megacariocítica estão apresentadas na Tabela 23.

TABELA 23 - FREQUÊNCIAS DE ATIPIAS CELULARES NAS SÉRIES VERMELHA, GRANULOCÍTICA E MEGACARIOCÍTICA, EM CASOS ESTUDADOS POR MEIO DA ANÁLISE HISTOLÓGICA DA MEDULA ÓSSEA.

ATIPIAS CELULARES	S E R I E S					
	VERMELHA		GRANULOCÍTICA		MEGACARIOCÍTICA	
	No.	%	No.	%	No.	%
PRESENTE	20	32,8	15	24,6	23	37,7
AUSENTE	41	67,2	46	75,4	38	62,3
TOTAL	61	100,0	61	100,0	61	100,0

No. - NÚMERO DE CASOS

As atipias celulares foram evidenciadas concomitantemente nas três séries, em treze casos (21,3%), configurando, assim, a síndrome mielodisplásica trilinear (SMDT).

Foi observado um excelente grau de concordância entre os observadores na identificação dos referidos aspectos ($K = 0,827, k_1 = 0,825$ e $k_2 = 0,830$, onde k_1 e k_2 são os coeficientes parciais para a identificação da presença e da ausência das atipias celulares trilineares; estatística Kappa). A prova estatística de significância do teste mostrou: $Z(K) = 6,171, Z(k_1) = 4,583$ e $Z(k_2) = 2,080$ para $p < 0,01$, ou seja, K, k_1 e k_2 foram significativamente diferentes de zero.

As frequências das concordâncias entre os observadores na identificação da presença e da ausência de atipias celulares trilineares estão apresentadas na Tabela 24.

TABELA 24 - FREQUÊNCIAS DAS CONCORDÂNCIAS ENTRE TRÊS E DOIS DOS OBSERVADORES INDEPENDENTES NA IDENTIFICAÇÃO DA PRESENÇA E DA AUSÊNCIA DE SMDT, EM CASOS ESTUDADOS POR MEIO DA ANÁLISE HISTOLÓGICA DA MEDULA ÓSSEA.

No. OBSERVADORES CONCORDANTES	PRESENCIA		AUSENCIA		TOTAL	
	No.	%	No.	%	No.	%
3 OBSERVADORES	09	69,2	47	97,9	56	91,8
2 OBSERVADORES	04	30,8	01	2,1	05	8,2
TOTAL	13	100,0	48	100,0	61	100,0

No. - NUMERO S.M.D.T. - SÍNDROME MIELODISPLÁSICA TRILINEAR

Destaca-se o alto grau de concordância entre os três observadores na identificação da ausência dos referidos aspectos.

Os dados relativos à identificação da presença ou da ausência de atipias celulares trilineares na medula óssea de cada caso analisado por três observadores independentes, estão apresentados no Quadro VI (Anexo 7).

4.5 - CLASSIFICAÇÃO FAB APLICADA AO CORTE HISTOLÓGICO DA MEDULA ÓSSEA

Quando os critérios do grupo FAB foram aplicados aos cortes histológicos da medula óssea dos 61 casos estudados, foi obtida a distribuição apresentada na Tabela 25.

TABELA 25 - FREQUÊNCIAS DA DISTRIBUIÇÃO DOS CASOS CLASSIFICADOS DE ACORDO COM OS CRITÉRIOS DO GRUPO FAB APLICADOS À OBSERVAÇÃO HISTOLÓGICA DA MEDULA ÓSSEA

CLASSIFICACAO F.A.B.	NUMERO DE CASOS	%
M - 1	29	47,5
M - 2	17	27,9
M - 3	0	0,0
M-4 ou M-4 Eo	03	4,9
M - 5	0	0,0
M - 6	09	14,8
M - 7	03	4,9
NAO CLASSIFICADA	0	0,0
TOTAL	61	100,0

Eo - EOSINOFILIA	NC - NAO CLASSIFICADA
------------------	-----------------------

Nota-se a maior frequência dos subtipos M1 e M2 e a identificação de três casos do subtipo M7, não diagnosticados pela citologia.

Foi observado um excelente grau de concordância entre os observadores ($K = 0,715$; estatística Kappa) na identificação dos subtipos da classificação FAB. A prova estatística de significância do teste, $Z(K) = 13,000$ para $p < 0,01$, mostrou que K foi significativamente diferente de zero.

A estatística Kappa empregada para cada subtipo de LMA (M1 a M7) mostrou:

$k1(M1) = 0,758$	$Z(k1) = 3,399$	$p < 0,01$
$k2(M2) = 0,672$	$Z(k2) = 3,537$	$p < 0,01$
$k4(M4) = 0,546$	$Z(k4) = 2,702$	$p < 0,01$
$k5(M5) = 0,000$	$Z(k5) = 0,000$	
$k6(M6) = 0,762$	$Z(k6) = 4,187$	$p < 0,01$
$k7(M7) = 1,000$	$Z(k7) = 4,545$	$p < 0,01$

Foi observado um excelente grau de concordância entre os observadores na identificação dos subtipos M1, M6 e M7 e boas concordâncias para os subtipos M2 e M4. O subtipo M3 não pode ser avaliado por falta de ocorrência. O subtipo M5 foi identificado por um único examinador ($k5 = 0$).

As frequências das concordâncias entre os observadores na identificação dos subtipos FAB estão apresentadas na Tabela 26.

TABELA 26 - FREQUÊNCIAS DAS CONCORDÂNCIAS ENTRE TRÊS E DOIS DOS OBSERVADORES INDEPENDENTES NA CLASSIFICAÇÃO DOS CASOS DE LMA ESTUDADOS, UTILIZANDO OS CRITÉRIOS DO GRUPO FAB APLICADOS À ANÁLISE HISTOLÓGICA DA MEDULA ÓSSEA

Nº. OBSERVADORES CONCORDANTES	NUMERO DE CASOS	%
3 OBSERVADORES	43	70,5
2 OBSERVADORES	18	29,5
T O T A L	61	100,0

A concordância entre os três observadores ocorreu em 70,5% dos casos.

As identificações dos subtipos FAB ao corte histológico da medula óssea de cada caso analisado por três observadores independentes, constam do Quadro VI (Anexo 7).

4.5.1 - ATIPIAS CELULARES TRILINEARES

Quando realizadas as distribuições da SMDT em diferentes subtipos de LMA, foram obtidas as frequências apresentadas na Tabela 27.

TABELA 27 - FREQUÊNCIAS DA PRESENÇA DE SMDT EM DIFERENTES SUBTIPOS DE LMA, CLASSIFICADOS DE ACORDO COM OS CRITÉRIOS DO GRUPO FAB APLICADOS À OBSERVAÇÃO HISTOLÓGICA DA MEDULA ÓSSEA

CLASSIFICAÇÃO F.A.B.	NUMERO DE CASOS	PRESENÇA S.M.D.T.	
		NUMERO DE CASOS	%
M - 1	29	01	3,4
M - 2	17	05	29,4
M - 3	0	0	0,0
M-4 ou M-4 Eo	03	0	0,0
M - 5	0	0	0,0
M - 6	09	05	55,6
M - 7	03	02	66,7
NAO CLASSIFICADA	0	0	0,0
TOTAL	61	13	-

Eo - EOSINOFILIA NC - NAO CLASSIFICADA S.M.D.T. - SINDROME MIELODISPLASICA TRILINEAR

Notam-se as altas frequências de SMDT nos subtipos M6 e M7.

As características morfológicas da medula óssea de cada caso, obtidas por meio da avaliação histológica estão apresentadas nos Quadros IV e V (Anexos 5 e 6).

5 - AVALIAÇÃO COMPARATIVA ENTRE O "IMPRINT" DE MEDULA ÓSSEA E A BIÓPSIA DE MEDULA ÓSSEA

A avaliação comparativa pode ser realizada apenas em 55 casos com materiais citológico e histológico adequados.

5.1 - TECIDO ÓSSEO, VASOS E ESTROMA

A observação destes aspectos só foi possível por meio da avaliação histológica.

5.2 - CELULARIDADE GLOBAL

A avaliação histológica da medula óssea mostrou hiper celularidade em 55 casos, enquanto que a avaliação citológica mostrou hiper celularidade em 45 casos, normocelularidade em oito casos e hipocelularidade em dois casos. Houve concordância entre os dois métodos em 81,8% dos casos.

5.3 - CELULARIDADES DAS SÉRIES VERMELHA, BRANCA E MEGACARIOCÍTICA

Os dados obtidos da avaliação comparativa da celularidade da série vermelha pelos dois métodos estão apresentados no Quadro 1.

QUADRO 1 - COMPARAÇÃO DA CELULARIDADE DA SÉRIE VERMELHA À OBSERVAÇÃO CITOLÓGICA E HISTOLÓGICA DA MEDULA ÓSSEA

HISTOLOGIA	CITOLOGIA			TOTAL
	HIPERCELULAR	NORMOCELULAR	HIPOCELULAR	
HIPERCELULAR	05	03	01	09
NORMOCELULAR	0	03	0	03
HIPOCELULAR	0	08	35	43
TOTAL	05	14	36	55

A concordância entre os dois métodos ocorreu em 78,2% dos casos. Nota-se, ainda, que a classificação como normocelular foi feita em apenas três casos pela histologia e em quatorze pela citologia.

A avaliação da série branca mostrou hiper celularidade em todos os casos, evidenciada pelos

dois métodos. Considerando a comparação dos dois métodos para a avaliação da infiltração blástica, observamos concordância em 35 dos 55 casos (63,6%). Observamos que a avaliação histológica revelou maior infiltração blástica do que a citológica em quinze dos vinte casos de discordância dessa avaliação.

A avaliação comparativa da celularidade dos linfócitos, plasmócitos e eosinófilos, mostrou concordâncias dos dois métodos de observação da medula óssea em 47,3%, 67,3% e 65,5% dos casos, respectivamente.

Os dados resultantes da avaliação comparativa da celularidade da série megacariocítica, pelos dois métodos, estão apresentados no Quadro 2.

QUADRO 2 - COMPARAÇÃO DA CELULARIDADE DA SÉRIE MEGACARIOCÍTICA À OBSERVAÇÃO CITOLÓGICA E HISTOLÓGICA DA MEDULA ÓSSEA,

HISTOLOGIA	C I T O L O G I A			T O T A L
	HIPERCELULAR	NORMOCELULAR	HIPOCELULAR	
HIPERCELULAR	01	01	06	08
NORMOCELULAR	01	02	01	04
HIPOCELULAR	03	06	35	43
T O T A L	05	08	42	55

Houve concordância entre os dois métodos em 69,1% dos casos.

5.4 - ATIPIAS CELULARES TRILINEARES

Os dados obtidos da comparação dos achados da presença ou da ausência de SMDT, à observação citológica e histológica da medula óssea, estão apresentados no Quadro 3.

QUADRO 3 - COMPARAÇÃO DOS ACHADOS DA PRESENÇA OU DA AUSÊNCIA DE SMDT À OBSERVAÇÃO CITOLÓGICA E HISTOLÓGICA DA MEDULA ÓSSEA,

HISTOLOGIA	CITOLOGIA		TOTAL
	PRESENTE	AUSENTE	
PRESENTE	05	05	10
AUSENTE	05	40	45
TOTAL	10	45	55

S.M.D.T. - SINDROME MIELODISPLASICA TRILINEAR

Nota-se que os dois métodos de observação da medula óssea apresentaram alto grau de concordância na identificação da ausência de SMDT. Considerando o método citológico como padrão, foi obtido o valor preditivo negativo de 88,8% para o método histológico, com intervalo de confiança de 95,0% de 76,0% a 95,0%. Menor concordância entre os métodos foi observada na identificação da presença de SMDT, com valor preditivo positivo de 50,0% para o método histológico, com intervalo de confiança de 95% de 19,0% a 81,0%.

As frequências das concordâncias entre os observadores na identificação da presença e da ausência de SMDT, pelos métodos citológico e histológico, estão apresentadas na Tabela 28.

TABELA 28 - FREQUÊNCIAS DAS CONCORDÂNCIAS ENTRE TRÊS, DOIS, UM OU NENHUM DOS OBSERVADORES INDEPENDENTES QUE REALIZARAM A AVALIAÇÃO HISTOLÓGICA E O RESULTADO DA AVALIAÇÃO CITOLÓGICA DA MEDULA ÓSSEA, QUANTO A PRESENÇA OU A AUSÊNCIA DE SMDT

No. OBSERVADORES CONCORDANTES	NUMERO DE CASOS	%
3 OBSERVADORES	43	78,2
2 OBSERVADORES	02	3,6
1 OBSERVADOR	01	1,8
0 OBSERVADOR	09	16,4
T O T A L	55	100,0
S.M.D.T. - SINDROME MIELODISPLASICA TRILINEAR		

Observamos, ainda, a concordância dos três observadores para a identificação da ausência de SMDT em 88,9% dos casos e para a identificação da presença desse aspecto em 30,0% dos casos.

Quando avaliamos a identificação da presença ou da ausência de SMDT, pelos dois métodos, para cada um dos diferentes observadores, foram obtidas concordâncias em 81,8% dos casos para o observador A, em 83,6% dos casos para o observador B e em 80,0% dos casos para o observador C, sendo: 88,9%, 88,9% e 91,1% as frequências respectivas obtidas na identificação da ausência desses aspectos e 50,0%, 60,0% e 30,0%, as frequências respectivas obtidas na identificação da presença dos mesmos.

Um caso de concordância na identificação da SMDT, pelos dois métodos, está apresentado na foto Nº 5, caso Nº 7 (Ilustrações).

5.5 - CLASSIFICAÇÃO FAB

Os dados obtidos da comparação da classificação FAB, à observação citológica e histológica da medula óssea, estão apresentados no Quadro 4.

QUADRO 4- COMPARAÇÃO DA CLASSIFICAÇÃO FAB ÀS OBSERVAÇÕES CITOLÓGICA E HISTOLÓGICA DA MEDULA ÓSSEA

HISTOLOGIA	CITOLOGIA									TOTAL
	M-1	M-2	M-3	M-4 M-4 Eo	M-5	M-6	M-7	NC	MI	
M - 1	15	05	-	-	05	-	-	01	03	29
M - 2	01	14	01	01	-	-	-	-	-	17
M - 3	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
M - 4	01	-	-	01	-	-	-	01	-	03
M - 5	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
M - 6	02	02	-	-	-	05	-	-	-	09
M - 7	-	-	-	-	-	-	-	-	03	03
NC	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
MI	02	02	01	-	01	01	-	-	-	07
TOTAL	21	23	02	02	06	06	-	02	06	68
Eo - EOSINOFILIA NC - NÃO CLASSIFICADA MI - MATERIAL INADEQUADO										

Para a identificação do subtipo M1 houve concordância entre os dois métodos em 79,0% dos casos, com o intervalo de confiança de 95,0% de 31,0% a 97,0%. Para o subtipo M2, a concordância foi observada em 67,0% dos casos, com o intervalo de confiança de 95,0% de 25,0% a 92,0%. A avaliação dos demais subtipos ficou prejudicada pelas baixas frequências de ocorrência de cada um deles. Observa-se que os seis casos do subtipo M5, diagnosticados pelo método citológico, não foram identificados ao histológico. Nota-se, ainda, que os três casos do subtipo M7 foram identificados, apenas, pelo método histológico.

As frequências das concordâncias entre os observadores na identificação dos subtipos da Classificação FAB, pelos métodos citológico e histológico, estão apresentadas na Tabela 29.

TABELA 29 - FREQUÊNCIAS DAS CONCORDÂNCIAS ENTRE TRÊS, DOIS, UM OU NENHUM DOS OBSERVADORES INDEPENDENTES QUE REALIZARAM A AVALIAÇÃO HISTOLÓGICA E OS RESULTADOS DA AVALIAÇÃO CITOLÓGICA DA MEDULA ÓSSEA, QUANTO A IDENTIFICAÇÃO DOS SUBTIPOS DA LMA

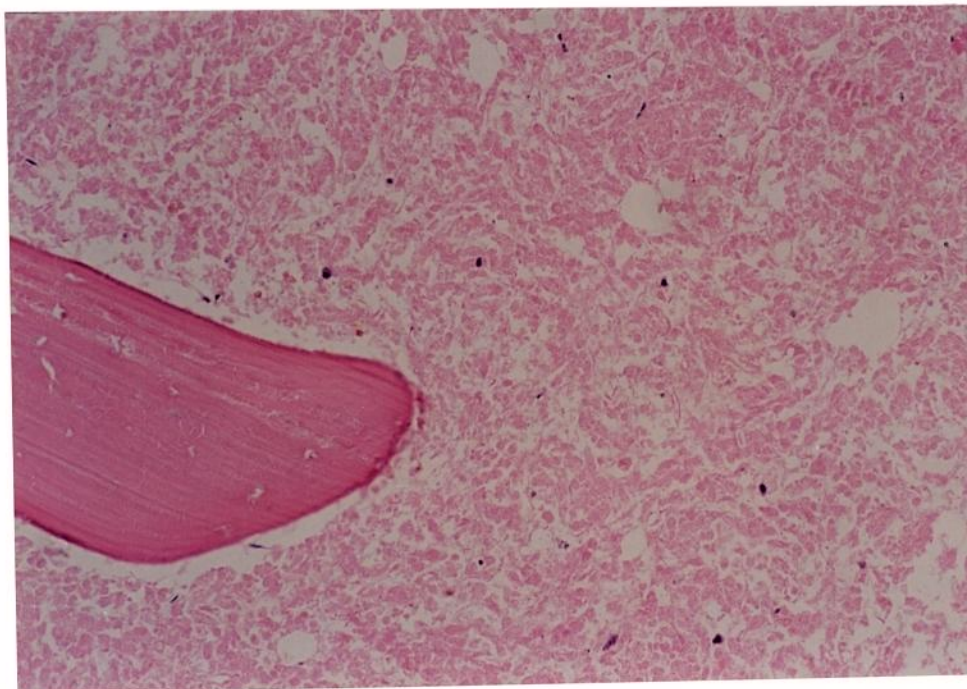
No. OBSERVADORES CONCORDANTES	NUMERO DE CASOS	%
3 OBSERVADORES	26	47,3
2 OBSERVADORES	09	16,4
1 OBSERVADOR	04	7,3
0 OBSERVADOR	16	29,0
T O T A L	55	100,0

Quando avaliamos as subtipos das LMA pela Classificação FAB, considerando os dois métodos de avaliação e cada um dos diferentes observadores, foram obtidas concordâncias em 61,8% dos casos para o observador A, em 60,0% dos casos para o observador B e em 58,2% dos casos para o observador C.

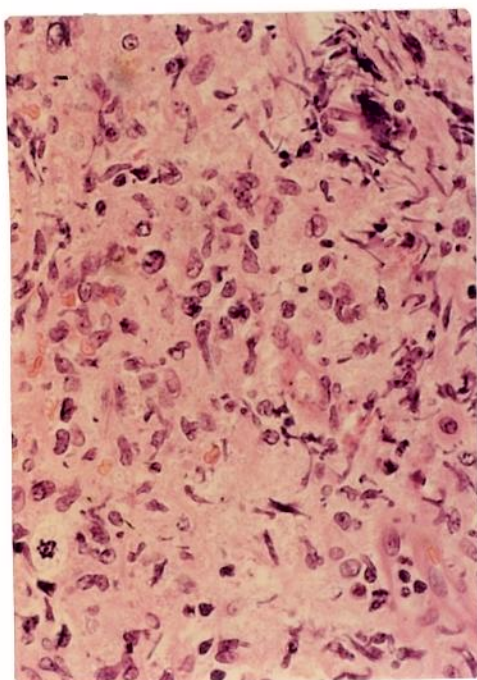
Um caso de concordância na classificação FAB, pelos dois métodos, está apresentado na foto nº6, caso nº23 (Ilustrações), enquanto que um caso de discordância está apresentado na foto nº7, caso nº37 (Ilustrações).

As comparações individuais dos casos considerando os subtipos da classificação FAB e a presença ou da ausência de SMDT, em avaliações histológica e citológica da medula óssea, estão apresentadas no Quadro VII (Anexo 8).

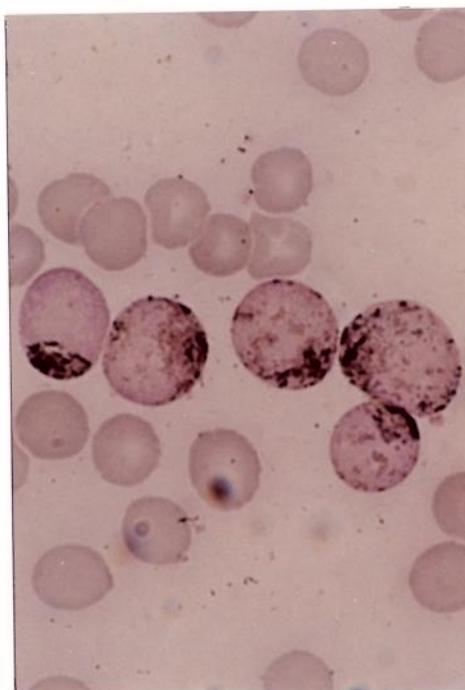
ILUSTRAÇÕES



a

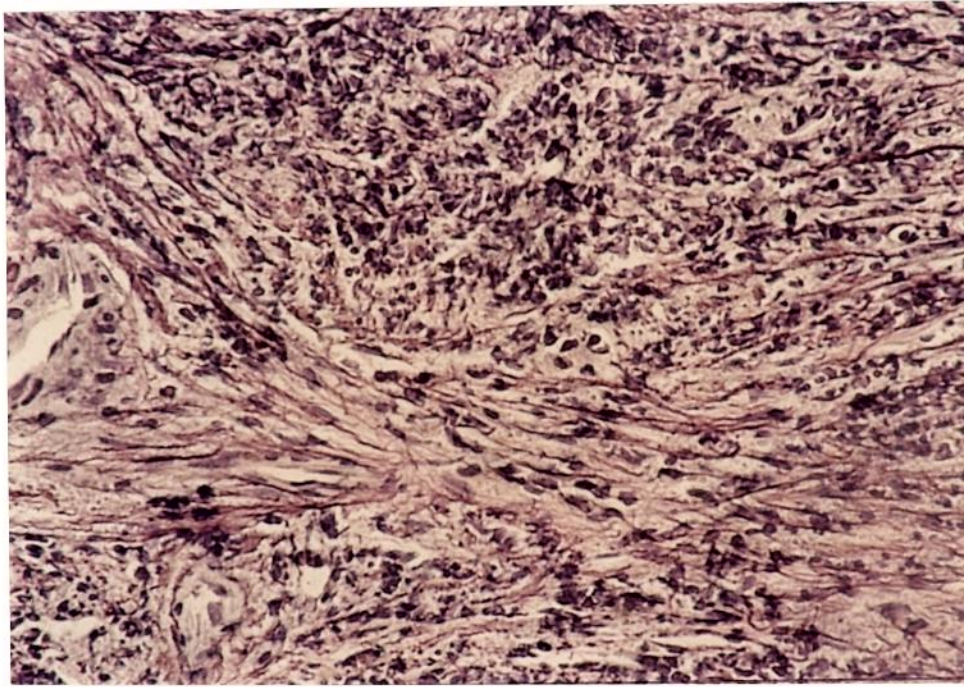


b

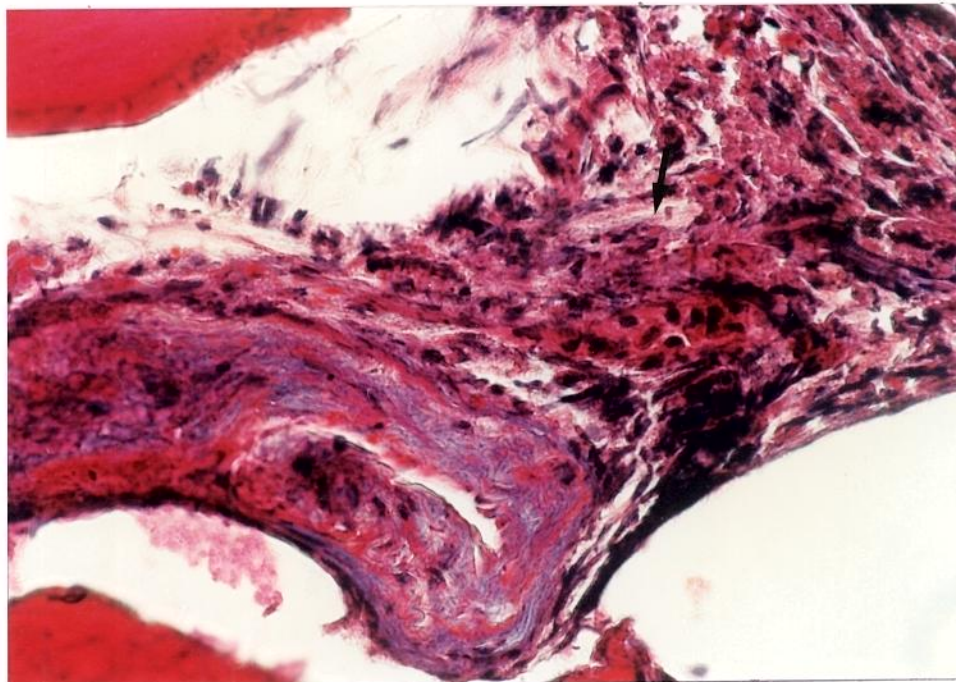


c

Foto Nº1 (Caso Nº8): Leucemia mielóide aguda: **A e B** - Corte histológico de medula óssea com: **A** - extensas áreas de necrose (H.E., 200x), **B** - infiltração por blastos (H.E., 400x). **C** - blastos sudan black positivos no sangue periférico (LEISHMAN, 1000x)

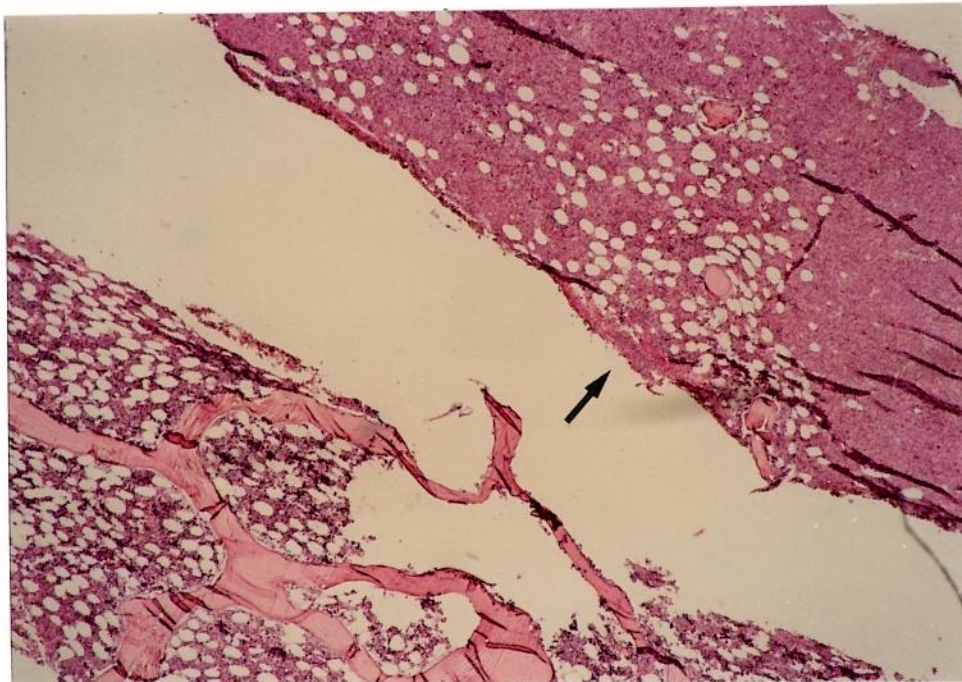


a

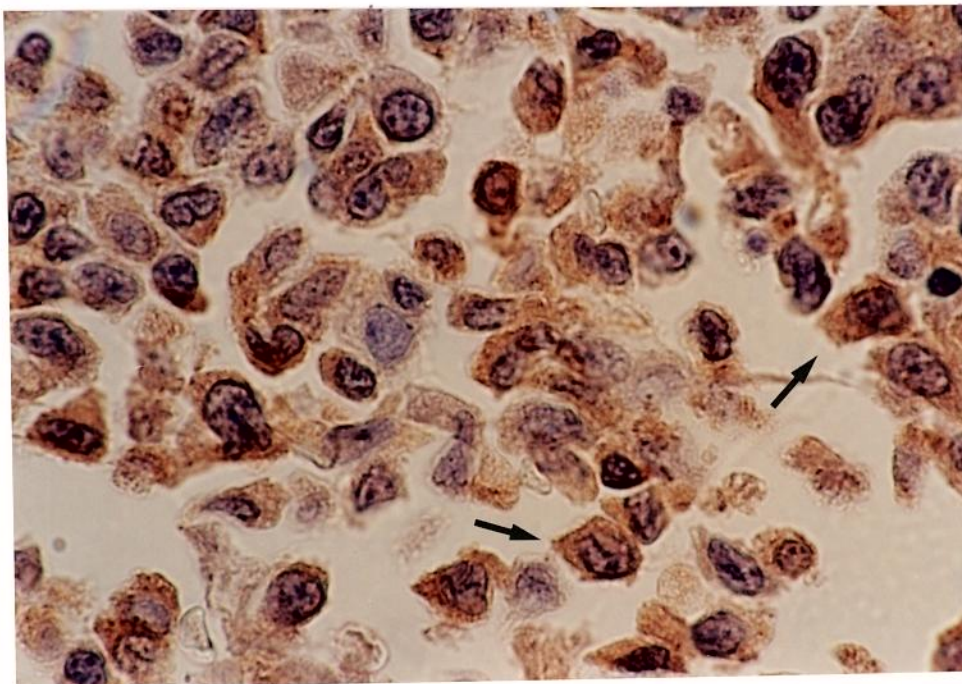


b

Foto Nº2 (Caso Nº30): Leucemia mielóide aguda: Corte histológico de medula óssea com:
A - fibrose reticulínica (GOMORI, 400x), B - fibrose colágena,
indicada pela seta (MASSON, 400x)

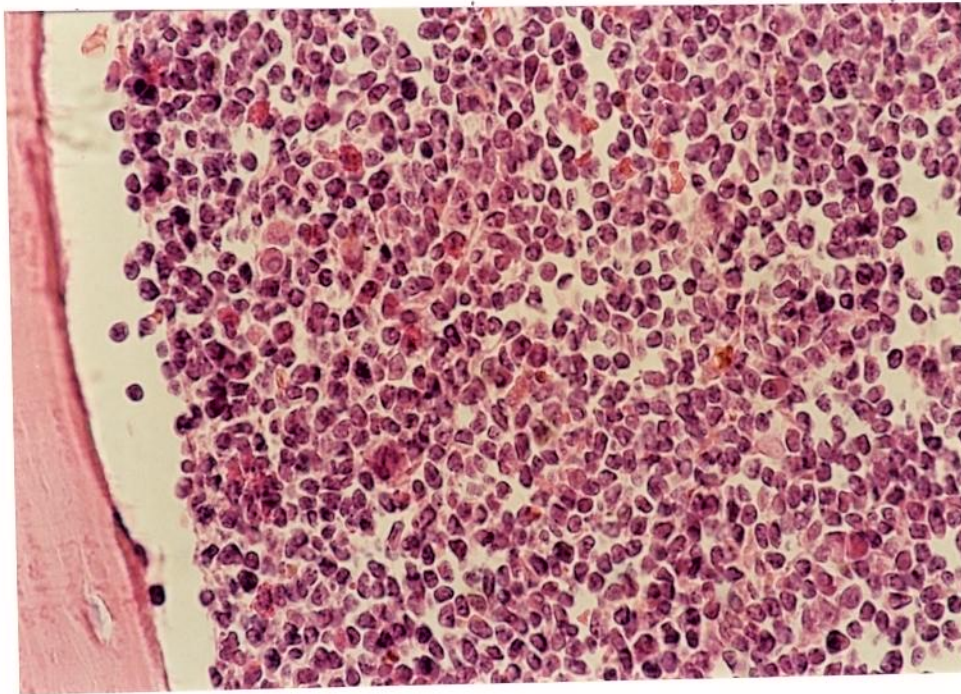


a

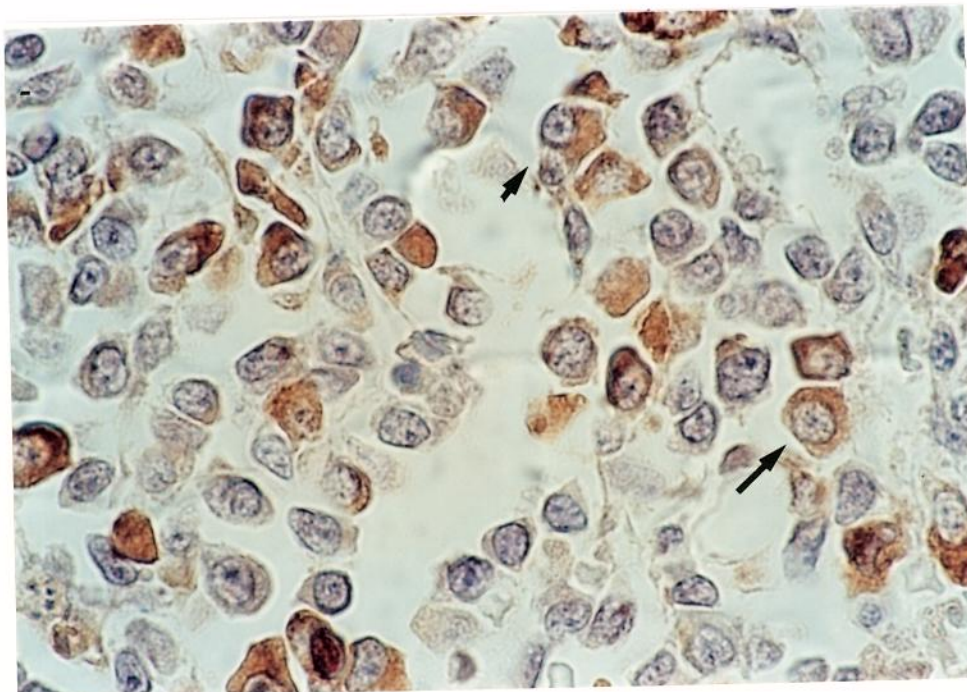


b

Foto Nº3 (Caso Nº15): Leucemia megacarioblástica: Corte histológico de medula óssea com: A - infiltração focal por blastos , indicada pela seta (H.E., 40x), B - blastos mostrando positividade à reação para o fator VIII (setas), usando a técnica de imunoperoxidase (1000x)

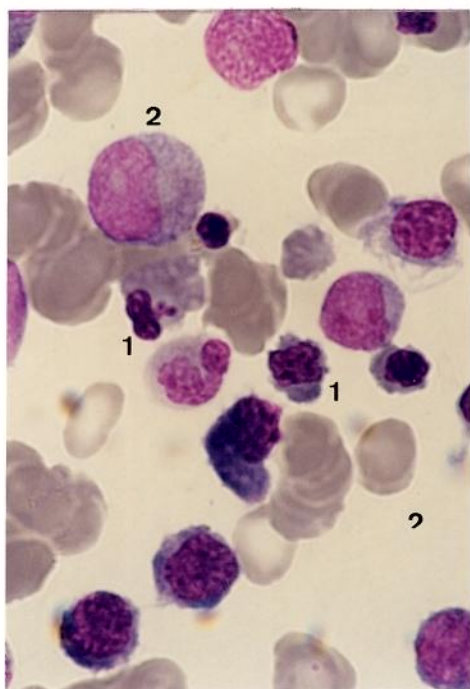


a

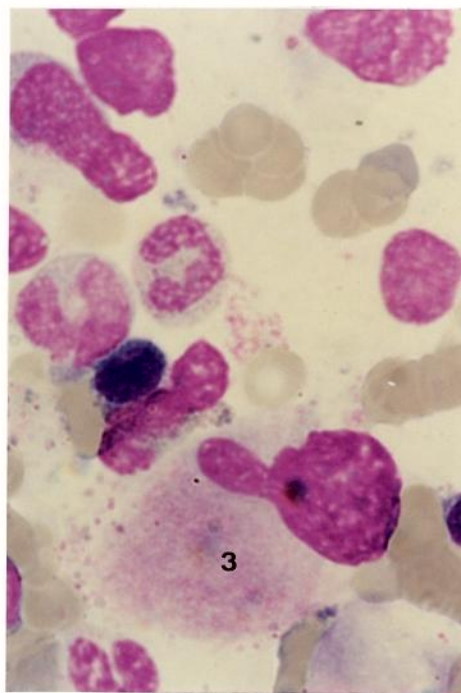


b

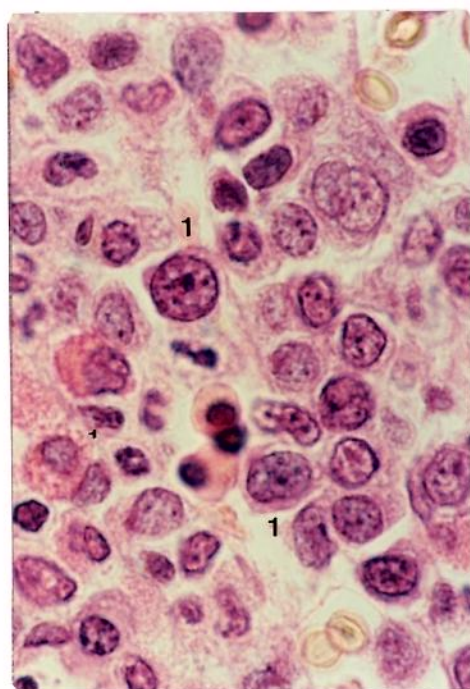
Foto Nº4 (Caso Nº32): Leucemia mielóide aguda: Corte histológico de medula óssea com: A - infiltração difusa por blastos (H.E., 400x), B - blastos mostrando positividade para a Lisozima (setas), usando a técnica de imunoperoxidase (1000x)



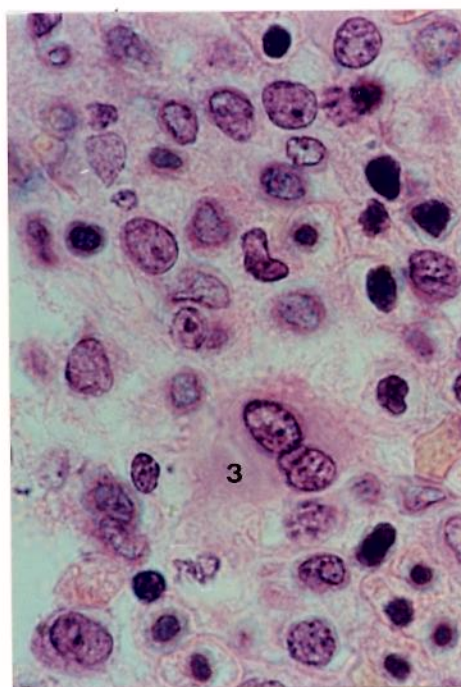
a



b

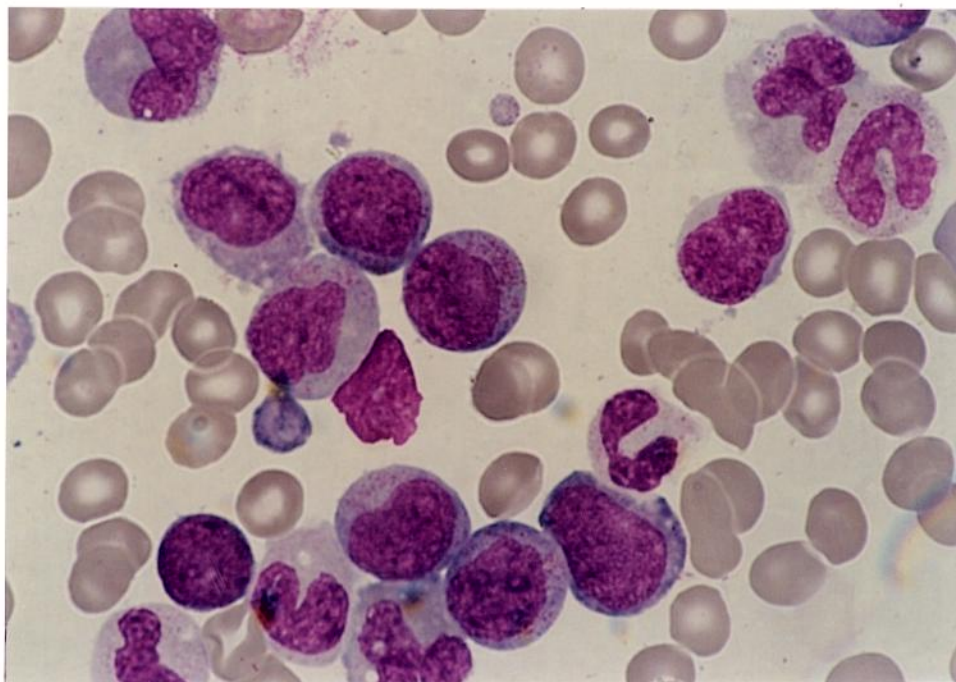


c

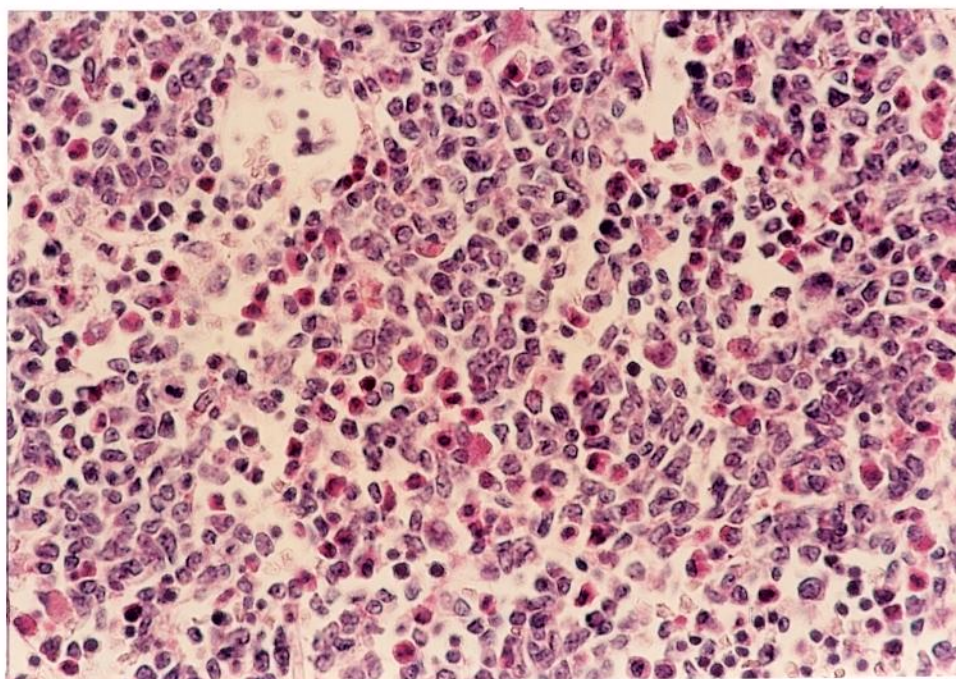


d

Foto Nº5 (Caso Nº7): Leucemia mielóide aguda subtipo M6 com SMDT: A e B - Aspectos citológicos da medula óssea mostrando atipias em eritroblastos (1), granulócitos (2) e megacariócito (3) (LEISHMAN, 1000x). C e D - Aspectos histológicos da medula óssea mostrando atipias em eritroblastos (1) e megacariócito (3) (H.E., 1000x)

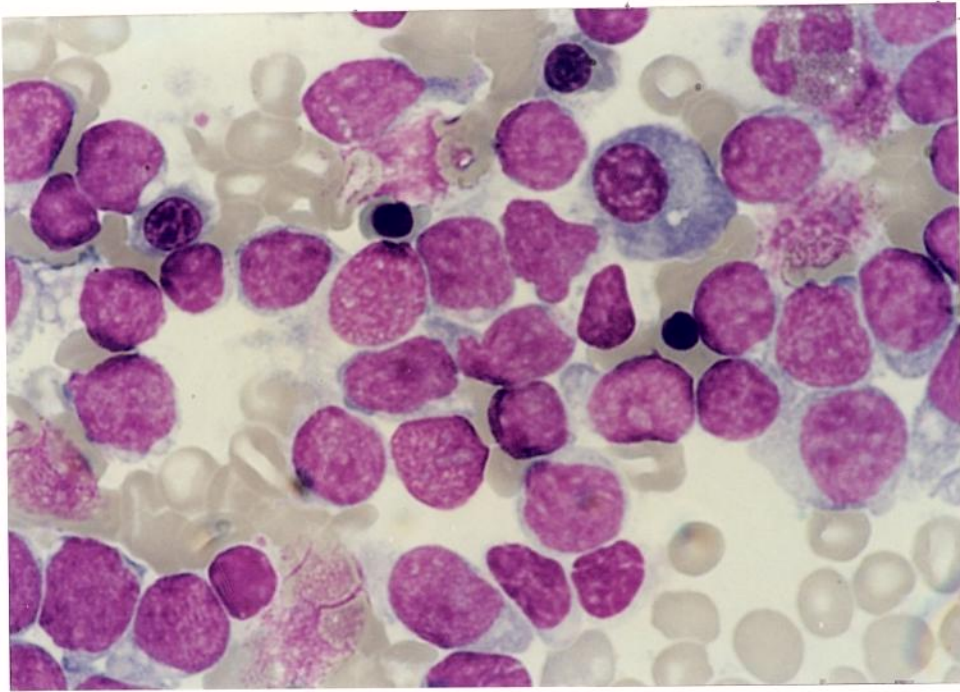


a

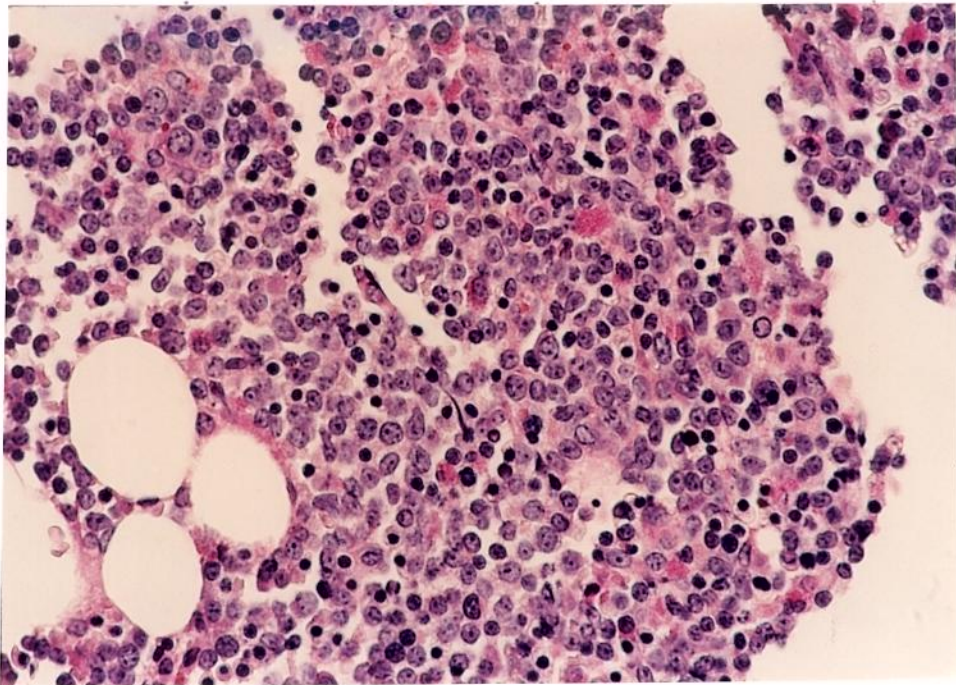


b

Foto N°6 (Caso N°23): Leucemia Mielóide Aguda subtipo M2: A - aspectos citológicos da medula óssea (LEISHMAN, 1000x), B - aspectos histológicos da medula óssea (P.A.S., 400x)



a



b

Foto Nº7 (Caso Nº37): Leucemia mielóide aguda: A - aspectos citológicos mostrando infiltração por blastos e poucos elementos da série vermelha (LEISHMAN, 1000x). B - aspectos histológicos mostrando o predomínio de eritroblastos (P.A.S., 400x)

DISCUSSÃO

A LMA é uma doença pouco estudada na América do Sul e particularmente no Brasil. Os dados sobre a sua incidência em nosso meio foram fornecidos pelo Registro Nacional de Patologia Tumoral do Instituto Nacional do Câncer, Órgão vinculado ao Ministério da Saúde (BRASIL, 1991). Foram registrados, no período de 1981 a 1985, 782 casos de LMA; 448 em pacientes do sexo masculino e 334 em pacientes do sexo feminino. Se a incidência de LMA em nosso meio for semelhante à encontrada nos EUA e países do oeste europeu, três casos por 100.000 habitantes por ano (GALE & FOON, 1986; SANDLER, 1987; HENDERSON, 1990), o número de casos esperado para o período de 1981 a 1985 estaria em torno de 20.000 casos. Desta forma, os 782 casos notificados estariam indicando uma incidência expressivamente menor no Brasil do que no hemisfério norte. É provável que os casos notificados não reflitam a real incidência da LMA em nosso meio; a favor dessa hipótese está o fato de, em um período de três anos, terem sido atendidos pelo menos 68 casos de LMA em um único hospital brasileiro. É provável que a incidência de LMA no Brasil seja semelhante à dos demais países e que a falta de dados reais do Órgão competente resulte da dificuldade do acesso dos pacientes à serviços médicos capacitados ao diagnóstico e ainda, da falta de notificação dos casos diagnosticados. As distribuições por sexo dos casos registrados mostraram um discreto predomínio da doença em pacientes do sexo masculino, de forma semelhante aos demais países (BURNS et al., 1981; BERNARD et al., 1984; SANDLER, 1987; HENDERSON, 1990; LICHTMAN & HENDERSON, 1990).

Quando os nossos casos de LMA foram distribuídos por sexo, notamos um discreto predomínio da doença em pacientes do sexo masculino, semelhante a outros relatos (BURNS et al., 1981; BERNARD et al., 1984; SANDLER, 1987; HENDERSON, 1990; LICHTMAN & HENDERSON, 1990). Quando distribuídos de acordo com a idade, observamos ocorrências da doença desde a segunda até a oitava década, sendo a maior frequência observada na quarta década. A incidência da LMA nos EUA e países do oeste europeu aumenta linearmente com a idade, com maiores incidências na oitava e nona décadas (SANDLER, 1987; OLIVEIRA, 1988; LICHTMAN & HENDERSON, 1990; MILLER, 1991). Os nossos dados não permitiram o cálculo das incidências da LMA em diferentes faixas etárias para a cidade de Campinas, um vez que atendemos em nosso serviço apenas 25% dos casos esperados para a cidade no período do estudo, considerando a incidência igual à dos países do hemisfério norte. Entretanto, quando consideramos as frequências por 100.000 habitantes dos casos procedentes da cidade de Campinas para as diferentes faixas etárias, elas foram

expressivamente maiores para as faixas mais elevadas. Desta forma, é possível que as incidências da doença em pacientes com diferentes faixas etárias em nossa população se assemelhem às descritas no hemisfério norte. As diferentes composições etárias das populações (VERAS, 1991) são ainda, a explicação mais plausível para as diferenças entre a mediana da idade dos nossos casos, 43 anos, e a mediana da idade dos casos dos EUA, cinquenta anos (GALE & FOON, 1986).

Quando os pacientes foram distribuídos de acordo com a duração dos sintomas, foi obtida uma mediana de sessenta dias, com os extremos da distribuição de três a 540 dias. A LMA usualmente se caracteriza por uma instalação abrupta dos sintomas (KANSAL et al., 1976; OLIVEIRA, 1988; MILLER, 1991). Entretanto, durações mais longas foram descritas (WINTROBE, 1967; GALE & FOON, 1986; JANDL, 1987; OLIVEIRA, 1988). Em nossos casos, durações curtas e longas foram observadas tanto em pacientes jovens quanto em idosos. Entretanto, notamos que os pacientes com idade igual ou superior a sessenta anos apresentaram a duração dos sintomas significativamente mais longa, quando comparados aos com idade inferior. Resultados semelhantes foram obtidos por GUNZ & HOUGH (1956) e WAHLIN et al. (1991). É possível que nas casuísticas desses autores tenham sido incluídos casos de LMA secundária à síndrome mielodisplásica prévia que, quando identificados, deixaram de ser incluídos em nossa amostra. Esses dados indicam uma associação entre idade avançada e duração longa dos sintomas ao diagnóstico da LMA, o que pode sugerir um caráter menos agressivo da doença durante a sua instalação em idosos. Entretanto, outros fatores além da própria agressividade da doença, como os sócio-econômicos, os culturais e os psicológicos, podem influenciar o tempo que decorre entre a primeira manifestação da doença e o seu diagnóstico.

Os sintomas de fraqueza, febre e sangramento foram os mais frequentemente referidos por nossos pacientes, ao diagnóstico. Ocorreram em 86,4%, 67,8% e 49,2% dos casos, respectivamente. Embora vários autores cite estes sintomas como frequentes ao diagnóstico (GALE & FOON, 1986; JANDL, 1987; OLIVEIRA, 1988; LICHTMAN & HENDERSON, 1990), as frequências estimadas fornecidas por HENDERSON (1990) foram: 17,0% para a fraqueza, 19,0% para a febre e 18,0% para a hemorragia. É possível que as diferenças entre as frequências dos sintomas observadas em nossos dados e as estimativas de HENDERSON (1990) não reflitam um caráter mais agressivo da doença em nosso meio mas, deficiências no

atendimento médico da nossa população, uma vez que as dificuldades do acesso a um serviço especializado ao diagnóstico e tratamento podem possibilitar a progressão da doença. A maior parte dos nossos pacientes procurou o Hospital referindo associações de sintomas; entretanto, a identificação da tríade clínica de fraqueza, febre e hemorragia foi observada em apenas 34,0% deles. Essa associação de sintomas é usualmente atribuída à leucemia aguda, mas sem descrições das frequências, o que impossibilitou a comparação desse nosso resultado (GALE & FOON, 1986; JANDL, 1987; OLIVEIRA, 1988; LICHTMAN & HENDERSON, 1991). Identificamos, em nossos casos, um paciente assintomático e um outro com trombose venosa profunda, cujos diagnósticos foram considerados durante a realização de um exame hematológico. O diagnóstico da LMA em pacientes assintomáticos ou, ainda, em pacientes que procuram o atendimento médico devido a problemas clínicos não relacionados não é usual, mas já descrito (OLIVEIRA, 1988).

Os achados mais frequentes do exame físico foram a palidez cutâneo-mucosa, a febre e a púrpura, respectivamente. BURNS et al. (1981), estudando 140 casos de LMA, identificou a febre em 38-58% dos pacientes e a púrpura em 25-89% dos pacientes, sendo as variações das porcentagens por eles obtidas, atribuídas aos diferentes subtipos de LMA considerados. Desta forma, as nossas frequências de febre e púrpura são superponíveis aos desses autores. GUNZ & HOUGH (1956) observaram a palidez cutâneo-mucosa em 61% dos 97 pacientes com leucemia aguda. Esse estudo compreendeu apenas os pacientes com a idade superior a cinquenta anos, portanto um grupo selecionado. Não encontramos outros relatos na literatura sobre a frequência da palidez cutâneo-mucosa, possivelmente por se tratar de uma alteração do exame físico sujeita a critérios subjetivos de observação. Desta forma, a comparação da frequência da palidez cutâneo-mucosa em nossos casos e em outras casuísticas ficou prejudicada, sendo possível afirmar, apenas, que foi superior à descrita por GUNZ & HOUGH (1956). As frequências de hepatomegalia e esplenomegalia em nossa amostra foram semelhantes às descritas na literatura (BURNS et al., 1981; GALE & FOON, 1986; JANDL, 1987; HENDERSON, 1990; LICHTMAN & HENDERSON, 1990; MILLER, 1991). A linfonodomegalia foi observada em 16,4% dos nossos casos. Essa anormalidade do exame físico foi observada com frequências variadas, segundo os diferentes autores. LICHTMAN & HENDERSON (1990) e MILLER (1991) consideraram a linfonodomegalia como manifestação incomum da LMA. Entretanto BURNS et al. (1981), GALE & FOON (1986) e

JANDL (1987) citam frequências para essa anormalidade, que variam de 11 a 38%. Assim a nossa frequência de linfonomegalia foi semelhante às descritas pelos últimos autores citados.

A associação da palidez cutâneo-mucosa, febre e púrpura foi observada em apenas 20% dos nossos casos, indicando que a concomitância desses achados do exame físico não foi usual. Não encontramos descrições na literatura sobre a frequência dessa associação, impossibilitando a comparação dos dados.

Em seu conjunto, os resultados deste estudo indicam que a LMA, em nosso meio, tem características clínicas semelhantes às da doença no hemisfério norte.

A anemia, identificada por meio das dosagens de hemoglobina, foi frequentemente observada em nossos casos. Foi identificada em todos os 46 pacientes avaliados, de forma semelhante ao descrito por WINTROBE (1967). Sua intensidade variou desde a discreta até a acentuada, com a média da distribuição dos valores da hemoglobina de 7,5g/dl. BURNS et al. (1981) obteve a média dos valores da hemoglobina próxima a 9,0g/dl, em 140 casos de LMA. Desta forma, os nossos casos apresentaram a média dos valores da hemoglobina menor do que a descrita por BURNS (1981). É possível que os nossos casos tenham apresentado anemia mais intensa devido a atrasos na realização do diagnóstico e na introdução da terapêutica, o que pode ter possibilitado a progressão da doença.

Na avaliação da leucometria, as frequências de leucopenia, do número normal de leucócitos e de leucocitose, em nossos casos, foram semelhantes às previamente descritas (WINTROBE, 1967; LICHTMAN & HENDERSON, 1990; MILLER, 1991).

Não identificamos blastos no sangue periférico em 14% dos nossos casos. Todos, com exceção de um único, apresentaram leucopenia. Segundo as observações de GALE & FOON (1986) e MILLER (1991), os blastos podem ser identificados no sangue periférico em mais de 90% dos casos de LMA. Já BURNS et al. (1981) obtiveram frequências de leucemia "aleucêmica" próximas a 15%, considerando 140 casos de LMA. Os nossos achados foram semelhantes aos de BURNS. Entretanto a metodologia que utilizamos para a contagem diferencial dos glóbulos brancos, em nosso estudo, pode não ter sido adequada para a identificação de um

número pequeno de blastos. Desta forma, é possível que a frequência de leucemia "aléucêmica" esteja superestimada em nosso trabalho. Vale ainda frisar, que BURNS et al. (1981) não descreveram claramente quais critérios utilizaram para a avaliação do sangue periférico.

A neutropenia foi observada no sangue periférico em 59,2% dos casos. Contagens de neutrófilos inferiores a $1,0 \times 10^9/l$ caracterizaram 38,8% da amostra. Esses resultados foram semelhantes aos previamente descritos (WINTROBE, 1967; LICHTMAN & HENDERSON, 1990). Um aspecto interessante foi a identificação de neutrofilia em onze casos, representando 20,4% da amostra. Apenas um desses casos apresentou o número de leucócitos normal; os demais apresentaram leucocitose. Todos os casos, com exceção de um único, apresentaram porcentagens significativas de neutrófilos no sangue periférico. O achado de neutrofilia é mais compatível com o fenômeno de diferenciação das células leucêmicas do que com a inibição das células precursoras normais pelo processo leucêmico, conforme proposto por LICHTMAN & HENDERSON (1990).

A plaquetopenia foi observada em 97,8% dos nossos casos. Contagens de plaquetas inferiores a $50,0 \times 10^9/l$ caracterizaram 58,7% da amostra. Nossos resultados foram semelhantes aos já descritos na literatura (WINTROBE, 1967; LICHTMAN & HENDERSON, 1990). Nós identificamos um único caso com plaquetose. Embora as leucemias agudas apresentem frequentemente plaquetopenia, a identificação de casos com número normal de plaquetas, ou ainda plaquetose, foram descritos (JINNAI et al., 1987; PETERSON & LEVINE, 1987).

Os resultados da avaliação do sangue periférico em nossa amostra, com exceção dos valores de hemoglobina, foram semelhantes aos obtidos em outras casuísticas. Desta forma, achamos válido um comentário adicional, envolvendo ainda os aspectos clínicos. Observamos que, embora as frequências dos sintomas obtidas em nossa amostra tenham sido superiores às previamente descritas, as frequências dos achados do exame físico, com exceção da palidez cutâneo-mucosa, foram semelhantes. É possível que esse fato possa ser explicado pela existência de anemia mais intensa, e portanto mais sintomática, pela neutropenia e plaquetopenia mantidas por maior período de tempo, favorecendo a instalação de processos infecciosos, algumas vezes tratados em serviços externos e sangramentos não apenas cutâneos, como computados ao exame físico.

O diagnóstico de LMA é rotineiramente realizado por meio da avaliação morfológica do sangue periférico e do aspirado medular. A introdução das reações citoquímicas nas últimas décadas contribuiu para a identificação dos seus subtipos. Em nosso estudo, utilizamos o "imprint" de medula óssea para a avaliação citológica, aproveitando o fragmento colhido por meio da biópsia e poupando os pacientes do desconforto adicional inerente à aspiração da medula. Na avaliação dos 68 "imprints", seis (8,8%) foram inadequados à observação. Essa frequência foi semelhante às relatadas na literatura, 2,0% a 15,0% (GIRALT & DIÁZ DE RADA, 1981; ISLAM et al., 1985).

Em relação à celularidade da medula óssea, observamos a hiper celularidade global em 80,6% dos nossos casos e a hipocelularidade das séries vermelha e megacariocítica em 66,7% e 77,4% dos casos, respectivamente. Todos eles, com exceção de um único, apresentaram hiper celularidade da série branca às custas de blastos e com a diminuição dos elementos maduros da série granulocítica.

A medula óssea em leucemias agudas é usualmente hiper celular com diminuição dos elementos das séries vermelha e megacariocítica e dos elementos maduros da séries granulocítica (WINTROBE, 1967; JANDL, 1987; BRUNNING, 1989; LICHTMAN & HENDERSON, 1990; MILLER, 1991). Entretanto, a hipocelularidade global e ainda, a hiper celularidade das séries vermelha e megacariocítica foram descritas (WINTROBE, 1967; JINNAI et al., 1987). MELO (1977), em aspirados de medula óssea de 34 pacientes com leucemia aguda ao diagnóstico, observou a hiper celularidade global em 80,5% dos casos e a hipocelularidade das séries vermelha, granulocítica e megacariocítica em 94,4%; 100,0% e 94,4% dos casos, respectivamente. As frequências de hipocelularidade das séries vermelha e megacariocítica, em nossa amostra, foram inferiores às obtidas por MELO (1977). Essas discordâncias podem ter resultado da diferença de amostragem nos dois estudos; enquanto MELO (1977) avaliou 36 portadores de leucemia aguda, dos quais apenas treze tinham LMA, em nosso estudo foram incluídos apenas portadores de LMA. A hipocelularidade global foi observada em 4,8% dos nossos casos, sugerindo o diagnóstico da LMA hipoplásica, descrita na literatura com frequências próximas a 10% (GIRALT & DIÁZ DE RADA, 1981; HOWE et al., 1982; JINNAI et al., 1987; LICHTMAN & HENDERSON, 1990).

Um aspecto interessante observado foi a identificação de eosinófilos, linfócitos e plasmócitos em número aumentado em 8,1%, 1,6% e 11,3% dos nossos casos. Esse fato foi descrito anteriormente, porém sem referências às frequências de ocorrência (MELO, 1977; ISLAM et al., 1985; SWIRSKY et al., 1986). O significado da presença dessas células na medula óssea em leucemias agudas não está claramente estabelecido.

Os nossos resultados da avaliação citológica das celularidades da medula óssea foram, em seu conjunto, semelhantes aos anteriormente descritos. Desta forma, nos pareceu que o método que utilizamos para realização desse estudo foi adequado para tal avaliação.

Nós identificamos as atipias celulares descritas por BENNETT et al. (1982) e BENNETT (1986) para as síndromes mielodisplásicas, em 29,0% dos nossos casos para a série vermelha, em 22,6% dos casos para a série granulocítica e em 43,5% dos casos para a série megacariocítica. Esses aspectos foram previamente observados em casos de LMA (ISLAM et al., 1985; BRITO-BABAPULLE et al., 1987; JANDL, 1987; BAIN & CATOVSKY, 1990; LICHTMAN & HENDERSON, 1990). Entretanto não foram descritas suas frequências para as séries vermelha e branca, o que impossibilitou a comparação de nossos resultados. Para a série megacariocítica, encontramos a frequência descrita por JINAI et al. (1987). Esses autores, avaliando os megacariócitos em aspirados medulares de 108 casos de LMA, observaram a dismegacariopose em 12,0% deles. Assim, a frequência de dismegacariopose em nossa amostra foi expressivamente superior à obtida por esses autores. É possível que critérios quantitativos diversos para a definição de atipias em megacariocíticos expliquem tal diferença, valendo frisar que JINAI et al., (1987) não descreveram claramente os critérios quantitativos que utilizaram.

A síndrome mielodisplásica trilinear (SMDT) foi identificada em 17,4% dos nossos casos. Ocorreu em pacientes de todas as idades, com discreto predomínio naqueles com idade superior a 45 anos (54,5%). Ocorreu, ainda, em pacientes tanto do sexo masculino quanto do feminino, com discreto predomínio em pacientes do sexo masculino (1,8:1), de forma semelhante à verificada para o total de casos estudados (1,4:1). Quando avaliamos as durações dos sintomas referidas por esses pacientes, observamos que foram significativamente mais longas do que as apresentadas por aqueles com LMA sem SMDT. BRITO-BABAPULLE et al. (1987), avaliando 160 casos de LMA "de novo", observaram a SMDT em 24 deles. Destes

casos, 58,0% ocorreram em pacientes com idade inferior a 45 anos. Os autores observaram ainda o predomínio de LMA com SMDT em pacientes do sexo masculino, estabelecendo uma relação de 2,4:1 com os do sexo feminino, enquanto que a relação observada entre os sexos em 136 casos de LMA sem SMDT, foi de 1,7:1. Embora essas diferenças de ocorrência em pacientes do sexo masculino nas duas distribuições não tenham apresentado significado estatístico ($p = 0,318$; teste exato de Fischer), os autores atribuíram a maior frequência de SMDT em pacientes deste sexo, à possível exposição profissional a agentes químicos. Já HANSLIP et al.(1992) descreveram 36 casos de LMA com SMDT em 175 casos de LMA "de novo." Observaram que os pacientes com LMA com SMDT apresentaram a média da idade significativamente maior do que a apresentada por aqueles com LMA sem SMDT, 53 e 35 anos, respectivamente. Não observaram diferenças de frequências da LMA com SMDT em relação ao sexo. Quando comparamos os nossos resultados aos obtidos por esses autores, observamos frequências semelhantes da SMDT em LMA "de novo". Não observamos diferenças significativas entre as frequências de SMDT em pacientes com idade inferior a 45 anos e igual ou superior a 45 anos, de forma semelhante ao verificado por BRITO-BABAPULLE et al.(1987) e entre as frequências de SMDT em pacientes do sexo masculino ou feminino, de acordo com os resultados obtidos por BRITO-BABAPULLE et al.(1987) e a descrição de HANSLIP et al.(1992). A observação da SMDT ocorrendo em nossos casos com apenas discreto predomínio em pacientes do sexo masculino, nos fez supor que, se algum fator ambiental contribuiu para o aparecimento de casos de LMA com SMDT, conforme o descrito por BRITO-BABAPULLE et al. (1987), ele apresentou impacto semelhante nos dois sexos, em nossa população. BRITO-BABAPULLE et al. (1987) e HANSLIP et al.(1992) não avaliaram, aparentemente, a duração dos sintomas em pacientes com LMA com SMDT. Nós não encontramos descrições sobre esse aspecto na literatura. Desta forma, só podemos afirmar que em nossa amostra, os pacientes com LMA com SMDT apresentaram durações mais longas dos sintomas, quando comparados àqueles com LMA sem SMDT.

Assim, de acordo com nossos resultados, concluímos que a LMA com SMDT ocorreu em pacientes de qualquer idade, de ambos os sexos (com discreto predomínio no sexo masculino) e geralmente, com as durações dos sintomas mais longas. Não dispomos de dados para concluir se a LMA com SMDT constituiu uma entidade à parte, ou se resultou da transformação leucêmica da síndrome mielodisplásica primária. É conhecida a ocorrência da LMA em

pacientes de todas as idades e frequentemente, com curta duração dos sintomas, enquanto que a síndrome mielodisplásica primária é mais comum em pacientes idosos e com maior duração dos sintomas (BENNETT et al., 1976; BENNETT et al., 1982; BENNETT, 1986). Entretanto, alguns casos de síndrome mielodisplásica primária podem ser identificados apenas durante a fase de transformação leucêmica, sem que as citopenias do sangue periférico tenham levado ao aparecimento de sintomas de longa duração (BENNETT et al., 1982; BRITO-BABAPULLE et al., 1987). Embora os nossos casos de LMA com SMDT tenham apresentado algumas características clínicas semelhantes às da LMA em geral, não nos foi possível excluir que esses casos, ou alguns deles, tenham representado formas atípicas de síndrome mielodisplásica primária. Essa eventualidade pode explicar a duração mais longa dos sintomas em pacientes com LMA com SMDT. A identificação da SMDT em LMA nos pareceu relevante, pois pode contribuir para a elucidação da origem do processo neoplásico, ainda não completamente conhecida na maioria das leucemias agudas. Devido ao comprometimento das três linhagens hematopoéticas, é provável que resulte de alterações em células precursoras multipotenciais (JANDL, 1987).

Observamos que os nossos casos de LMA com SMDT apresentaram algumas características do sangue periférico que os diferenciaram dos casos de LMA sem SMDT. Não observamos diferenças entre as distribuições dos valores de hemoglobina nos dois grupos considerados, embora a avaliação tenha sido prejudicada pela existência de casos, que já iniciaram o estudo tendo recebido transfusão sanguínea prévia, em quantidade e com critérios de indicação ignorados. Entretanto, observamos que os casos de LMA com SMDT receberam mais frequentemente transfusões sanguíneas em serviços externos do que os casos de LMA sem SMDT ($p = 0,003$; teste exato de Fischer), o que pode sugerir que apresentaram anemia mais acentuada. Observamos que as medianas dos números de glóbulos brancos e das porcentagens de blastos foram significativamente mais baixas em casos de LMA com SMDT, quando comparados aos casos de LMA sem SMDT. Entretanto, não foram observadas diferenças significativas entre as distribuições dos números de neutrófilos e de plaquetas nos dois grupos considerados. Desta forma, em nossos casos de LMA com SMDT o menor número de glóbulos brancos no sangue periférico resultou do menor número de blastos, uma vez que não houve diferença entre os números de neutrófilos em LMA com SMDT e sem SMDT. BRITO-BABAPULLE et al. (1987), em 24 casos de LMA com SMDT e em 24 casos de LMA sem SMDT, obtiveram medianas das distribuições dos valores de hemoglobina, dos números

de glóbulos brancos e plaquetas, e das porcentagens dos blastos significativamente mais baixas para o primeiro grupo. Resultados semelhantes foram obtidos por HANSLIP et al. (1992). Quando comparamos os nossos resultados aos obtidos por esses autores, observamos semelhanças para as distribuições dos números de glóbulos brancos e das porcentagens de blastos. A comparação do nosso resultado para a avaliação dos números de neutrófilos ficou impossibilitada, já que os autores não consideraram este aspecto em seus estudos.

Observamos ainda em nossos casos que a mediana da distribuição das porcentagens de blastos na medula óssea dos casos de LMA com SMDT foi significativamente mais baixa do que a mediana da distribuição das porcentagens de blastos na medula óssea dos casos de LMA sem SMDT. Resultados semelhantes foram obtidos por BRITO-BABAPULLE et al. (1987) e HANSLIP et al.(1992). Desta forma, as citopenias observadas no sangue periférico de pacientes com LMA com SMDT parecem resultar, pelo menos em parte, da hemopoese ineficaz das células precursoras e não apenas da deficiência quantitativa destas células.

Em resumo, identificamos um grupo de pacientes portadores de LMA com SMDT associada, que apresentou algumas características clínicas e do sangue periférico que o diferenciou daqueles com LMA sem as atipias celulares trilineares, como: a maior duração dos sintomas e as medianas dos números de glóbulos brancos e das porcentagens de blastos, no sangue periférico e na medula óssea, significativamente menores. Esses achados foram, em seu conjunto, semelhantes às descrições anteriores.

Quando consideramos a distribuição dos nossos casos classificados em subtipos da LMA, observamos frequências dos subtipos M2, M5 e M6 semelhantes às descritas anteriormente (BLOOMFIELD & BRUNNING, 1985; JANDL, 1987; PETERSON & LEVINE, 1987; LICHTMAN & HENDERSON, 1990; MILLER, 1991). Por outro lado, observamos maior frequência do subtipo M1, menores frequências dos subtipos M3 e M4 (3,2% para cada um deles) e a não identificação do subtipo M7, em relação ao previamente descrito: 10-20% para M1, 10-15% para M3, 10-30% para M4 e 5-12% para M7 (BLOOMFIELD & BRUNNING, 1985; JANDL, 1987; PETERSON & LEVINE, 1987; LICHTMAN & HENDERSON, 1990; MILLER, 1991).

A menor frequência observada para o subtipo M4 pode ter resultado, em parte, da existência de dois casos com morfologia sugestiva deste subtipo, mas não comprovados por não termos realizado a reação citoquímica Alfa Naftil Acetato Esterase. É possível que realmente fossem desse subtipo, o que tornaria a frequência mais elevada, embora ainda inferior às descritas na literatura. A não identificação de casos do subtipo M7 na avaliação citológica da medula óssea não nos causou surpresa, uma vez que o diagnóstico deste subtipo é frequentemente realizado por meio da avaliação do sangue periférico e da biópsia de medula óssea, devido à obtenção de punção medular "seca" na maioria dos casos (HUANG et al., 1984; JANDL, 1987; PALOMERA et al., 1988; LICHTMAN & HENDERSON, 1990; LORAND-METZE et al., 1991; MILLER, 1991). Três casos do subtipo M7 foram identificados em nossa amostra, por meio da biópsia de medula óssea. A alta frequência do subtipo M1 e as baixas frequências dos subtipos M3 e M4 podem ter sido achados casuais em nossa amostra ou ainda, refletir aspectos característicos das LMA em nosso meio. A realização de outros estudos com casuísticas maiores são necessários ao esclarecimento das reais frequências dos subtipos de LMA, em nossa população.

Neste ponto, achamos válido alguns comentários adicionais compreendendo os subtipos da classificação FAB e algumas características clínicas.

Quando os nossos casos classificados em subtipos de LMA foram distribuídos segundo os achados do exame físico, esplenomegalia, hepatomegalia e linfonomegalia, observamos que a linfonomegalia ocorreu mais frequentemente em pacientes com os subtipos M4, M4Eo e M5. Esses três achados do exame físico são tidos como mais comuns nessas variantes da LMA (BURNS et al., 1981, PETERSON & LEVINE, 1987; LICHTMAN & HENDERSON, 1990; MILLER, 1991). Em nossa amostra, essa característica foi observada, apenas, em pacientes com linfonomegalia.

A distribuição dos nossos casos classificados pelos critérios do grupo cooperativo FAB, de acordo com os valores de hemoglobina, não mostrou diferenças entre as intensidades da anemia apresentada. Este fato também pode ser observado em 140 casos de LMA estudados por BURNS et al. (1981).

Quando os nossos casos foram distribuídos de acordo com a leucometria, observamos que os pacientes com leucemia com componente monocitário (M4, M4Eo e M5) apresentaram maiores leucometrias mais frequentemente do que os demais, enquanto que os casos com os subtipos M6 e M7 apresentaram os leucócitos em número normal ou mesmo diminuído. Casos de qualquer subtipo da classificação FAB podem apresentar leucopenia, número normal de leucócitos ou leucocitose. Entretanto, casos dos subtipos M4, M4Eo e M5 tendem a apresentar leucocitose (BURNS et al., 1981; PETERSON & LEVINE, 1987; LICHTMAN & HENDERSON, 1990; MILLER, 1991) e casos dos subtipos M3, M6 e M7, frequentemente apresentam os glóbulos brancos em número normal ou diminuído (GROOPMAN & ELLMAN, 1979; BURNS et al., 1981; RUIZ-ARGÜELES et al., 1986; JANDL, 1987; PETERSON & LEVINE, 1987; OLIVEIRA, 1988; SAN MIGUEL et al., 1988; LORAND-METZE et al., 1991; MILLER, 1991). Desta forma, os nossos achados foram semelhantes a essas descrições.

A distribuição dos nossos casos classificados em subtipos da LMA de acordo com a presença ou a ausência de blastos no sangue periférico mostrou que três dos seis casos do subtipo M6 e um dos três casos do subtipo M7 apresentaram-se como leucemias "aleucêmicas". É possível que tal associação tenha resultado das baixas leucometrias por eles apresentadas ou por características particulares desses subtipos (WINTROBE, 1967).

A avaliação dos nossos casos em relação ao número de plaquetas não mostrou diferenças significativas entre os diversos subtipos de LMA. Observamos que um caso do subtipo M3 e todos os casos do subtipo M7 apresentaram plaquetopenia acentuada, enquanto que um caso do subtipo M2 apresentou plaquetose. Segundo descrições da literatura, casos do subtipo M3 apresentam frequentemente plaquetopenia acentuada (BURNS et al., 1981; MILLER, 1991) e casos do subtipo M7 apresentam plaquetopenia, número normal de plaquetas ou plaquetose (HUANG et al., 1984; RUIZ-ARGÜELLES et al., 1986; LICHTMAN & HENDERSON, 1990; MILLER, 1991). O nosso único caso com plaquetose foi do subtipo M2. Desta forma, o achado de plaquetose, que é mais frequentemente associado ao subtipo M7, em nossa amostra ocorreu no subtipo M2.

Os nossos casos de LMA com SMDT ocorreram nos subtipos M2 e M6. Um caso de LMA não classificada pelos critérios do grupo FAB também apresentou atipias celulares trilineares.

BRITO-BABAPULLE et al. (1987) observaram que os casos de LMA com SMDT ocorreram mais frequentemente em subtipos M2, M4, M5 e M6 da classificação FAB. Em nossa amostra, não identificamos as atípias celulares trilineares em casos dos subtipos M4 e M5. Vale frisar que a maioria deles apresentou uma infiltração maciça por blastos, impossibilitando a visualização de outros elementos hematopoéticos.

Os nossos resultados do estudo citológico da medula óssea e suas correlações clínicas e laboratoriais foram semelhantes aos obtidos em outras casuísticas, com exceção das frequências observadas para os subtipos M1, M3, M4 e M7 e das frequências da SMDT em casos dos subtipos M4 e M5 da LMA.

Sete biópsias de medula óssea (10,3%) foram inadequadas à avaliação completa, sendo que cinco delas foram suficientes apenas ao diagnóstico de leucemia aguda. Desta forma, o diagnóstico da doença foi possível em 97,0% dos casos.

JAMSHIDI & SWAIN (1971), considerando 150 biópsias de medula óssea realizadas em 131 pacientes com doenças hematológicas e não hematológicas, obteve amostras adequadas, com arquitetura preservada ou com alterações estruturais discretas em 100,0% dos casos. Notou, ainda, que amostras de qualidade inferior foram obtidas por médicos que realizaram o procedimento pela primeira vez. Em nossos casos, as amostras inadequadas à avaliação resultaram de artefatos produzidos durante a coleta do material, fornecendo apenas trabéculas ósseas ou tecidos compactados. Isto provavelmente resultou de mudanças na equipe médica responsável pelo procedimento, fato comum em hospitais escola, onde a cada ano são recebidos médicos residentes em início de aprendizado.

O método utilizado para a obtenção do fragmento medular mostrou-se prático e seguro, sem complicações hemorrágicas ou infecciosas, conforme o previamente descrito (JAMSHIDI & SWAIN, 1971; BEARDEN et al., 1974; HERNÁNDEZ-NIETO & ROZMAN, 1980a; KRAUSE, 1983; FRISCH et al., 1985; MILLER, 1991).

Como a biópsia de medula óssea não é um procedimento rotineiro ao diagnóstico de leucemia aguda, são poucas as descrições histológicas da medula óssea nesta doença. Desta forma, alguns dos nossos resultados não são comparados apenas com casuísticas de LMA mas, com casuísticas de leucemia aguda em geral.

Em nosso estudo, a biópsia de medula óssea foi inicialmente avaliada para a caracterização do tecido ósseo, vasos e estroma. Não observamos alterações morfológicas do tecido ósseo em sessenta casos avaliados. As manifestações radiológicas como a osteoporose, a "tarja leucêmica", as lesões osteolíticas, as reações periostais e as alterações histológicas das trabéculas ósseas como a necrose, a desvitalização óssea, a infiltração periostal ou cortical por blastos, são alterações ósseas descritas como pouco frequentes em LMA (SANERKIN, 1964; MELO, 1977; BURKHARDT et al., 1982; DELACRÉTAZ et al., 1983; FRISCH et al., 1985). Não nos foi possível a identificação de lesão óssea, provavelmente porque o tamanho da amostra foi pequeno para identificar eventos de baixa frequência e também por não termos realizado rotineiramente os estudos radiológicos.

Observamos alterações morfológicas na rede vascular em treze casos (24,1%), sendo a ectasia dos seios venosos com proliferação capilar a alteração mais frequente. Os dados da literatura são contraditórios quanto às características dos vasos na medula óssea em leucemias agudas, ao diagnóstico. SANERKIN (1964) observou a proliferação de capilares e arteríolas, embora sem a descrição das frequências de ocorrência e DUHAMEL (1965) identificou a ectasia de seios venosos em oito dos 33 casos (24,0%) de leucemia aguda estudados. Entretanto, BURKHARDT et al. (1982) e FRISCH et al. (1985) descreveram o desaparecimento dos sinusóides medulares, o que atribuíram à progressão da infiltração leucêmica. Os nossos resultados são semelhantes aos obtidos por SANERKIN (1964) e DUHAMEL (1965) e discordantes dos descritos por BURKHARDT et al. (1982) e FRISCH et al. (1985), uma vez que, identificamos a ectasia de seios venosos e a proliferação capilar em treze dos nossos casos, incluindo oito casos que apresentaram hiper celularidade acentuada às custas da infiltração por blastos. O significado da presença das alterações vasculares na medula óssea, em leucemias agudas, não está esclarecido. DUHAMEL (1965) sugeriu que a ectasia de seios venosos pode resultar da ativação da circulação sanguínea na medula óssea. ZITTOUN et al. (1972) observaram a presença de ectasia de seios venosos em cinco de nove casos de leucemia aguda com fibrose reticulínica. Sugeriram que essas alterações vasculares estavam associadas à

fibrose, como causa ou consequência. Não observamos uma associação significativa entre a fibrose reticulínica e a presença de alterações vasculares em nossa amostra ($p = 0,338$; teste exato de Fischer). A fibrose reticulínica foi observada em apenas quatro dos treze casos que apresentaram as alterações vasculares e estas estiveram presentes em apenas quatro dos quatorze casos com fibrose reticulínica.

É possível que nos dois casos que apresentaram ectasia de seios venosos e fibrose reticulínica concomitante, esta pode ter sido a causa das alterações vasculares, por levar à desorganização da arquitetura medular, causando compressões de segmentos vasculares com dilatações à montante. Entretanto, não conseguimos nenhuma explicação para os sete outros casos que também apresentaram ectasia de seios venosos, porém, sem fibrose reticulínica.

A hiperplasia de capilares, observada em nove dos nossos casos, pode ter resultado da liberação de fatores de crescimento para o endotélio vascular por células neoplásicas, plaquetas ou fibroblastos, conforme o descrito para os tumores sólidos (PARDO MINDÁN et al., 1991).

As alterações vasculares nos pareceram mais frequentes em LMA dos subtipos M6 e M7. Entretanto, o pequeno número de casos desses subtipos em nossa amostra dificultou a avaliação. São necessários estudos com maiores casuísticas para a caracterização da existência ou não dessa associação.

Outras alterações do estroma como a hemorragia e o edema ocorreram em cerca de metade dos nossos casos. Foram, na maioria das vezes, discretas e com padrão de distribuição intersticial para a hemorragia e focal para o edema. Quando moderadas, foram identificadas em um pequeno número de casos. Segundo as descrições da literatura, essas alterações do estroma não parecem frequentes ao diagnóstico da LMA, podendo inclusive resultar de artefatos técnicos cometidos durante a coleta da medula óssea (DUHAMEL, 1965). A ausência de descrições prévias das frequências dessas alterações impossibilitou a comparação dos nossos resultados. Só nos foi possível concluir que a hemorragia e o edema, quando discretos, foram frequentes em nossa amostra.

Identificamos a necrose da medula óssea em dezesseis casos (26,2%) da nossa amostra. Em quatorze deles, foi observada como pequenas áreas isoladas ou múltiplas, caracterizando uma alteração discreta. Outros dois casos apresentaram áreas de necrose de maior extensão, caracterizadas como moderada e acentuada. A necrose da medula óssea é considerada um evento raro em LMA, ao diagnóstico (NIES et al., 1965; KIRALY & WHEBY, 1976; CARLOSS et al., 1977; PUI et al., 1985). A maioria dos relatos da literatura referem-se às descrições de casos esporádicos (CARLOSS et al., 1977; BERNARD et al., 1978; PENNAFORTE et al., 1986; MUSTO et al., 1989). A maioria dos autores não descreveu quais os critérios utilizados para o diagnóstico da necrose medular. É possível que, à semelhança de BERNARD et al. (1978), tenham considerado apenas os casos que apresentaram necrose em grandes áreas da medula hematopoética e excluído aqueles que apresentaram necrose de pequena extensão. NIES et al. (1965) identificaram a necrose da medula óssea em 3,0% dos 124 casos de LMA estudados à necropsia, enquanto que MELO (1977) não encontrou esta alteração em treze casos de LMA estudados ao diagnóstico. A comparação dos nossos resultados com os obtidos por esses autores ficou dificultada. Enquanto os primeiros autores estudaram apenas os casos à necropsia, o segundo estudou um pequeno número de casos de LMA, provavelmente insuficiente para identificar eventos de baixa frequência. Em nossa amostra, dois casos (3,3%) apresentaram necrose significativa da medula óssea, frequência pequena, entretanto não rara.

Pudemos excluir como causa da necrose da medula óssea, os agentes quimioterápicos em todos os casos e a septicemia na maioria deles, já que o estudo foi realizado antes do início da quimioterapia e a septicemia foi infrequente ao diagnóstico. Entretanto, não nos foi possível a identificação de qualquer fator que pudesse explicar tal achado.

A causa da necrose da medula óssea em leucemias agudas não está definitivamente esclarecida. Vários fatores como os agentes quimioterápicos, a septicemia, a liberação de substâncias químicas pelos blastos e a hipóxia no tecido medular, foram propostos como possíveis etiologias (KIRALY & WHEBY, 1976; BERNARD et al., 1978; CARLOSS et al., 1977; COLVIN et al., 1980; COWAN et al., 1980; PEEL & KRAUSE, 1981; ALEGRE AMOR et al., 1985; PUI et al., 1985; MEHTA et al., 1991). O mecanismo mais aceito até o momento é a obstrução vascular por compressão extrínseca, ou obstrução intrínseca pelas células tumorais (BERNARD et al., 1978; COWAN et al., 1980; MEHTA et al., 1991).

A necrose nos pareceu mais frequente em LMA dos subtipos M6 e M7. Entretanto, o pequeno número de casos desses subtipos dificultou a avaliação. Estudos com casuísticas maiores são necessários para a caracterização da existência ou não dessa associação.

Identificamos a fibrose reticulínica em quatorze casos (23,0%) da nossa amostra. Em dez deles, foi discreta ou moderada. Em outros quatro casos foi acentuada, incluindo dois casos com fibrose colágena. A observação dos cortes histológicos da medula óssea em casos com fibrose mostrou um número variável de megacariócitos, quando esta alteração estromal foi discreta ou moderada e a ausência dessas células, quando acentuada. A fibrose reticulínica é descrita em leucemias agudas ao diagnóstico, com frequências variáveis de 20,0% a 75,0%, enquanto que a fibrose colágena aparece como um evento de baixa frequência (KUNDEL et al., 1964; MELO, 1977; MANOHARAN et al., 1979; DELACRÉTAZ et al., 1983). É possível que as diferenças entre as frequências observadas pelos diversos autores resultem da utilização de critérios diagnósticos variados. MANOHARAN et al. (1979) observaram a fibrose reticulínica em 72,0% dos 32 casos de LMA avaliados ao diagnóstico, sendo que em cerca de metade deles a fibrose foi acentuada. Observaram ainda a fibrose colágena em 10,0% dos casos. Em nossa amostra utilizamos os mesmos critérios diagnósticos descritos por esses autores para a identificação dessas alterações. Entretanto, obtivemos menor frequência e menor intensidade de fibrose reticulínica e menor frequência de fibrose colágena, quando os nossos resultados foram comparados aos obtidos por esses autores. Essas diferenças de frequências podem ser explicadas, possivelmente, por características particulares das amostras consideradas. Os nossos resultados são discordantes dos obtidos por MANOHARAN et al. (1979) mas, próximos às demais descrições.

A origem das fibroses reticulínica e colágena em leucemias agudas não é bem conhecida. Tem sido aceitas como anormalidades reacionais e não como parte da proliferação clonal das células hematopoéticas (KUNDEL et al., 1964; SANERKIN, 1964; VAN SLYCK et al., 1970; ZITOUN et al., 1972; MELO, 1977; MANOHARAN et al., 1979). Parecem resultar da liberação de um fator por megacariócitos e plaquetas, que promove a proliferação de fibroblastos (KAPLAN et al., 1979; CASTRO-MALASPINA et al., 1981; MEHTA et al., 1983; GREENBERG et al., 1987). Os fibroblastos são células secretoras de fibras reticulínicas e colágenas (JUNQUEIRA & CARNEIRO, 1985). Uma vez proliferados, secretam maior quantidade de fibras, levando à fibrose medular. Segundo esse conceito, a fibrose da medula

óssea aparece associada à presença de megacariócitos. Em nossa amostra, observamos os megacariócitos em todos os casos que apresentaram fibrose reticulínica discreta ou moderada. Entretanto, essas células não foram identificadas em casos com fibrose reticulínica acentuada. É possível que tenham sido destruídas pela própria fibrose medular.

Em nossa amostra, a fibrose reticulínica não foi demonstrada, apenas em casos dos subtipos M3 e M4, aparecendo nos demais. A fibrose colágena foi identificada em dois casos de LMA dos subtipos M1 e M2.

Há discordâncias na literatura sobre a frequência de fibrose reticulínica em LMA dos subtipos M1 a M6. Enquanto HERNANDEZ-NIETO & ROZMAN (1980b) descrevem as maiores frequências em casos dos subtipos M3, M4 e M5, MANOHARAN et al. (1979) não observaram a predominância em casos de qualquer dos subtipos. Entretanto, vários autores associam o subtipo M7 à fibrose reticulínica (BRETON-GORIUS et al., 1978; MEHTA et al., 1983; HUANG et al., 1984; RUIZ-ARGÜELLES et al., 1986; DHARMASENA et al., 1986; PALOMERA et al., 1988; SAN MIGUEL et al., 1988; RUIZ-ARGÜELLES & SAN MIGUEL, 1989; HASSELBALCH, 1990; LORAND-METZE et al., 1991). Em nossos casos, a fibrose reticulínica nos pareceu mais frequente apenas em LMA do subtipo M7, já que foi identificada em dois dos três casos da amostra.

Identificamos a fibrose reticulínica em sete dos dezesseis casos que apresentaram necrose da medula óssea e esta em sete dos quatorze casos que apresentaram fibrose reticulínica. A concomitância dessas alterações do estroma apresentou significado estatístico ($p = 0,02$; teste exato de Fischer). Foi descrita de modo semelhante por KUNDEL et al. (1964) em leucemia linfóide aguda. O autor não explicou o significado da coexistência dessas alterações. Segundo ele, a fibrose não fez parte da organização das áreas de necrose, uma vez que também foi observada em áreas não necróticas. Como esse autor, também não encontramos explicação para esse fato. Não obtivemos descrições de frequências dessa associação em LMA, possivelmente devido às baixas frequências descritas para a necrose medular nesta doença.

Em resumo, os nossos resultados das avaliações do tecido ósseo, vasos e do estroma da medula óssea foram, em seu conjunto, semelhantes aos obtidos em descrições anteriores.

Observamos a diminuição do tecido adiposo em todos os nossos casos e a hiper celularidade global em 98,4% deles. Não identificamos a leucemia hipoplásica em nossa amostra. Na maioria dos casos, o aumento da celularidade global ocorreu de forma paralela à diminuição do tecido adiposo. Nos poucos casos em que esse paralelismo não foi mantido, foram observadas as alterações estromais (edema, necrose ou hemorragia) em grandes áreas do corte histológico. Esse padrão de celularidade global e do tecido adiposo foi descrito de forma semelhante por outros autores (HERNANDEZ-NIETO & ROZMAN, 1980b; KRAUSE, 1981b; KRAUSE, 1983; FRISCH et al., 1985; BRUNNING, 1989; HORNY et al., 1990).

Observamos a hipocelularidade da série vermelha na maioria dos casos analisados, conforme as descrições de HERNANDEZ-NIETO & ROZMAN (1980b), KRAUSE (1981b), KRAUSE (1983), FRISCH et al.(1985), BRUNNING (1989) e HORNY et al.(1990). Identificamos, ainda, a hiper celularidade da série vermelha em nove casos. Estes foram classificados pelo estudo citológico como dos subtipo: M1 (dois casos), M2 (dois casos) e M6 (cinco casos). Observamos a distribuição homogênea dos elementos da série vermelha na medula óssea desses casos do subtipo M6 e a distribuição heterogênea (áreas com hiper celularidade e áreas com hipocelularidade) nesses casos dos subtipos M1 e M2. GIRALT & DIÁZ DE RADA (1981), KRAUSE (1983) e BECKSTEAD et al.(1986) descreveram a hiper celularidade da série vermelha em LMA apenas do subtipo M6. Em nossa amostra, observamos esse aspecto também em casos de outros subtipos, com distribuição irregular dos elementos da série vermelha que, quando avaliados em conjunto foram considerados aumentados em número.

Observamos a hiper celularidade da série branca às custas de blastos e com diminuição dos elementos maduros da série granulocítica na maioria dos nossos casos, conforme as descrições de HERNANDEZ-NIETO & ROZMAN (1980b), GIRALT & DIÁZ DE RADA (1981), KRAUSE (1983), FRISCH et al.(1985), BRUNNING (1989) e HORNY et al.(1990). Um único caso apresentou hipocelularidade da série branca com extensas áreas de necrose medular. Observamos a distribuição difusa dos blastos na medula óssea de todos os casos analisados, com exceção de um único que apresentou dois grandes focos de blastos em meio à tecido hematopoético quantitativamente normal. Embora a infiltração difusa por blastos na medula óssea caracterize a leucemia aguda segundo a maioria dos autores (GIRALT &

DIÁZ DE RADA, 1981; KRAUSE, 1981b; FRISCH et al., 1985; ISLAM et al., 1985; HORNY et al., 1990), a infiltração focal por essas células é também possível (GIRALT & DIÁZ DE RADA, 1981; ISLAM et al., 1985).

Notamos positividade difusa para o PAS em blastos não eritróides, em cerca de metade dos casos avaliados. Notamos, ainda, positividade difusa em blastos eritróides em apenas um caso do subtipo M6. PEEL & KRAUSE (1981) e FRISCH et al. (1985) descreveram a positividade para o PAS em blastos eritróides em casos do subtipo M6. Não encontramos na literatura as frequências de positividade dessa reação histoquímica em blastos eritróides e não eritróides. Desta forma, a comparação dos nossos resultados com outros previamente descritos ficou prejudicada. Vale comentar, que essa reação histoquímica não contribuiu para a identificação da origem dos blastos. Entretanto, foi de grande valor para a identificação dos elementos maduros da série granulocítica, dos plasmócitos e dos megacariócitos. Facilitou, ainda, a observação das características morfológicas dos megacariócitos e conseqüentemente, a identificação de atípicas destas células.

Em nossa amostra, os 27 casos com infiltração difusa da medula óssea por blastos monomórficos receberam a reação imuno-histoquímica lisozima nos cortes histológicos, sendo observada positividade em cerca de 60 % deles. Observamos positividade em onze dos dezesseis casos do subtipo M1, dois dos quatro casos do subtipo M2 e em um dos quatro casos do subtipo M5, em que a reação foi realizada. Observamos, ainda, a positividade da reação em um dos três casos não classificados devido à falta de material adequado à observação citológica, cujos diagnósticos baseavam-se apenas em características do sangue periférico observado ao Leishman e reações citoquímicas.

Os relatos dos estudos da lisozima em LMA são uniformes para as leucemias com componente monocitário (subtipos M4 e M5) mas, discordantes para as leucemias mieloblásticas sem maturação (subtipo M1). Alguns autores como MASON (1977) e KUREC et al. (1990) identificaram a enzima em monoblastos e promonócitos mas, não em mieloblastos. Enquanto o primeiro autor utilizou a técnica de imunocitoquímica, os últimos utilizaram a imuno-histoquímica em cortes histológicos de partículas medulares incluídas em parafina. Outros autores identificaram a lisozima também em mieloblastos, utilizando metodologias diversas. KARLE et al. (1974) extraíram a enzima de mieloblastos e monócitos em vinte casos

de LMA. GREENBERGER et al. (1977) identificaram a enzima em 80 % a 95 % dos blastos em oito de dez casos de leucemia mieloblástica, em 90 % a 96 % dos blastos em três casos de leucemia mielomonocítica e em 97 % dos blastos em um caso de leucemia monoblástica, por meio da técnica de imunofluorescência. BECKSTEAD et al. (1981) identificaram a enzima em mieloblastos e monócitos, utilizando a imuno-histoquímica em cortes de medula óssea incluída em plástico. NEIMAN et al. (1981) e FELLBAUM & HANSMANN et al. (1990) identificaram a enzima em mieloblastos em cortes histológicos de sarcoma granulocítico incluídos em parafina e plástico, respectivamente.

Desta forma, a maioria dos autores concorda que a lisozima pode ser identificada também em mieloblastos. Entretanto, quando o material analisado é a medula óssea incluída em parafina, BECKSTEAD et al. (1981) colocaram que a identificação de enzimas fica impossibilitada, devido à perdas de constituintes celulares durante o processamento do material. Entretanto, em nossa amostra, identificamos mieloblastos, monoblastos e promonócitos por meio da técnica de imunoperoxidase, pelo método da avidina biotina conjugada, em cerca de 60 % dos casos em que a reação foi realizada. É possível que tal fato tenha resultado do processo de fixação e descalcificação utilizados, que pareceram não destruir antígenos celulares importantes, da resistência da lisozima a esses procedimentos, ou ainda, do método de imunoperoxidase utilizado que confere maior sensibilidade, sem perda de especificidade na identificação de antígenos (HSU et al., 1981b; TAYLOR, 1986a; TAYLOR, 1986b; SWANSON, 1988).

A possibilidade de identificação da origem mielóide da leucemia aguda, por essa reação histoquímica, nos pareceu de grande importância pois sugere que possa ser utilizada para estabelecer o diagnóstico diferencial entre a LMA e a LLA, em casos em que só dispomos da biópsia de medula óssea, incluída em parafina, para realizar o diagnóstico. Não encontramos relatos das frequências de positividade para a enzima lisozima, em medula óssea incluída em parafina, em casos de LMA. Desta forma, a comparação dos nossos resultados com outros previamente descritos ficou prejudicada.

Realizamos a imunoperoxidase para a identificação do antígeno fator VIII: fator de Von Willebrand em oito casos que apresentaram pelo menos dois dos três seguintes aspectos: a proliferação de megacariócitos atípicos, o aumento da trama de reticulina, a presença de

blastos polimórficos. Observamos positividade à essa reação em três casos, sendo então possível o diagnóstico de LMA do subtipo M7, até então apenas suspeitado, uma vez que apresentaram o material citológico inadequado à observação e o sangue periférico sem blastos ou com poucos blastos negativos às colorações citoquímicas de rotina. Dos cinco casos restantes que não apresentaram positividade à essa reação, três foram classificados como do subtipo M2 e dois não puderam ser classificados, uma vez que seus materiais citológicos foram inadequados.

A leucemia megacarioblástica foi descrita há cerca de quarenta anos. Devido às poucas informações sobre a morfologia dos megacarioblastos e seus marcadores imunocitoquímicos específicos, esse subtipo foi mais estudado apenas recentemente, sendo incluído na classificação FAB como subtipo M7. Aspectos morfológicos da medula óssea como a proliferação de megacariócitos atípicos, o aumento da trama de reticulina e a presença de blastos polimórficos, foram atribuídos à ela (MANOHARAN & ISLAM, 1979; INNES et al., 1982; HUANG et al., 1984; BENNETT et al., 1985a; DHARMASENA et al., 1986; RUIZ-ARGÜELLES et al., 1986; JANDL, 1987; PALOMERA et al., 1988; RUIZ-ARGÜELLES & SAN-MIGUEL, 1989; LICHTMAN & HENDERSON, 1990; LORAND-METZE et al., 1991; MILLER, 1991). Entretanto, a morfologia isolada é insuficiente ao diagnóstico. O frequente aumento das fibras de reticulina na medula óssea dificulta ou impossibilita a obtenção de material citológico adequado. Desta forma, o diagnóstico baseia-se fundamentalmente em amostras de sangue periférico e biópsia de medula óssea. A origem megacarioblástica da leucemia deve ser confirmada por estudos imunocitoquímicos para a detecção das glicoproteínas IIIa, IIb/IIIa, IIIa ou do antígeno fator VIII: fator de Von Willebrand, em amostras de sangue periférico. Este último antígeno pode também ser identificado em cortes histológicos de medula óssea observados à microscopia óptica. A origem megacarioblástica da leucemia pode ser confirmada, ainda, por meio da identificação da peroxidase plaquetária em cortes histológicos observados à microscopia eletrônica (BRETON-GORIUS et al., 1978; INNES et al., 1982; FALINI et al., 1984; HUANG et al., 1984; BENNETT et al., 1985a; BLOOMFIELD & BRUNNING, 1985; DHARMASENA et al., 1986; PETERSON & LEVINE, 1987; SAN MIGUEL et al., 1988; VAN DER VALK et al., 1989; LORAND-METZE et al., 1991; HORNY et al., 1990; MILLER, 1991).

Em nossa amostra, a positividade à reação imuno-histoquímica fator VIII: fator de von Willebrand, realizada em cortes histológicos de medula óssea, possibilitou o diagnóstico da LMA e a identificação da sua origem megacarioblástica, em três casos de leucemia aguda não diagnosticados previamente por estudos morfológicos do sangue periférico ou medula óssea.

Observamos, ainda, que os aspectos morfológicos da medula óssea atribuídos à leucemia megacarioblástica, estiveram presentes também em outros subtipos da LMA.

Identificamos a eosinofilia, a linfocitose e a plasmocitose em cortes histológicos da medula óssea em 41,0 %, 9,8 % e 32,8 % dos casos da nossa amostra, respectivamente. ISLAM et al. (1985), estudando 34 casos de LMA, observaram a eosinofilia, a linfocitose e a plasmocitose em 11,8 %, 3,0 % e 41,2 % dos casos, em cortes histológicos de fragmentos medulares incluídos em metilmetacrilato.

Quando comparamos os nossos resultados aos obtidos por esses autores, observamos frequências semelhantes para a linfocitose e a plasmocitose nos dois estudos. Entretanto, observamos uma frequência expressivamente maior para a eosinofilia, em nossos casos. Essa discordância pode ter resultado da diferença de amostragem nos dois estudos: enquanto ISLAM et al. (1985) avaliaram 34 casos de LMA, nós avaliamos um número de casos aproximadamente duas vezes maior. É possível, ainda, que características próprias da doença em nosso meio possam também, explicar tal discordância. Pareceu-nos relevante a possibilidade de identificação dessas células em cortes histológicos de medula óssea, pois, podem apresentar significado prognóstico em LMA (ISLAM et al., 1985; ISLAM et al., 1989).

Observamos a hipocelularidade da série megacariocítica em cortes histológicos, na maioria dos nossos casos, de forma semelhante as descrições de KRAUSE (1981b), KRAUSE (1983), BRUNNING (1989) e HORNY et al. (1990). A hiper celularidade dessa série foi evidenciada em onze casos sendo dois casos do subtipo M1, quatro casos do subtipo M2, um caso do subtipo M5, um caso do subtipo M6, dois casos do subtipo M7 e um caso não classificado por falta de material citológico adequado. Embora o aumento do número de megacariocitos, em leucemias agudas, seja frequentemente observado em leucemias megacarioblásticas

(HUANG et al., 1984; RUIZ-ARGÜELLES et al., 1986; HRUBAN et al., 1987; PALOMERA et al., 1988; BRUNNING, 1989; LORAND-METZE et al., 1991), a ocorrência em outros subtipos também é possível (JINNAI et al., 1987; ISLAM et al., 1989).

Em resumo, os nossos resultados das avaliações das celularidades da medula óssea e dos seus elementos celulares, por meio do estudo histológico, foram semelhantes aos obtidos em descrições prévias, exceto pelo fato de termos observado maior frequência de eosinofilia, em nossos casos. Destacamos, ainda, a importância das reações imuno-histoquímicas para a confirmação do diagnóstico da LMA, em nossos casos.

Observamos as atipias celulares em elementos das séries vermelha, granulocítica e megacariocítica em cortes histológicos de medula óssea, em nossos casos. Identificamos a concomitância desses aspectos, configurando a SMDT, em cerca de um quinto deles. A análise estatística da concordância entre os observadores, na identificação da presença e da ausência da SMDT, foi significativa. Os coeficientes parciais revelaram que os mesmos apresentaram excelentes graus de concordância, tanto para a identificação da presença, quanto para a identificação da ausência dos referidos aspectos. Isso indica que os observadores tiveram o mesmo sistema de referência para as observações e que as efetuaram de forma semelhante, o que conferiu confiabilidade ao método. Observamos a concordância entre os três observadores na identificação da presença de SMDT em 69,2% dos casos. Melhores resultados foram observados para a concordância entre os três observadores na identificação da ausência da SMDT, o que ocorreu em 91,8% dos casos.

A possibilidade do reconhecimento de atipias celulares em elementos das séries vermelha, branca e megacariocítica em cortes histológicos de medula óssea, foram descritos em casos de síndrome mielodisplásica (TRICOT et al., 1984; DELACRÉTAZ et al., 1987; SAAD et al. [in press]) e em casos de LMA (BARTL et al., 1982; KRAUSE, 1983; BARTL et al., 1985; ISLAM et al., 1985; ISLAM et al., 1989). Apenas SAAD et al. [in press] avaliaram cortes histológicos de fragmentos medulares incluídos em parafina; todos os demais autores utilizaram o metilmetacrilato como material de inclusão. Os autores que avaliaram as atipias celulares em casos de LMA, não descreveram as frequências de ocorrência em suas casuísticas. Desta forma, a comparação dos nossos resultados com os de descrições prévias, ficou impossibilitada.

A identificação das atipias celulares em cortes histológicos de medula óssea, nos pareceu relevante em casos de LMA, devido ao significado prognóstico a eles atribuídos, por alguns autores (BARTL et al., 1982; BARTL et al., 1985; ISLAM et al., 1985).

Identificamos apenas os subtipos M1, M2, M4, M6 e M7 em cortes histológicos, em nossa amostra. É de interesse notar, que 75,4% deles foram classificados como sendo dos subtipos M1 e M2; frequências menores foram observadas para os demais subtipos: M4 (4,9%), M6 (14,8%) e M7 (4,9%).

A análise estatística da concordância entre os observadores, na identificação dos subtipos de LMA, foi significativa. Isto indica que eles tiveram o mesmo sistema de referência para as observações e que as efetuaram de forma semelhante. Os coeficientes parciais mostraram excelentes concordâncias entre os observadores na identificação dos subtipos M1, M6 e M7 e boas concordâncias na identificação dos subtipos M2 e M4. O subtipo M3 não foi avaliado pela falta de ocorrência, enquanto que o subtipo M5 foi identificado por um único observador, ao acaso. Observamos a concordância entre os três observadores na identificação dos subtipos de LMA em 70,5% dos casos estudados.

Quando comparamos os nossos resultados aos obtidos por BARTL et al., (1982), observamos frequências semelhantes apenas para os subtipos M6 e M7. É possível que diferenças de amostragens dos dois estudos possam explicar essas discordâncias: enquanto nós avaliamos 61 casos de LMA, os autores avaliaram 156 casos dessa doença. É possível, ainda, que os diferentes materiais utilizados na inclusão do fragmento medular, a parafina em nosso estudo e o metilmetacrilato no dos autores, possam também explicar essas diferenças de observações. Considerando como verdadeira a proposição de MELO (1977), HERNÁNDEZ NIETO & ROZMAN (1980b), ISLAM et al. (1985) e ISLAM et al. (1989), de que a inclusão de fragmentos medulares em metilmetacrilato possibilita a obtenção de cortes histológicos mais finos e com maior preservação de detalhes celulares, esse tipo de inclusão pode ter facilitado a subtipagem dos casos de LMA no estudo de BARTL et al. (1982).

Quando comparamos os nossos resultados aos obtidos por ISLAM et al.(1985) e ISLAM et al.(1989), observamos discordâncias ainda maiores.Obtivemos em nosso estudo, frequências do subtipo M1 expressivamente maiores e do subtipo M4 expressivamente menores do que as

frequências por eles obtidas, em seus estudos. Embora ISLAM et al.(1985) não tenham descrito as frequências reais dos subtipos de LMA (diagnosticados pela citologia) que contitufram a sua casuística, ISLAM et al.(1989) estudaram uma amostra com baixa frequência do subtipo M1 (1,9%) e com alta frequência do subtipo M4 (35,3%). É possível, dessa forma, que diferenças entre as casuísticas expliquem as discordâncias observadas entre os nossos resultados e os desses autores.

A avaliação comparativa dos dois métodos de observação da medula óssea, o citológico e o histológico, considerou apenas os 55 casos da nossa amostra, em que foram possíveis as duas observações.

As características do tecido ósseo, vasos e estroma foram observadas, em nosso estudo, apenas por meio da avaliação histológica da medula óssea. Embora KIRALY & WHEBY (1976), CARLOSS et al. (1977), BERNARD et al.(1978), COLVIN et al. (1980), COWAN et al. (1980), ALEGRE AMOR et al. (1985) e MEHTA et al. (1991) tenham observado ao mielograma alguns aspectos morfológicos sugestivos de necrose medular como: células com núcleo picnótico e citoplasma eosinofílico com limites imprecisos em meio à material proteináceo, o diagnóstico desse aspecto só pode ser estabelecido por meio da biópsia de medula óssea (CARLOSS et al., 1977; COWAN et al., 1980; e MEHTA et al., 1991). Não identificamos, em nosso material citológico, os aspectos sugestivos de necrose medular. É possível que, se visualizados, tenham sido atribuídos à artefatos técnicos, conforme as descrições de ALEGRE AMOR et al. (1985) e PENNAFORTE et al. (1986).

Observamos concordância entre esses dois métodos na avaliação da celularidade global da medula óssea em 81,8% dos casos. Enquanto a avaliação histológica revelou hiper celularidade em todos os 55 casos, a avaliação citológica revelou, em alguns deles, normocelularidades e hipocelularidade. Considerando a noção expressa por alguns autores (AGRESS, 1957; BEARDEN et al., 1974; MELO, 1977; HERNÁNDEZ NIETO & ROZMAN, 1980a; ISLAM et al., 1985; MILLER, 1991) de que a celularidade da medula óssea é melhor avaliada pela biópsia, as discordâncias de avaliação observadas em nosso trabalho resultaram do fato de a avaliação citológica ter subestimado a celularidade global.

É de interesse notar, que os nossos resultados foram semelhantes aos obtidos por MELO (1977) e ISLAM et al. (1989). As discordâncias de avaliação observada por esses autores, em seus estudos, também decorreram do fato de a avaliação citológica ter revelado menor celularidade do que a avaliada pela histologia.

A possível explicação para as discordâncias na avaliação da celularidade global pelos dois métodos, o "imprint" e a biópsia, tem como base o fato de a medula óssea ser constituída por uma mistura de células fixas e células livres. O "imprint" da medula óssea consiste de células livres e células que romperam essa fixação durante a realização da biópsia ou compressão do fragmento em lâminas de vidro. O que se examina nessa preparação é um material medular que perdeu seu arranjo estrutural e, presumivelmente, o seu arranjo quantitativo, uma vez que alterações acentuadas da celularidade como hiper celularidade ou hipocelularidade ou ainda, alterações estromais como fibrose e necrose, podem determinar que quantidades variáveis de células sejam liberadas para a realização do esfregaço. No caso do material biopsiado, há retirada de um fragmento ósseo, contendo tecido medular disposto no mesmo arranjo ocupado "in vivo". O estudo desse material reflete a relação quantitativa original, possibilitando a avaliação real da celularidade.

Pareceu-nos relevante o fato de a avaliação histológica não ter confirmado o diagnóstico de leucemia hipoplásica, sugerido pela avaliação citológica em alguns casos, uma vez que esse tipo de leucemia parece necessitar de esquemas de quimioterapia menos agressivas do que os convencionais (GIRALT & DIÁZ DE RADA, 1981; ISLAM et al., 1985). Este dado do nosso estudo apoia a proposição de que o exame histológico é necessário à confirmação do diagnóstico da leucemia hipoplásica (GIRALT & DIÁZ DE RADA, 1981; KRAUSE, 1981b; HOWE et al., 1982; ISLAM et al., 1985; BRUNNING, 1989).

Comparando os dois métodos de avaliação das celularidades das séries vermelha e megacariocítica, observamos concordâncias em 78,2% e 69,1% dos casos, respectivamente. Diferentemente do verificado para a avaliação da celularidade global, as discordâncias observadas para a avaliação desses aspectos decorreram de verificações de celularidades mais elevadas ou menos elevadas ao exame citológico, quando comparado ao histológico. Deve-se notar, ainda, que as concordâncias observadas em nosso estudo foram menores do que as relatadas por MELO (1977) considerando a avaliação dessas duas séries, 100,0% e 94,4%,

respectivamente. Essas diferenças de concordâncias podem ter resultado das casuísticas de cada estudo: enquanto nós avaliamos 55 casos de LMA, MELO (1977) considerou 36 casos de leucemia aguda, incluindo apenas treze casos de LMA

Observamos concordância total entre os dois métodos para a avaliação da celularidade da série branca na medula óssea. Em todos eles, a hiper celularidade resultou do aumento do número de blastos. Entretanto, quando comparamos a extensão da infiltração blástica na medula óssea por esses dois métodos, verificamos concordância em 63,6% dos casos. As discordâncias resultaram predominantemente de avaliações consistentes com maior infiltração da medula óssea por blastos ao método histológico, quando comparado ao citológico. Esses nossos resultados foram discordantes das observações de MELO (1977) e ISLAM et al. (1985), que descreveram resultados semelhantes para os dois métodos. Entretanto, foram concordantes com a descrição de ISLAM et al. (1989), que observaram maior infiltração blástica em cortes histológicos do que em aspirados medulares, em 32 dos 51 casos de LMA por eles estudados.

No tocante à comparação dos dois métodos para a identificação dos linfócitos, eosinófilos e plasmócitos, observamos concordâncias de 47,3%, 67,3% e 65,5%, respectivamente. As discordâncias observadas nas avaliações dos eosinófilos e dos plasmócitos resultaram do fato de o estudo citológico ter revelado menor quantidade dessas células do que o estudo histológico. Diferentemente, as discordâncias observadas na avaliação dos linfócitos resultaram de quantificações maiores ou menores dessas células ao estudo citológico, quando comparado ao histológico.

Discordâncias em tais avaliações por esses dois métodos, em casos de LMA, também foram observados por ISLAM et al. (1989). Esses autores atribuíram as discordâncias, à distribuição irregular dessas células na medula óssea ou, ainda, à resistência seletiva por elas oferecida à aspiração.

Os nossos resultados indicaram que as avaliações do estroma, das celularidades e a identificação dos eosinófilos, linfócitos e plasmócitos na medula óssea foram melhor realizadas, por meio do estudo histológico.

Observamos alto grau de concordância entre os dois métodos na identificação da ausência de SMDT. Destacamos, ainda, as elevadas frequências de concordância observadas para os três observadores concomitantemente e para cada um deles em separado. Considerando o resultado da avaliação citológica como padrão, uma vez que os critérios de SMDT foram definidos para este método, observamos em nossos casos que o valor preditivo do resultado negativo à avaliação histológica foi de no mínimo 76,0%, podendo chegar à 95,0%. Desta forma, observando um corte histológico e concluindo a ausência de SMDT, estaríamos, segundo nossos dados, assumindo o risco de um erro variável de 5,0% a 24,0%. Estudos com casuísticas maiores poderão precisar com mais exatidão o valor preditivo do resultado negativo para a identificação da ausência de SMDT, em cortes histológicos. Os nossos resultados indicam que esse valor pode ser tão alto a ponto de ter utilidade prática.

Entretanto, foi observada menor concordância entre os dois métodos para a identificação da presença de SMDT, fato evidenciado, ainda, pela observação das frequências de concordância para os três observadores concomitantemente e para cada um deles isolados. Este fato, combinado com o pequeno número de casos em que este aspecto esteve presente, tornam inconclusivo o valor preditivo do resultado positivo para a avaliação histológica, já que ele pode ser tão baixo quanto 19,0% ou tão alto quanto 81,0%. É provável que, mesmo em estudos com casuísticas maiores, o valor preditivo do resultado positivo continue baixo, à ponto de impedir a sua utilização prática.

Quando observamos os excelentes graus de concordância entre os observadores na identificação tanto da presença, quanto da ausência de SMDT, concluímos que eles realizaram as observações de forma bastante semelhante. Entretanto, quando consideramos as frequências de concordância dos mesmos na identificação desses aspectos, por meio dos dois métodos de avaliação da medula óssea, o citológico e o histológico, observamos frequências expressivamente menores para a identificação da presença de SMDT. As discordâncias de avaliação observadas em nosso trabalho resultaram do fato de a avaliação histológica ter identificado de forma insatisfatória, as atípicas celulares necessárias ao diagnóstico da SMDT, particularmente em elementos das séries vermelha e granulocítica. Este resultado dá apoio à noção expressa por BEARDEN et al. (1974), MELO (1977), HERNÁNDEZ NIETO & ROZMAN (1980b), GIRALT & DIÁZ DE RADA (1981), BARTL et al. (1982), KRAUSE

(1983) e ISLAM et al. (1985) de que as características morfológicas das células são melhores avaliadas pela citologia.

É possível que a inclusão do fragmento medular em parafina tenha possibilitado aos observadores cortes histológicos com menor preservação de detalhes celulares. Assim, eles foram capazes de caracterizar, ao corte histológico, apenas as atípicas celulares que o material de observação permitiu e o fizeram de forma bastante semelhante. Este fato foi também descrito por ISLAM et al. (1985). Esses autores observaram a superioridade da avaliação citológica quando comparada à histológica, na identificação das atípicas celulares em 34 casos de LMA.

Considerando a identificação dos subtipos de LMA, por meio das avaliações citológica e histológica da medula óssea, observamos concordância entre estes dois métodos em 63,7% dos casos. Não notamos diferenças significativas entre as frequências de concordâncias obtidas para cada um dos diferentes observadores que participaram do estudo: 61,8% para o observador A, 60,0% para o observador B e 58,2% para o observador C. Entretanto, menor frequência (47,3%) foi observada, quando consideramos os três observadores concomitantemente.

Observamos concordância da avaliação histológica na identificação do subtipo M1, classificado pela citologia, em 79,0% dos casos. Considerando o intervalo de confiança para esse resultado, concluímos que assumimos o risco de um erro variável de 3,0% a 69,0%, quando identificamos o subtipo M1 em cortes histológicos da nossa amostra. Tal amplitude do intervalo de confiança tornou o resultado inconclusivo.

Observamos concordância da avaliação histológica na identificação do subtipo M2, classificado pela citologia, em 67,0% dos casos. Assumimos o risco de um erro variável de 5,0% a 75,0%, quando identificamos esse subtipo em cortes histológicos da nossa amostra, considerando o intervalo de confiança obtido; sua amplitude também tornou o resultado inconclusivo.

Estudos com casuística maiores poderão precisar, com maior exatidão, o valor da identificação dos subtipos M1 e M2 da LMA em cortes histológicos da medula óssea.

A avaliação dos demais subtipos ficou dificultada pelas baixas frequências de ocorrência de cada um deles, em nossa amostra. Entretanto, os nossos resultados sugeriram que os cortes histológicos de medula óssea, incluídos em parafina, padeceram da dificuldade de reconhecer as características morfológicas dos monoblastos, promonócitos e monócitos das leucemias com componente monocitário (M4, M4Eo e M5). Assim, dos cinco casos do subtipo M5, identificados pela citologia, nenhum foi reconhecido à histologia. Ainda, dos dois casos identificados como do subtipo M4 pela citologia, apenas um foi reconhecido pela histologia.

Os nossos resultados nos permitiram concluir, ainda, que o método histológico foi eficaz para a identificação do subtipo M6; todos os casos identificados pela citologia foram reconhecidos como tal, pela histologia. Entretanto, quatro casos de leucemia mieloblástica (M1 e M2), identificados pela citologia, foram dados como do subtipo M6 pela histologia. Desta forma, este método identifica casos do subtipo M6 porém, em excesso.

Julgamos importante o fato de termos identificados os três casos de leucemia megacarioblástica (M7), apenas por meio da observação de cortes histológicos.

Quando comparamos os nossos resultados aos obtidos por MELO (1977), BARTL et al.(1982) e ISLAM et al. (1989) observamos, em nossos casos, frequências de concordância na identificação dos subtipos da classificação FAB expressivamente menores do que as obtidas por esses autores, em seus estudos. É possível que essas discordâncias resultem de diferenças entre as casuísticas de cada estudo, o que nos pareceu uma explicação plausível quando consideramos o trabalho de MELO (1977), ou ainda, de diferenças na qualidade do material examinado: enquanto em nosso estudo avaliamos material incluído em parafina, BARTL et al. (1982) e ISLAM et al. (1989) avaliaram cortes histológicos de fragmentos medulares incluídos em metilmetacrilato.

Nosso conjunto de resultados forneceram apoio à noção de que a identificação da presença de SMDT e dos subtipos da classificação FAB não foi realizada de forma própria em cortes histológicos de fragmentos medulares incluídos em parafina, uma vez que este tipo de inclusão resultou na perda de detalhes celulares e inviabilizou as reações citoquímicas, de acordo com descrições prévias (KRAUSE, 1983; ISLAM et al., 1985; FRISCH et al., 1985; BRUNNING et al., 1989). O estudo citológico da medula óssea mostrou-se superior ao histológico, para

tais determinações. Fizeram exceção a esta regra a identificação dos casos do subtipo M7 da nossa amostra, de acordo com outras descrições (BRUNNING et al., 1989; LORAND-METZE et al., 1991).

Recentemente, foi identificado um número de anticorpos monoclonais, com marcadores moleculares mielóides, que reagem em cortes teciduais incluídos em parafina (FALINI et al., 1984; PULFORD et al., 1989; VAN DER VALK et al., 1989; WARNKE et al., 1989; HORNY et al. 1990; KUREC et al., 1990). Embora sejam extremamente úteis na identificação da origem mielóide da leucemia aguda, a especificidade aos diversos tipos celulares foi observada para um pequeno número deles. Assim, a glicoforina A identifica os eritroblastos e o antígeno fator VIII: fator de von Willebrand, os megacarioblastos (FALINI et al., 1984; VAN DER VALK et al., 1984; BECKSTEAD, 1986; FOON & TODD, 1986; WARNKE et al., 1989; KUREC et al. 1990).

Nos últimos anos, passou-se a usar uma nova técnica de inclusão de fragmentos de medula em plástico, permitindo a obtenção de cortes histológicos mais finos do que a montagem usual em parafina. O material processado dessa forma apresenta uma estrutura menos distorcida e com maior nitidez de detalhes, o que facilita a identificação das células. O inconveniente da inclusão em plástico reside no fato de prejudicar certas reações histoquímicas e imuno-histoquímicas, embora alterações nos protocolos de processamento contornem este problema. Três outras razões para se utilizar a inclusão em parafina são: o custo do reagente, a necessidade de micrótomo especial nem sempre disponíveis em laboratórios de histopatologia e o tempo necessário para esse processamento (HERNÁNDEZ NIETO & ROZMAN, 1980a). Além do mais, a utilização de fixadores especiais para medula óssea, como o B-5, o Zenker, o Bouin e o Duboscq-Brazil, também oferecem bons detalhes morfológicos a um custo menor e permitem realizar estudos histoquímicos e imuno-histoquímicos, conforme descrições de GATTER et al. (1987), VAN DER VALK et al. (1989) e VINCIC et al. (1989).

É possível que a descoberta de outros anticorpos monoclonais com maior especificidade aos diferentes tipos celulares da medula óssea, possibilitem no futuro, o diagnóstico da leucemia aguda e a identificação dos seus subtipos em cortes histológicos, de forma mais precisa do que a realizada nos dias atuais.

CONCLUSÕES

- 1 - Em seu conjunto, os resultados deste estudo indicaram que a LMA, em nosso meio, apresenta características clínicas e do sangue periférico semelhantes às da doença no hemisfério norte, exceto pelas frequências expressivamente maiores dos sintomas fraqueza, febre e sangramento e anemia mais intensa em nossos casos.
- 2 - O estudo citológico da medula óssea possibilitou, em 91,0% dos casos estudados, a observação das características morfológicas das células e a realização das reações citoquímicas, estabelecendo o diagnóstico da LMA, a identificação dos subtipos M1 a M6 da classificação FAB e, ainda, a identificação da SMDT.
- 3 - Os resultados do estudo citológico da medula óssea e suas correlações clínicas e laboratoriais foram semelhantes aos obtidos em descrições prévias, com exceção de termos obtido frequências maiores para o subtipo M1 e menores para os subtipos M3 e M4 do que as observadas em países do hemisfério norte e não termos identificado casos do subtipo M7.
- 4 - O grupo de pacientes portadores de LMA com SMDT apresentou algumas características clínicas e laboratoriais que o diferenciou daquele com LMA sem SMDT. Observamos que os pacientes com LMA com SMDT apresentaram as durações dos sintomas mais longas e as medianas dos números de glóbulos brancos e das porcentagens de blastos, no sangue periférico e na medula óssea, significativamente menores do que as observadas em pacientes com LMA sem SMDT.
- 5 - O estudo histológico da medula óssea possibilitou o diagnóstico de leucemia aguda em 97,0% dos casos estudados e a avaliação confiável da celularidade global, das celularidades das séries vermelhas, branca e megacariocítica e a quantificação da infiltração por blastos, linfócitos, eosinófilos e plasmócitos, em 89,7% dos casos estudados.
- 6 - As alterações do estroma como o edema, a hemorragia, a necrose, as fibroses reticulínica e colágena e as alterações vasculares, foram fenômenos bem demonstrados apenas em avaliações do corte histológico.

- 7 - Os resultados do estudo histológico da medula óssea compreendendo as avaliações do estroma e dos tecidos hematopoético e linfoplasmocitário foram, em seu conjunto, semelhantes aos obtidos em descrições prévias.
- 8 - A realização da reação imuno-histoquímica lisozima, em cortes histológicos da medula óssea incluídos em parafina, possibilitou a confirmação da origem mielóide da leucemia aguda em 60,0% dos casos, em que esta reação foi realizada.
- 9 - A realização da reação imuno-histoquímica fator VIII: fator von Willebrand, em cortes histológicos da medula óssea incluídos em parafina, possibilitou a identificação da origem megacarioblástica da leucemia aguda, em casos da nossa amostra.
- 10 - Os nossos resultados indicaram que os cortes histológicos da medula óssea podem ser utilizados para a identificação da ausência de SMDT. Entretanto, o mesmo não pode ser dito para a identificação da presença desses aspectos.
- 11 - Os nossos resultados demonstraram que a identificação dos subtipos da Classificação FAB não pode ser realizada, de forma confiável, em cortes histológicos de medula óssea incluídos em parafina. Fizeram exceção à essa regra apenas os casos do subtipo M7 da LMA.
- 12 - Concluímos que a avaliação histológica da medula óssea foi importante para estabelecer o diagnóstico da leucemia aguda em casos com material citológico inadequado e ainda, para identificar o subtipo M7 da LMA.
- 13 - De uma maneira geral, os nossos resultados compreendendo o estudo comparativo entre a avaliação da medula óssea em "imprints" e em cortes histológicos, em LMA, deram apoio à seguinte conclusão: a biópsia de medula óssea não foi um substituto para o esfregaço, e sim, um método complementar à ele. Cada um desses procedimentos apresentou valores próprios: enquanto a avaliação citológica mostrou-se superior para a realização do diagnóstico da LMA, para a identificação dos subtipos M1 a M6 da classificação FAB e para a identificação da presença de SMDT, a histológica mostrou-se superior para a avaliação das alterações do estroma, das celularidades, da quantificação dos eosinófilos,

linfócitos e plasmócitos e para a quantificação da infiltração da medula óssea por blastos. A avaliação histológica possibilitou, ainda, a identificação do subtipo M7 da LMA. Desta forma, concluímos que o uso combinado desses dois procedimentos pode contribuir para a realização do diagnóstico e para o conhecimento de características da doença.

SUMÁRIO

Foram estudados 68 pacientes adultos com LMA ao diagnóstico, atendidos no Hospital das Clínicas da Universidade Estadual de Campinas. Cada paciente foi avaliado clinicamente (história e exame físico) e laboratorialmente (análise do sangue periférico e da medula óssea, por meio da citologia e histologia).

Os resultados desse estudo, em seu conjunto, indicaram que a LMA, em nosso meio, apresenta características clínicas e do sangue periférico semelhantes às descritas para países do hemisfério norte, exceto pelo fato de termos observado frequências maiores dos sintomas fraqueza, febre e sangramento e anemia mais acentuada, em nossos casos.

Os resultados do estudo citológico da medula óssea foram semelhantes às descrições prévias, com exceção das frequências obtidas para os subtipos M1, M3, M4 e M7 da LMA, em nossos casos. O estudo citológico mostrou-se superior ao histológico para a realização do diagnóstico da LMA, para a identificação dos subtipos M1 a M6 da classificação FAB e para a identificação da SMDT.

Os resultados do estudo histológico da medula óssea foram semelhantes às demais descrições da literatura, considerando as avaliações das celularidades e das alterações do estroma. O método histológico mostrou-se superior ao citológico para a avaliação desses aspectos, para a quantificação da infiltração da medula óssea por blastos e para a quantificação dos eosinófilos, linfócitos e plasmócitos. Possibilitou a realização da reação imuno-histoquímica lisozima, que confirmou a origem mielóide da leucemia aguda, em casos em que esta reação foi realizada. Possibilitou, ainda, a realização da reação imuno-histoquímica fator VIII: fator de von Willebrand, que identificou a leucemia megacarioblástica, em casos da nossa amostra.

Concluimos que o uso combinado desses dois procedimentos pode contribuir para a realização do diagnóstico e para a melhor definição de características da doença.

SUMMARY

Sixty-eight patients diagnosed as having acute myeloblastic leukemia (AML) were studied at the University Hospital of State University of Campinas.

All patients were characterized by clinical and hematological examination, which included cytology of peripheral blood and bone marrow and histology of bone marrow.

In general, clinical and peripheral blood features were both similar to those described in the literature. However, the frequencies of fever, bleeding and weakness were higher than those reported in other countries. In addition, our patients presented more marked anemia.

In regard to cytologic study, the most important differences between our patients and those of the literature were related to frequencies of M1, M3, M4 and M7 subtypes (FAB Classification). The frequency of M1 subtype was higher than that described in previous studies; in contrast, the frequencies for M3, M4 and M7 subtypes were lower than those reported in North European and North American populations. Bone marrow cytology was more reliable than histology to identify M1 to M6 FAB subtypes and myelodysplastic features.

Histological study was better than cytological study to evaluate global cellularity and stromal aspects. Moreover, histology was very good to quantify infiltration of bone marrow by blasts and to evaluate the presence of eosinophils, lymphocytes and plasma cells. Histological study also permitted immunohistochemical analysis using anti-lysozyme and anti-factor VIII (von Willebrand factor) antibodies. These procedures were important to confirm myeloid origin of acute leukemia and to identify the megacaryoblastic subtype (M7), respectively.

Taken together, our data suggest that the combined use of cytological and histological studies permit a better definition of AML.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ALEGRE AMOR, A.; GONZÁLEZ SARMIENTO, R.; ANTA GARCÍA, J.P.; MARALEDA, J.M.; DEL CAIZO FERNÁNDEZ, C.; LÓPEZ BORRASCA, A. - Necrose de la medula ósea: a propósito de dos observaciones. *Sangre*, 30(4):458-62, 1985.
- AGRESS, H. - Comparative study of spreads and sections of bone marrow. *Am. J. Clin. Pathol.*, 27(3):282-99, 1957.
- BAIN, B.J. - Acute leukaemia. In: _____ - **Leukaemia diagnosis: a guide to the FAB classification**. London, Grower Medical Publishing, 1990. p.1-43.
- BAIN, B. & CATOVSKY, D. - Current concerns in haematology 2: classification of acute leukaemia. *J. Clin. Pathol.*, 43:882-7, 1990.
- BARTL, R.; FRISCH, B.; BURKHARDT, R. - Adult acute leukaemias. In: _____ - **Bone marrow biopsies revisited**. Basel, Karger, 1982. p.34-41.
- BARTL, R.; FRISCH, B.; BURKHARDT, R. - Adult acute leukaemias (AL). In: _____ - **Bone marrow biopsies revisited: a new dimension for haematology malignancies**. 2.ed. Basel, Karger, 1985. p.46-57.
- BARTL, R.; FRISCH, B.; BURKHARDT, R. - Bone marrow histology. In: CATOVSKY, D. - **The leukemic cell**. 2.ed. Edinburgh, Churchill Livingstone, 1991. p.47-90.
- BEARDEN, J.D.; RATKIN, G.A.; COLTMAN, C.A. - Comparison of the diagnostic value of bone marrow biopsy and bone marrow aspiration in neoplastic disease. *J. Clin. Pathol.*, 27: 738-40, 1974.
- BECKSTEAD, J.H. - The bone marrow biopsy: a diagnostic strategy. *Arch. Pathol. Lab. Med.*, 110:175-9, 1986.
- BECKSTEAD, J.; HALVERSON, P.S.; RIES, C.A.; BAINTON, D.F. - Enzyme histochemistry and immunohistochemistry on biopsy specimens of pathologic human bone marrow. *Blood*, 57(6):1088-98, 1981.
- BENNETT, J.M. - Classification of the myelodysplastic syndromes. *Clin. Haematol.*, 15(4):909-23, 1986.
- BENNETT, J.M.; CATOVSKY, D.; DANIEL, M.T.; FLANDRIN, G.; GALTON, D.A.G.; GRALNICK, H.R.; SULTAN, C. - Criteria for the diagnosis of acute leukemia of megakaryocyte lineage (M7): a report of the French-American-British Cooperative Group. *Ann. Intern. Med.*, 103(4):460-2, 1985a.

- BENNETT, J.M.; CATOVSKY, D.; DANIEL, M.T.; FLANDRIN, G.; GALTON, D.A.G.; GRALNICK, H.R.; SULTAN, C. - Proposals for the classification of the acute leukaemias: French-American-British (FAB) Cooperative Group. **Br. J. Haematol.**, **33**:451-9, 1976.
- BENNETT, J.M.; CATOVSKY, D.; DANIEL, M.T.; FLANDRIN, G.; GALTON, D.A.G.; GRALNICK, H.R.; SULTAN, C. - Proposals for the classification of the myelodysplastic syndromes. **Br. J. Haematol.**, **51**:189-99, 1982.
- BENNETT, J.M.; CATOVSKY, D.; DANIEL, M.T.; FLANDRIN, G.; GALTON, D.A.G.; GRALNICK, H.R.; SULTAN, C. - Proposed revised criteria for the classification of acute myeloid leukemia: a report of the French-American-British Cooperative Group. **Ann. Intern. Med.**, **103**(4):620-5, 1985b.
- BERNARD, C.; SICK, H.; BOILLETOT, A.; OBERLING, F. - Bone marrow necrosis. **Arch. Intern. Med.** **138**:1567-9, 1978.
- BERNARD, P.; REIFFERS, J.; LACOMBE, F.; DACHARY, D.; BOISSEAU, M.R.; BROUSTET, A. - A stage classification for prognosis in adult myelogenous leukaemia based upon patient age, bone marrow karyotype and clinical features. **Scand. J. Haematol.**, **32**: 429-40, 1984.
- BLOOMFIELD, C.D. & BRUNNING, R.D. - FAB M7: acute megacaryoblastic leukemia - beyond morphology. **Ann. Intern. Med.**, **103**(3):450-2, 1985.
- BLOOMFIELD, C.D.; HOELZER, D.F.; SCHIFFER, C.A. - Acute leukemia: recent advances in management. In: **Annual Meeting & Exposition of the American Society of Hematology**, 33, Denver, Colorado, 1991. Education Program. Denver, 1991. p.15-20.
- BORELLA, L.; GREEN, A.A.; WEBSTER, R.G. - Immunologic rebound after cessation of long-term chemotherapy in acute leukemia. **Blood**, **40**(1):42-51, 1972.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Coordenação de Programas de Controle de Câncer. **Diagnósticos de Câncer - 1981/1985**. Rio de Janeiro, Registro Nacional de Patologia Tumoral, 1991. p.282-4.
- BRETON-GORIUS, J.; REYES, F.; DUHAMEL, G.; NAJMAN, A.; GORIN, N.C. - Megakaryoblastic acute leukemia: identification by the ultrastructural demonstration of platelet peroxidase. **Blood**, **51**(1):45-60, 1978.
- BRITO-BABAPULLE, F.; CATOVSKY, D.; GALTON, D.A.G. - Clinical and laboratory features of the novo acute myeloid leukaemia with trilineage myelodysplasia. **Br. J. Haematol.**, **66**:445-50, 1987.

- BRITO-BABAPULLE, F.; CATOVSKY, D.; GALTON, D.A.G. - Myelodysplastic relapse of the novo acute myeloid leukaemia with trilineage myelodysplasia: a previously unrecognized correlation. *Br. J. Haematol.*, **68**: 411-5, 1988.
- BROWMAN, G.P.; NEAME, P.B.; SOAMBOONSRUP, P. - The contribution of cytochemistry and immunophenotyping to the reproducibility of the FAB classification in acute leukemia. *Blood*, **68**(4):900-5, 1986.
- BRUNNING, R.D. - Bone marrow. In: ROSAI, J. - *Ackerman's surgical pathology*. 7.ed. St Louis, CV Mosby Co., 1989. p.1379-453.
- BURKHARDT, R.; FRISCH, B.; BARTL, R. - Bone biopsy in haematological disorders. *J. Clin. Pathol.*, **35**: 257-84, 1982.
- BURNS, C.P.; ARMITAGE, J.O.; FREY, A.L.; DICK, F.R.; JORDAN, J.E.; WOOLSON, R.F. - Analysis of the presenting features of adult acute leukemia: the French-American-British classification. *Cancer*, **47**:2460-9, 1981.
- CARLOSS, H.; WINSLOW, D.; KASTAN, L.; YAM, L.T. - Bone marrow necrosis. *Arch. Intern. Med.*, **137**:863-6, 1977.
- CASTRO-MALASPINA, H.; RABELLINO, E.M.; YEN, A.; NACHMAN, R.L.; MOORE, M.A.S. - Human megakaryocyte stimulation of proliferation of bone marrow fibroblasts. *Blood*, **57**(4):781-7, 1981.
- CATOVSKY, D.; GALTON, D.A.G.; ROBINSON, J. - Myeloperoxidase-deficient neutrophils in acute myeloid leukaemia. *Scand. J. Haematol.*, **9**:142-8, 1972.
- CATOVSKY, D.; MATUTES, E.; BUCCHERI, V.; SHETTY, V.; HANSLIP, J.; YOSHIDA, N.; MORILLA, R. - A classification of acute leukaemia for the 1990s. *Ann. Hematol.*, **62**:16-21, 1991.
- CELIGNY, P.S.; VAZEUX, R.; VROCLANS, M.; AMAR, M.; HERRERA, A.; BERNARD, J.F.; BOIVIN, P. - Positive coombs test in acute leukaemia. *Br. J. Haematol.*, **57**:563-9, 1984.
- CHEN, Z.X.; XUE, Y.Q.; ZHANG, R.; TAO, R.F.; XIA, X.M.; LI, C.; WANG, W.; ZU, W.Y.; YAO, X.Z.; LING, B.J. - A clinical and experimental study on all-trans retinoic acid-treated acute promyelocytic leukemia patients. *Blood*, **78**(6):1413-19, 1991.

- CHESON, B.D.; CASSILETH, P.A.; HEAD, D.R.; SCHIFFER, C.A.; BENNETT, J.M.; BLOOMFIELD, C.D.; BRUNNING, R.; GALE, R.P.; GREVER, M.R.; KEATING, M.J.; SAWITSKY, A.; STASS, S.; WEINSTEIN, H.; WOODS, W.G. - Report of the National Cancer Institute - sponsored workshop on definitions of diagnosis and response in acute myeloid leukemia. *J. Clin. Oncol.*, **8**:813-9, 1990.
- COLVIN, B.T.; REVELL, P.A.; IBBOTSON, R.M.; TURNBULL, A.L. - Necrosis of bone marrow and bone in malignancies disease. *Clin. Oncol.*, **6**:265-72, 1980.
- COWAN, D.H. - Thrombokinetics in acute nonlymphocytic leukemia. *J. Lab. Clin. Med.*, **82**:911-23, 1973.
- COWAN, J.D.; RUBIN, R.N.; KIES, M.S.; CERESO, L. - Bone marrow necrosis. *Cancer*, **46**:2168-71, 1980.
- CROCKER, J. & BURNETT, D. - Granulocyte markers in histopathology: a review. *J. Pathol.*, **150**:77-88, 1986.
- DACIE, J.V. & LEWIS, S.M. - Basic haematological techniques. In: _____ - *Practical haematology*. 6.ed. Edinburgh, Churchill Livingstone, 1984a. p.22-49.
- DACIE, J.V. & LEWIS, S.M. - Collection of blood and haematological values in health. In: _____ - *Practical haematology*. 6.ed. Edinburgh, Churchill Livingstone, 1984b. p.1-13.
- DACIE, J.V.; LEWIS, S.M.; CATOVSKY, D. - Blood cell cytochemistry and supplementary techniques. In: Dacie, J.V. & Lewis, S.M. - *Practical haematology*. 6.ed. Edinburgh, Churchill Livingstone, 1984. p.84-116.
- DELACRÉTAZ, F.; SCHMIDT, P.M.; SCHIMIED, P.A.; SAUDAN, Y. - Leucémie aigu myélo-monocytaire avec fibrose médullaire collagène et lésions ostéocondensantes. *Ann. Pathol.*, **3**(3):241-3, 1983.
- DELACRÉTAZ, F.; SCHMIDT, P.M.; PIGUET, D.; BACHMANN, F.; COSTA, J. - Histopathology of myelodysplastic syndromes: the FAB classification (proposals) applied to bone marrow biopsy. *Am. J. Clin. Pathol.*, **87**(2):180-6, 1987.
- DHARMASENA, F.; WICKHAM, N.; MCHUGH, P.J.; CATOVSKY, D.; GALTON, D.A.G. - Osteolytic tumors in acute megakaryoblastic leukemia. *Cancer*, **58**:2273-7, 1986.
- DUHAMEL, G. - Les lésions hitologiques de la moelle osseuse à la période initiale de la leucémie aigu de l'adulte. Etude par biopsie de moelle. *Nouv. Rev. Fr. Hematol.*, **5**(5):769-71, 1965.

- FALINI, B.; MARTELLI, M.F.; TARALLO, F.; MOIR, D.J.; CORDELL, J.L.; GATTER, K.C.; LORETI, G.; STEIN, H.; MASON, D.Y. - Immunohistological analysis of human bone marrow trephine biopsies using monoclonal antibodies. **Br. J. Haematol.**, **56**:365-86, 1984.
- FELDMAN, E.J.; ARLIN, Z.A.; AHMED, T.; MITTELMAN, A.; ASCENSÃO, J.L. - Acute promyelocytic leukemia: a 5-year experience with new antileukemic agents and a new approach to preventing fatal hemorrhage. **Acta Haematol.**, **82**:117-21, 1989.
- FELLBAUM, C. & HANSMANN, M.L. - Immunohistochemical differential diagnosis of granulocytic sarcomas and malignant lymphomas on formalina-fixed material. **Virchows Archiv. A. Pathol. Anat.**, **416**:351-5, 1990.
- FLANDRIN, G.; DANIEL, M.T.; ALISTAIR, C. - Cytochemistry in the classification of leukemias. In: CATOVSKY, D. - **The leukemia cell**. 2.ed. Edinburgh, Churchill Livingstone, 1991. p.23-46.
- FLEISS, J.L. - Measuring nominal scale agreement among many raters. **Psychol. Bull.**, **76**(5):378-82, 1971.
- FLEISS, J.L. - The measurement of interrater agreement. In: _____ - **Statistical methods for rates and proportions**. 2. ed. New York, John Wiley & Sons, 1981. P.212-36.
- FOON, K.A. & TODD, R.F. - Immunologic classification of leukemia and lymphoma. **Blood**, **68**(1):1-31, 1986.
- FRISCH, B.; LEWIS, S.M.; BURKHARDT, R.; BARTL, R. - Acute leukaemias and myelodysplasias. In: _____ - **Biopsy pathology of bone and bone marrow**. London, Chapman and Hall, 1985. p.146-79.
- GALE, R.P. & FOON, K.A. - Acute myelogenous leukemia. In: Gale, R.P. - **Leukemia therapy**. 1.ed. Boston, Backwell Scientific Publications, 1986. p.99-145.
- GATTER, K.C.; HERYET, A.; BROWN, D.C.; MASON, D.Y. - Is it necessary to embed bone marrow biopsies in plastic for haematological diagnosis ? **Histopathology**, **11**: 1-7, 1987.
- GIRALT, M. & DIÁZ DE RADA, E. - La biópsia de la medula ósea en el diagnóstico de las leucemias agudas: indicaciones y límites. **Sangre**, **26**(5-C):982-91, 1981.
- GOASGUEN, J.E. & BENNETT, J.M. - Classification and morphologic features of the myelodysplastic syndromes. **Sem. Oncol.**, **19**(1):4-13, 1992.

- GREENBERG, B.R.; WOO, L.; VEOMETT, I.C.; PAYNE, C.M.; AHMANN, F.R. - Cytogenetics of bone marrow fibroblastic cells in idiopathic chronic myelofibrosis. **Br. J. Haematol.**, **66**:487-90, 1987.
- GREENBERGER, J.S.; CAMPOS-NETO, A.; PARKMAN, R.; MOLONEY, W.C.; KARPAS, A.; SCHLOSSMAN, S.F.; ROSENTHAL, D.S. - Immunologic detection of intracellular and cell-surface lysozima with human and experimental leukemic leukocytes. **Clin. Immunol. Immunopathol.**, **8**:318-34, 1977.
- GROOPMAN, J. & ELLMAN, L. - Acute promyelocytic leukemia. **Am. J. Hematol.**, **7**:395-408, 1979.
- GUNZ, F.W. & HOUGH, R.F. - Acute leukemia over the age of fifty: a study of its incidence and natural history. **Blood**, **11**:882-901, 1956.
- HANSLIP, J.I.; SWANSBURY, G.J.; MIN, T.; MATUTES, E.; MORILLA, R.; CATOVSKY, D. - The significance of trilineage myelodysplasia (TMDS) in acute myeloid Leukaemia (AML): a study of clinical features, immunophenotype and karyotype in 185 patients. In: **Congress of the International Society of Haematology**, 24 London, 1992. Abstracts. London, 1992. p.5. (Abstract, 18)
- HANSON, C.A.; GAJL-PECZALSKA, J.; PARKIN, J.L.; BRUNNING, R.D. - Immunophenotyping of acute myeloid leukemia using monoclonal antibodies and the alkaline phosphatase - antialkaline phosphatase technique. **Blood**, **70**(1):83-9, 1987.
- HARTSOCK, R.J.; SMITH, E.B.; PETTY, C.S. - Normal variations with aging of the amount of hematopoietic tissue in bone marrow from the anterior iliac crest. **Am. J. Clin. Pathol.**, **43**(4):326-31, 1965.
- HASSELBALCH, H. - Idiopathic myelofibrosis: a clinical study of 80 patients. **Am. J. Haematol.**, **34**:291-300, 1990.
- HENDERSON, E.S. - Acute leukemia: general considerations. In: Williams, W.J.; Beutler, E.; Erslev, A.J.; Lichtman, M.A. - **Hematology**. 4.ed. New York, McGraw-Hill, 1990. p.236-51.
- HERNÁNDEZ NIETO, L. & ROZMAN, C. - Indicaciones y método de la biopsia medular. In: _____ - **Biopsia medular en la clínica hematológica**. Barcelona, Salvat Editores, 1980a. p.01-12.
- HERNÁNDEZ NIETO, L. & ROZMAN, C. - Leucemia aguda. In: _____ - **Biopsia medular em la clinica hematológica**. Barcelona, Salvat Editores, 1980b. p.101-6.

- HERSH, E.M.; BODEY, G.P.; NIES, B.A.; FREIREICH, E.J. - Causes of death in acute leukemia. *J.A.M.A.*, **193**:99-103, 1965.
- HERSH, E.M.; WHITECAR, J.P.; McCREDIE, K.B.; BODEY, G.P.; FREIREICH, E.J. - Chemoterapy, immunocompetence, immunosupression and prognosis in acute leukemia. *New England J. Med.*, **285**:1211-6, 1971.
- HORNY, H.P.; CAMPBELL, M.; STEINKE, B.; KAISERLING, E. - Acute myeloid leukemia: immunohistologic findings in paraffin-embedded bone marrow biopsy specimens. *Hum. Pathol.*, **21**:648-55, 1990.
- HOWE, R.B.; BLOOMFIELD, C.D.; McKENA, R.W. - Hypocellular acute leukemia. *Am. J. Med.*, **72**:391-5, 1982.
- HRUBAN, R.H.; KUHAJDA, F.P.; MANN, R.B. - Acute myelofibrosis: immunohistochemical study of four cases and comparison with acute megakaryocytic leukemia. *Am. J. Clin. Pathol.*, **88**:578-88, 1987.
- HSU, S.M.; RAINE, L.; FANGER, H. - A comparative study of the peroxidase - antiperoxidase method and an avidin - biotin complex method for studying polypeptide hormones with radioimmunoassay antibodies. *Am.J.Clin.Pathol.*, **75** (5): 734-8, 1981a.
- HSU, S.M.; RAINE, L.; FANGER, H. - Use of avidin-biotin-peroxidase complex (ABC) in immunoperoxidase techniques: a comparison between ABC and unlabeled antibody (PAP) procedures. *J. Histochem. Cytochem.*, **29**(4):577-80, 1981b.
- HUANG, M.; LI, C.Y.; NICHOLS, W.L.; YOUNG, J.H.; KATZMANN, J.A. - Acute leukemia with megakaryocytic differentiation: a study of 12 cases identified immunocytochemically. *Blood*, **64**(2): 427-39, 1984.
- INNES JR, D.J.; MILLS, S.E.; WALKER, G.K. - Megakaryocytic leukemia: identification utilizing anti-factor VIII immunoperoxidase. *Am. J. Clin. Pathol.*, **77**:107-10, 1982.
- ISLAM, A.; CATOVSKY, D.; GOLDMAN, J.M.; GALTON, D.A.G. - Bone marrow biopsy changes in acute myeloid leukaemia: observations before chemotherapy. *Histopathology*, **9**:939-57, 1985.
- ISLAM, A.; FRISCH, B.; HENDERSON, E.S. - Plastic embedded core biopsy: a complementary approach to bone marrow aspiration for diagnosing acute myeloid leukaemia. *J. Clin. Pathol.*, **42**:300-6, 1989.
- JAMSHIDI, K. & SWAIM, W.R. - Bone marrow biopsy with unaltered architecture: a new biopsy device. *J. Lab. Clin. Med.*, **77**(2):335-42, 1971.

- JANDL, J.H. - Acute myelogenous leukemia. In: _____ - **Blood: textbook of hematology.** Boston, Little, Brown and Company, 1987. p.629-70.
- JINNAI, I.; TOMONAGA, M.; KURIYAMA, K.; MATSUO, T.; NONAKA, H.; AMENOMORI, T.; YOSHIDA, Y.; KUSANO, M.; TAGAWA, M.; ICHIMARU, M. - Dysmegakaryocytopoiesis in acute leukaemias: its predominance in myelomonocytic (M4) leukaemia and implication for poor response to chemotherapy. **Br. J. Haematol.**, **66**:467-72, 1987.
- JUNQUEIRA, L.C. & CARNEIRO, J. - Tecidos conjuntivos. In: _____ - **Histologia básica.** 6.ed. Rio de Janeiro, Ed. Guanabara, 1985. p.65-73.
- KANSAL, V.; OMURA, G.A.; SOONG, S.J. - Prognosis in adult acute myelogenous leukemia related to performance status and other factors. **Cancer**, **38**:329-34, 1976.
- KAPLAN, D.R.; CHAO, F.C.; STILES, C.D.; ANTONIADES, H.N.; SCHER, C.D. - Platelet alpha granules contain a growth factor for fibroblasts. **Blood**, **53**(6):1043-52, 1979.
- KARLE, H.; HANSEN, N.E.; KILLMANN, S.A. - Intracellular lysozyme in mature neutrophils and blast cells in acute leukemia. **Blood**, **44**(2):247-55, 1974.
- KAWAGUCHI, M.; NEHASHI, Y.; AIZAWA, S.; TOYAMA, K. - Comparative study of immunocytochemical staining versus giemsa stain for detecting dysmegakaryopoiesis in myelodysplastic syndromes (MDS). **Eur. J. Haematol.**, **44**:89-93, 1990.
- KIRALY, J.F. & WHEBY, M.S. - Bone marrow necrosis. **Am. J. Med.**, **60**:361-8, 1976.
- KOEFLER, H.P. - Syndromes of acute nonlymphocytic leukemia. **Ann. Intern. Med.**, **107**:748-58, 1987.
- KRAUSE, J.R. - The erytroid series. In: _____ - **Bone marrow biopsy.** New York, Churchill Livingstone, 1981a. p.33-47.
- KRAUSE, J.R. - Myeloproliferative disorders. In: _____ - **Bone marrow biopsy.** New York, Churchill Livingstone, 1981b. p.85-95.
- KRAUSE, J.R. - An appraisal of the value of the bone marrow biopsy in the assessment of proliferative lesions of the bone marrow. **Histopathology**, **7**(5):627-44, 1983.
- KUNDEL, D.W.; BRECHER, G.; BODEY, G.P.; BRITTIN, G.M. - Reticulin fibrosis and bone infarction in acute leukemia: implications for prognosis. **Blood**, **23**(4):526-44, 1964.

- KUREC, A.S.; CRUZ, V.E.; BARRETT, D.; MASON, D.Y.; DAVEY, F.R. - Immunophenotyping of acute leukemias using paraffin-embedded tissue sections. *Am. J. Clin. Pathol.*, **93**:502-9, 1990.
- LEONI, F.; CIOLLI, S.; PATRIARCHI, S.; MORFINI, M.; ROSSI FERRINI, P. - Etoposide in remission induction of adult acute myeloid leukemia. *Acta Haematol.*, **83**:82-5, 1990.
- LICHTMAN, M.A. & HENDERSON, E.S. - Acute myelogenous leukemia. In: Williams, W.J.; Beutler, E.; Erslev, A.J.; Lichtman, M.A. - *Hematology*. 4.ed. New York, McGraw-Hill, 1990. p.251-72.
- LO COCCO, F.; AVVISATI, G.; DIVÉRIO, D.; PETTI, M.C.; ALCALAY, M.; PANDOLFI, P.P.; ZANGRILLI, D.; BIONDI, A.; RAMBALDI, A.; MOLETI, M.L.; MANDELLI, F.; PELLICCI, P.G. - Molecular evaluation of response to all-trans-retinoic acid therapy in patients with acute promyelocytic leukemia. *Blood*, **77**(8):1657-9, 1991.
- LORAND-METZE, I. - Notícias do Simpósio Internacional sobre fatores prognósticos e tratamento das leucemias agudas, Münster, RFA - Fevereiro 1986. *Boletim*, **VIII**:72-4, 1986.
- LORAND-METZE, I.; VASSALLO, J.; AOKI, R.Y.; SOUZA, C.A. - Acute megacaryoblastic leukemia: importance of bone marrow biopsy in diagnosis. *Leukemia and Lymphoma*, **4**:75-9, 1991.
- LUNA, L.G. - Methods for carbohydrates and mucoproteins. In: _____ - *Manual of histologic staining methods of the Armed Forces Institute of Pathology*. 3.ed. New York, McGraw-Hill, 1968a. p.153-73.
- LUNA, L.G. - Methods for connective tissue. In: _____ - *Manual of histologic staining methods of the Armed Forces Institute of Pathology*. 3. ed. New York, McGraw-Hill, 1968b. p.72-99.
- LUNA, L.G. - Methods for hematologic and nuclear elements. In: _____ - *Manual of histologic staining methods of the Armed Forces Institute of Pathology*. 3. ed. New York, McGraw-Hill, 1968c. p.119-39.
- LUNA, L.G. - Methods for pigments and minerals. In: _____ - *Manual of histologic staining methods of the Armed Forces Institute of Pathology*. 3. ed. New York, McGraw-Hill, 1968d. p.174-88.
- LUNA, L.G. - Routine staining procedures. In: _____ - *Manual of histologic staining methods of the Armed Forces Institute of Pathology*. 3. ed. New York, McGraw-Hill, 1968e. p.32-46.

- MANOHARAN, A.; HORSLEY, R.; PITNEY, W.R. - The reticulin content of bone marrow in acute leukaemia in adults. **Br. J. Haematol.**, **43**:185-90, 1979.
- MANOHARAM, A. & ISLAM, A. - Acute megakaryoblastic leukaemia or acute myelofibrosis? **Br. J. Haematol.**, **43**:157, 1979. [Letter]
- MASON, D.Y. - Intracellular lysozyme and lactoferrin in myeloproliferative disorders. **J. Clin. Pathol.**, **30**:541-6, 1977.
- MASTRIANNI, D.M.; TUNG, N.M.; TENEN, D.G. - Acute myelogenous leukemia: current treatment and future directions. **Am.J.Med.**, **92**:286-95, 1992.
- MEHTA, A.B.; BAUGHAN, A.S.J.; CATOVSKY, D.; GOLDMAN, J.M.; JOHNSON, S.A.; GALTON, D.A.G. - Reversal of marrow fibrosis in acute megakaryoblastic leukaemia after remission-induction and consolidation chemotherapy followed by bone marrow transplantation. **Br. J. Haematol.**, **53**:445-9, 1983.
- MEHTA, K.; PAWEL, B.R.; GADOL, C. - Bone marrow necrosis in leukemic-phase follicular lymphoma. **Arch. Pathol. Lab. Med.**, **115**:89-92, 1991.
- MELO, J.V. - **Biópsia de medula óssea nas leucoses agudas: estudo comparativo com o aspirado de medula óssea.** Rio de Janeiro, 1977 [Tese - Mestrado - Pontifícia Universidade Católica do Rio de Janeiro].
- MERTELSMANN, R.; THALER, H.T.; TO, L.; GEE, T.S.; MCKENZIE, S.; SCHAUER, P.; FRIEDMAN, A.; ARLIN, Z.; CIRRINCIONE, C.; CLARKSON, B. - Morphological classification, response to therapy, and survival in 263 adult patients with acute nonlymphoblastic leukemia. **Blood**, **56**(5):773-81, 1980.
- MILLER, K.B. - Clinical manifestations of acute nonlymphocytic leukemia. In: Hoffman, R.; Benz, E.J.; Shattil, S.J.; Furie, B.; Cohen, H.J., ed. - **Hematology: basic principles and practice.** New York, Churchill Livingstone, 1991. p.715-31.
- MUSTO, P.; LA SALA, A.; CIAVARELA, G.P.; CAROTENUTO, M. - Again about bone marrow necrosis: particular diagnostic aspects. **Hematol. Pathol.**, **3**(4):185-7, 1989. [Letter]
- NEIMAN, R.S.; BARCOS, M.; BERARD, C.; BONNER, H.; MANN, R.; RYDELL, R.E.; BENNETT, J.M. - Granulocytic sarcoma: a clinicopathologic study of 61 biopsied cases. **Cancer**, **48**:1426-37, 1981.
- NIES, B.A.; KUNDEL, D.W.; THOMAS, L.B.; FREIREICH, E.J. - Leukopenia, bone pain, and bone necrosis in patients with acute leukemia. **Ann. Intern. Med.**, **62**:698-705, 1965.

- OLIVEIRA, H.P. - As leucemias agudas na infância e no adulto. In: _____ - **Hematologia Clínica**. 3.ed. Rio de Janeiro, Livraria Atheneu, 1988. p.277-313.
- PALOMERA, L.; GARCIA DIEZ, I.; WOESSNER, S.; VELASCO, F.; TORRES, A. - Leucemia megacarioblástica (mielofibrosis aguda): remisión completa de un caso con arabinósido de citosina a dosis bajas. **Sangre**, 33(3):232-7, 1988.
- PARDO MINDÁN, F.J.; VÁSQUEZ, J.J.; IDOATE, M.; ANTÓN, L.; ALIAGA, L.. In: Mindan, F.J. - **Anatomia Patológica General**. Barcelona Ediciones Doyma, 1991. p.309-69.
- PEEL, R. & KRAUSE, J.R. - Bone marrow cellularity and stromal reactions. In: Krause, J.R. - **Bone marrow biopsy**. New York, Churchill Livingstone, 1981. p.11-32.
- PENNAFORTE, J.L.; DUFOUR, M.; ÉTIENNE, J.C.; SCHVARTZ, H.; CAULET, T. - Problmes diagnostiques des nécroses médullaires. **Arch. Anat. Cytol. Path.**, 34(2):111-6, 1986.
- PETERSON, B.A. & LEVINE, E.G. - Uncommon subtypes of acute nonlymphocytic leukemia: clinical features and management of FAB M5, M6 and M7. **Semin. Oncol.**, 14(4):425-34, 1987.
- PREISLER, H.D.; PRIORE, R.; AZARNIA, N.; BARCOS, M.; RAZA, A.; RAKOWSKI, I.; VOGLER, R.; WINTON, E.L.; BROWMAN, G.; GOLDBERG, J.; GOTTLIEB, A.J.; GRUNWALD, H.; RAI, K.; MILLER, K.; BRENNAN, J.; CHERVENICK, P.; JOYCE, R.; TRICOT, G. - Prediction of response of patients with acute nonlymphocytic leukaemia to remission induction therapy: use of clinical measurements. **Br. J. Haematol.**, 63:625-36, 1986.
- PUI, C.H.; WILLIAMS, D.L.; SCARBOROUGH, V.; JACKSON, C.W.; PRICE, R.; MURPHY, S. - Acute megakaryoblastic leukaemia associated with intrinsic platelet dysfunction and constitutional ring 21 chromossome in a young boy. **Br. J. Haematol.**, 50:191-200, 1982.
- PUI, C.H.; STASS, S.; GREEN, A. - Bone marrow necrosis in children with malignant disease. **Cancer**, 56:1522-5, 1985.
- PULFORD, K.A.F.; RIGNEY, E.M.; MICKLEM, K.J.; JONES, M.; STROSS, W.P.; GATTER, K.C.; MASON, D.Y. - KP1: a new monoclonal antibody that detects a monocyte/macrophage associated antigen in routinely processed tissue sections. **J. Clin. Pathol.**, 42:414-21, 1989.

- RUIZ-ARGÜELLES, G.J.; MÁRIN-LOPEZ, A.; LOBATO-MENDIZÁBAL, E.; RUIZ-ARGÜELLES, A.; NICHOLS, W.L.; KATZMAN, J.A. - Acute megacaryoblastic leukaemia: a prospective study of its identification and treatment. **Br. J. Haematol.**, **62**:55-63, 1986.
- RUIZ-ARGÜELLES, G.J. & SAN MIGUEL, J.F. - Leucemias megacarioblásticas. **Sangre**, **34**:350-4, 1989.
- SAAD, S.T.O.; VASSALLO, J.; ARRUDA, V.R.; METZE, I.L. - The role of bone marrow study in diagnosis and prognosis of myelodysplastic syndrome. **Pathologica**. [in press]
- SAN MIGUEL, J.F.; GONZALEZ, M.; CAIZO, M.C.; OJEDA, E.; ARFAO, A.; CABALLERO, M.D.; MORO, M.J.; FISAC, P.; LOPES BORRASCA, A. - Leukemias with megakaryoblastic involvement: clinical, hematologic and immunologic characteristics. **Blood**, **72**(2):402-7, 1988.
- SANDLER, D.P. - Epidemiology of acute myelogenous leukemia. **Semin. Oncol.**, **14**(4):359-64, 1987.
- SANERKIN, N.G. - Stromal changes in leukaemic and related bone marrow proliferations. **J. Clin. Pathol.**, **17**:541-7, 1964.
- SIEGEL, S. - The case of two independent samples. In: **Nonparametric statistics**. New York, McGraw-Hill Book Company, 1956. p. 95-158.
- SOUZA, C.A.; SAAD, S.O.; ANNICHINO, J.M.; BARJAS, M.L. - Biópsia de medula óssea como método prognóstico na leucemia mielóide aguda. **Boletim**, **VIII**(138):53-7, 1986.
- STONE, R.M. & MAYER, R.J. - The unique aspects of acute promyelocytic leukemia. **J. Clin. Oncol.**, **8**:1913-21, 1990.
- SUDA, T.; ONAI, T.; MAEKAWA, T. - Studies on abnormal polymorphonuclear neutrophils in acute myelogenous leukemia: clinical significance and changes after chemotherapy. **Am. J. Haematol.**, **15**:45-56, 1983.
- SWANSON, P.E. - Foundations of immunohistochemistry: a practical review. **Am. J. Clin. Pathol.**, **90**:333-9, 1988.
- SWIRSKY, D.M.; BASTOS, M.; PARISH, S.E.; REES, J.K.H.; HAYHOE, F.G.J. - Features affecting outcome during leukaemia in 619 adult patients. **Br. J. Haematol.**, **64**:435-53, 1986.
- TALMANN, M.S.; KWAAN, H.C. - Reassessing the hemostatic disorders associated with acute promyelocytic leukemia. **Blood**, **79**(3):543-53, 1992.

- TAYLOR, C.R. - Other "hematopoietic cell" markers. In: _____ - **Immunomicroscopy: a diagnostic tool for the surgical pathologist**. Philadelphia, W.B. Saunders Company, 1986a. p.142-62.
- TAYLOR, C.R. - Principles of immunomicroscopy. In: _____ - **Immunomicroscopy: a diagnostic tool for the surgical pathologist**. Philadelphia, W.B. Saunders Company, 1986b. p.1-22.
- TRICOT, G.; DE WOLF-PEETERS, C.; HENDRICKX, B.; VERWILGHEN, R.L. - Bone marrow histology in myelodysplastic syndromes: histological findings in myelodysplastic syndromes and comparison with bone marrow smears. **Br. J. Haematol.**, **57**:423-30, 1984.
- VAN DEN BERGHE, H. (org.) - Morphologic, immunologic and cytogenetic (MIC) working classification of the acute myeloid leukaemias. In: Second MIC Cooperative Study Group, Belgium, 1986. **Br. J. Haematol.**, **68**:487-94, 1988.
- VAN DER VALK, P.; MULLINK, H.; HUIJGENS, P.C.; TADEMA, T.M.; VOS, W.; MEIJER, C.J.L.M. - Immunohistochemistry in bone marrow diagnosis: value of a panel of monoclonal antibodies on routinely processed bone marrow biopsies. **Am. J. Surg. Pathol.**, **13**(2):97-106, 1989.
- VAN SLYCK, F.J.; WEISS, L.; DULLY, M. - Chromosomal evidence for the secondary role of fibroblastic proliferation in acute myelofibrosis. **Blood**, **36**(6):729-35, 1970.
- VERAS, R.P. - Brazil is getting older: demographic changes and epidemiological challenges. **Rev.Saúde Públ., São Paulo**, **25**(6): 476-88, 1991.
- VINCIC, L.; WESTON, S.; RIDDELL, R.H. - Bone core biopsies: plastic or paraffin ? **Am. J. Surg. Pathol.**, **13**(4): 329-34, 1989.
- VOGLER, W.R.; WINTON, E.F.; GORDON, D.S.; RONEY, M.R.; GO, B.; MEYER, L. - A randomized comparison of postremission therapy in acute myelogenous leukemia: a Southeastern Cancer Study Group trial. **Blood**, **63**(5):1039-45, 1984.
- WAHLIN, A.; HÖRNSTEN, P.; JONSSON, H. - Remission rate and survival in acute myeloid leukemia: impact of selection and chemotherapy. **Eur. J. Haematol.**, **46**:240-7, 1991.
- WARNKE, R.A.; PULFORD, K.A.F.; PALLESEN, G.; RALFKIAER, E.; BROWN, D.C.; GATTER, K.C.; MASON, D.Y. - Diagnosis of myelomonocytic and macrophage neoplasms in routinely processed tissue biopsies with monoclonal antibody KP1. **Am. J. Pathol.**, **135**(6):1089-95, 1989.

- WARRELL, R.P.; FRANKEL, S.R.; MILLER, W.H.; SCHEINBERG, D.A.; ITRI, L.M.; HITTELMAN, W.N.; VYAS, R.; ANDREEFF, M.; TAFURI, A.; JAKUBOWSKY, A.; GABRILOVE, J., GORDON, M.S.; DMITROVSKY, E. - Differentiation therapy of acute promyelocytic leukemia with tretinoin (all-trans-retinoic acid). *New England J. Med.*,324(20):1385-93, 1991.
- WILLIAMS, W.J.; NELSON, D.A. - Examination of the marrow. In: Williams, W.J.; Beutler, E.; Erslev, A.J.; Lichtman, M.A. - *Hematology*. 4.ed. New York, McGraw-Hill, 1990. p.24-31.
- WINTROBE, M.M. - Leukemia. In: _____ - *Clinical Hematology*. 6.ed. Philadelphia, Lea & Febiger, 1967. p.982-1098.
- WOODCOCK, B.E.; COOPER, P.C.; BROWN, P.R.; PICKERING, C.; WINFIELD, D.A.; PRESTON, F.E. - The platelet defect in acute myeloid leukaemia. *J. Clin. Pathol.*, 37:1339-42, 1984.
- ZITTOUN, R.; DIÉBOLD, J.; GORIN, N.C. - Leucémies aigus avec myélofibrose. *Nouv. Rev. Fr. Hematol.*, 12(2):229-40, 1972.

ANEXOS

Características morfológicas e Citoquímicas da LMA - Classificação FAB

Tipo de Leucemia	Morfologia	Citoquímica
M1	Blastos > 90% das células não eritroides	SB, Px (+) em > 3% blastos
M2	Blastos > 30% das células não eritroides maturação > 10%	SB, Px (+) em > 3% blastos
M3	Predomínio promielocitos	SB, Px (+) na maioria das células
M4	Blastos > 30% das células não eritroides componente monocitário > 20% e < 80% das células não eritroides	SB, Px (+) nos mieloblastos EI (+) em células monocitárias
M5	Componente monocitário > 80% das células não eritroides	
M5.a	Predomínio monoblastos	EI (+) em > 80% blastos
M5.b	Predomínio promonocitos	
M6	Eritroblastos > 50% do total de células mieloblastos > 30% das células não eritroides	PAS (+) ou (-) eritroblastos SB, Px (+) > 5% mieloblastos
M7	Megacarioblastos > 30% das células não eritroides	Peroxidase plaquetária (+) a microscopia eletrônica
SB	- Sudan Black	Px - Peroxidase
PAS	- Acido Periodico Schiff	EI - Esterase Inespecifica
(+) - Positivo		(-) - Negativo

QUADRO I - CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DOS 68 PORTADORES DE LMA ESTUDADOS

N.	I	ID	S	D	SINTOMAS	ACHADOS DO EXAME FISICO
1	RTS	58	F	30	FRAQUEZA E SANGRAMENTO	A/D
2	LSM	22	F	A/D	A/D	A/D
3	BFS	32	M	60	FRAQUEZA E FEBRE	PALIDEZ, HEPATOMEGALIA E ESPLENOMEGALIA
4	AC	37	M	540	FRAQUEZA	PALIDEZ, HEPATOMEGALIA E ESPLENOMEGALIA
5	LG	44	M	60	FRAQUEZA, FEBRE	PALIDEZ
6	BB	76	M	120	FRAQUEZA E FEBRE	A/D
7	CPS	31	M	90	FEBRE	PALIDEZ
8	MAGA	29	F	90	FRAQUEZA E SANGRAMENTO	ESPLENOMEGALIA
9	SBP	60	F	30	FEBRE	PALIDEZ, HEPATOMEGALIA E ESPLENOMEGALIA
10	JMS	71	M	180	FRAQUEZA E SANGRAMENTO	PALIDEZ E PURPURA
11	TAB	35	F	15	FRAQUEZA, FEBRE E SANGRAMENTO	A/D
12	ALC	53	F	15	FEBRE	FEBRE
13	MDES	74	F	60	FRAQUEZA E FEBRE	PALIDEZ, HEPATOMEGALIA E ESPLENOMEGALIA
14	LFL	79	F	180	FRAQUEZA, FEBRE E SANGRAMENTO	PALIDEZ, FEBRE E PURPURA
15	AD	67	M	60	FRAQUEZA	PALIDEZ
16	MPB	52	F	30	FRAQUEZA, FEBRE E SANGRAMENTO	PALIDEZ E PURPURA
17	FHG	83	M	15	FRAQUEZA	PALIDEZ
18	GAP	39	M	A/D	A/D	A/D
19	ESP	24	M	15	FRAQUEZA, FEBRE E SANGRAMENTO	PALIDEZ, FEBRE E PURPURA
20	MHB	51	M	15	FRAQUEZA E FEBRE	PALIDEZ E FEBRE
21	AQSS	34	F	A/D	A/D	A/D
22	LAL	47	M	30	FRAQUEZA E FEBRE	PALIDEZ, HEPATOMEGALIA E ESPLENOMEGALIA
23	ICO	50	M	A/D	ASSINTOMATICO	NORMAL
24	EPR	35	F	60	FRAQUEZA, FEBRE E SANGRAMENTO	PALIDEZ
25	ACH	29	M	15	FEBRE E SANGRAMENTO	FEBRE E PURPURA
26	AFS	65	F	60	FRAQUEZA E FEBRE	PALIDEZ E FEBRE
27	JRS	31	M	120	FRAQUEZA, FEBRE E SANGRAMENTO	PALIDEZ, FEBRE E LINFONOMEALIA
28	NBS	50	M	A/D	A/D	A/D
29	MG	20	M	30	FRAQUEZA	PALIDEZ
30	DRS	56	F	15	FRAQUEZA, FEBRE E SANGRAMENTO	PALIDEZ, FEBRE E PURPURA
31	JLCR	17	M	60	FRAQUEZA, FEBRE E SANGRAMENTO	PALIDEZ E PURPURA
32	DSL	23	F	120	FRAQUEZA, FEBRE E SANGRAMENTO	PALIDEZ, FEBRE E LINFONOMEALIA
33	YSM	18	M	45	FRAQUEZA, FEBRE E SANGRAMENTO	PALIDEZ, FEBRE E LINFONOMEALIA
34	NRAS	17	M	A/D	A/D	A/D
35	OMF	43	F	90	FRAQUEZA E FEBRE	PALIDEZ, FEBRE E HEPATOMEGALIA

QUADRO I - (Continuação)

N.	I	ID	S	D	SINTOMAS	ACHADOS DO EXAME FISICO
36	PKA	35	M	90	FRAQUEZA, FEBRE E SANGRAMENTO	A/D
37	VJR	35	M	60	FEBRE E SANGRAMENTO	PALIDEZ E LINFONOMEALIA
38	DJL	60	F	270	FRAQUEZA E SANGRAMENTO	PALIDEZ E PURPURA
39	MHSB	33	F	30	FRAQUEZA	PALIDEZ
40	EAL	30	M	A/D	A/D	A/D
41	LR	50	M	30	FRAQUEZA	PALIDEZ
42	GRT	33	F	15	FRAQUEZA, FEBRE E SANGRAMENTO	PALIDEZ, HEPATOMEALIA, ESPLENOMEALIA, PURPURA E LINFONOMEALIA
43	JCI	14	M	30	FRAQUEZA	FEBRE, HEPATOMEALIA E ESPLENOMEALIA
44	CAM	31	M	30	FRAQUEZA, FEBRE	ESPLENOMEALIA
45	MBR	A/D	F	A/D	A/D	A/D
46	GTT	57	F	30	FRAQUEZA, FEBRE E SANGRAMENTO	PALIDEZ, HEPATOMEALIA, ESPLENOMEALIA, PURPURA E LINFONOMEALIA
47	PB	16	F	30	FRAQUEZA E SANGRAMENTO	PALIDEZ, FEBRE E PURPURA
48	MIBB	44	F	90	FRAQUEZA E FEBRE	PALIDEZ
49	ASV	40	F	60	FRAQUEZA	PALIDEZ, HEPATOMEALIA E ESPLENOMEALIA
50	JCF	61	M	120	FRAQUEZA, FEBRE E SANGRAMENTO	PALIDEZ, FEBRE, PURPURA E LINFONOMEALIA
51	BLG	41	M	90	FRAQUEZA E FEBRE	ESPLENOMEALIA
52	AAB	39	M	30	FRAQUEZA, FEBRE E SANGRAMENTO	PALIDEZ, FEBRE, HEPATOMEALIA, ESPLENOMEALIA E PURPURA
53	NV	70	M	360	FRAQUEZA E FEBRE	PALIDEZ E HEPATOMEALIA
54	BPG	54	F	60	FRAQUEZA E FEBRE	PALIDEZ E FEBRE
55	METS	68	F	A/D	A/D	A/D
56	JBS	70	M	3	DDR MIE	PALIDEZ
57	TF	25	M	60	FRAQUEZA	PALIDEZ, FEBRE E PURPURA
58	CJM	63	M	180	FRAQUEZA E FEBRE	PALIDEZ E ESPLENOMEALIA
59	MAYB	34	F	30	FRAQUEZA, FEBRE E SANGRAMENTO	PALIDEZ, FEBRE E PURPURA
60	NR	21	M	60	FRAQUEZA, FEBRE E SANGRAMENTO	PALIDEZ, FEBRE, PURPURA E LINFONOMEALIA
61	CA	31	M	30	FRAQUEZA, FEBRE E SANGRAMENTO	PALIDEZ, FEBRE, HEPATOMEALIA, ESPLENOMEALIA, PURPURA E LINFONOMEALIA
62	LHG	60	M	120	FRAQUEZA	PALIDEZ
63	MGR	70	M	30	FRAQUEZA	PALIDEZ, HEPATOMEALIA E ESPLENOMEALIA
64	VHS	54	F	A/D	A/D	A/D
65	RGP	20	M	30	FRAQUEZA, FEBRE E SANGRAMENTO	PALIDEZ, FEBRE E PURPURA
66	MRA	34	F	7	FEBRE E SANGRAMENTO	PALIDEZ
67	OSJ	18	M	30	FRAQUEZA E SANGRAMENTO	PALIDEZ
68	LFM	50	M	120	FRAQUEZA, FEBRE E SANGRAMENTO	PALIDEZ

N. - NUMERO DO CASO
D - DURACAO EM DIAS

I - INICIAL DOS NOMES
M - MASCULINO

ID - IDADE
F - FEMINO

S - SEXO
A/D - AUSENCIA DE DADOS

QUADRO II - DADOS HEMATIMÉTRICOS EM 68 PORTADORES DE LMA ESTUDADOS

No	SERIE VERMELHA	S E R I E B R A N C A				SERIE PLAQUETARIA
	HEMOGLOBINA (g/dL)	No. G.B. ($\times 10^9/L$)	BLASTOS (%)	SERIE GRANULOCITICA		No. DE PLAQUETAS ($\times 10^9/L$)
				%	V.A. ($\times 10^9/L$)	
1	11,0 *	2,6	81	A/D	A/D	10
2	A/D	A/D	A/D	A/D	A/D	A/D
3	5,0	12,6	81	A/D	A/D	3
4	11,9 *	6,4	26	48	3,0	120
5	6,5	1,2	0	34	0,4	45
6	5,7	0,7	6	10	0,1	A/D
7	8,3	2,8	0	35	0,9	16
8	11,5 *	3,8	25	34	1,6	2
9	9,0	25,6	67	4	1,0	20
10	9,0 *	13,9	20	61	0,5	93
11	7,2	74,0	92	6	4,4	128
12	8,5	18,1	72	9	1,6	128
13	4,9	5,1	10	35	1,8	18
14	9,7	3,4	0	36	1,2	A/D
15	10,3	8,3	4	85	7,0	32
16	A/D	90,0	90	A/D	A/D	A/D
17	5,2	2,5	0	47	1,2	A/D
18	8,0	0,5	A/D	A/D	A/D	118
19	5,7	10,2	83	3	0,3	3
20	5,9	700,0	81	1	7,0	A/D
21	A/D	A/D	A/D	A/D	A/D	A/D
22	7,6	22,0	93	1	0,2	12
23	13,0	16,1	30	50	8,0	128
24	7,5	12,4	66	4	0,5	68
25	12,2	140,0	88	8	11,2	10
26	6,2	2,6	38	26	0,7	147
27	7,0	19,2	57	8	1,5	3
28	A/D	A/D	A/D	A/D	A/D	A/D
29	5,0 *	1,8	0	28	0,5	A/D
30	4,7	51,8	85	6	3,1	A/D
31	9,0 *	4,6	54	6	0,3	52
32	6,5	165,0	97	1	1,7	A/D
33	5,7	89,6	82	0	7,2	A/D
34	A/D	A/D	A/D	A/D	A/D	A/D
35	8,9	23,8	97	0	0,0	20
36	8,4	191,0	68	28	53,5	13

QUADRO III-CARACTERÍSTICAS MORFOLÓGICAS OBSERVADAS POR MEIO DA ANÁLISE
CITOLÓGICA DA MEDULA ÓSSEA, EM 68 PORTADORES DE LMA ESTUDADOS

No.	CELUL.		S. VERMELHA		S E R I E B R A N C A					S. MEGAC.		CITOQUÍMICA				CLASSIFICAÇÃO F. A. B.
	GLOBAL	CELUL	DIS	CELUL	BL(%)	DIS	LINF	PL	Eos	CELUL	DIS	SB	PX	E	PAS	
1	▲	▼	A	▲	90	A	▼	NO	▼	▼	A	NR	PO	NR	N	M-1
2	▲	▼	P	▲	66	P	NO	NO	NO	▼	P	PO	NR	N	PO	M-2 SMDT
3	MI	MI	MI	MI	MI	MI	MI	MI	MI	MI	MI	MI	MI	MI	MI	MI
4	NO	NO	A	▲	47	A	NO	NO	NO	▼	A	NR	N	NR	NR	M-2
5	MI	MI	MI	MI	MI	MI	MI	MI	MI	MI	MI	MI	MI	MI	MI	MI
6	▲	NO	P	▲	88	A	NO	NO	NO	▼	A	N	N	PO	N	M-5-A
7	▲	▲	P	▲	50	P	▼	NO	NO	▲	P	NR	PO	NR	NR	M-6 SMDT
8	MI	MI	MI	MI	MI	MI	MI	MI	MI	MI	MI	MI	MI	MI	MI	MI
9	MI	MI	MI	MI	MI	MI	MI	MI	MI	MI	MI	MI	MI	MI	MI	MI
10	▲	NO	P	▲	52	P	▼	NO	NO	NO	P	NR	N	NR	PO	NC SMDT
11	▲	▼	A	▲	92	A	▼	NO	▼	▼	P	PO	N	N	N	M-1
12	NO	▼	A	▲	90	A	NO	NO	NO	▼	A	PO	NR	NR	N	M-1
13	▲	▲	P	▲	62	P	NO	NO	▼	NO	P	NR	NR	NR	NR	M-6 SMDT
14	NO	NO	A	▲	60	A	NO	NO	NO	▼	A	NR	NR	NR	N	M-2
15	MI	MI	MI	MI	MI	MI	MI	MI	MI	MI	MI	MI	MI	MI	MI	MI
16	▲	▼	A	▲	99	A	▼	NO	▼	▼	A	PO	NR	NR	PO	M-1
17	▼	▼	A	▲	99	A	▼	NO	▼	▼	A	N	N	NR	N	M-1
18	▲	▼	A	▲	83	A	NO	▲	▼	NO	P	NR	NR	NR	NR	NC
19	▲	NO	A	▲	60	A	▼	NO	▼	▼	P	PO	NR	NR	PO	M-2
20	▲	▼	A	▲	90	A	NO	NO	▼	▼	P	PO	NR	NR	N	M-1
21	▲	▼	A	▲	99	A	▼	NO	▼	▼	A	PO	NR	NR	PO	M-1
22	▲	▼	A	▲	85	P	NO	NO	▼	NO	P	PO	NR	N	PO	M-2
23	▲	▼	A	▲	75	A	NO	NO	NO	▼	P	PO	NR	NR	N	M-2
24	NO	▼	A	▲	68	A	NO	▲	▲	▼	P	PO	NR	NR	N	M-2
25	▲	▼	A	▲	78	A	NO	NO	▼	▼	A	PO	NR	PO	PO	M-4
26	NO	NO	A	▲	72	A	▼	NO	▼	▼	A	PO	NR	N	PO	M-2
27	▲	▼	A	▲	45	P	NO	▲	▼	▼	A	PO	NR	N	N	M-2
28	▼	▼	A	▲	98	A	▼	NO	▼	▼	A	PO	NR	N	N	M-1
29	▲	▲	P	▲	50	P	NO	NO	▼	▼	P	PO	NR	N	N	M-6 SMDT
30	▲	▼	A	▲	90	A	▼	NO	▼	▼	A	PO	NR	NR	NR	M-1
31	▲	▼	A	▲	80	A	▼	NO	NO	▼	A	PO	PO	N	PO	M-2
32	▲	▼	A	▲	90	A	NO	▲	NO	▼	A	PO	NR	N	PO	M-1
33	▲	▼	A	▲	95	A	▼	NO	▼	▼	A	N	NR	PO	PO	M-5-A
34	▲	▼	A	▲	96	A	▼	NO	▼	▼	A	PO	NR	N	PO	M-1
35	▲	▼	A	▲	90	A	NO	NO	▼	▼	A	PO	NR	N	PO	M-1
36	▲	NO	P	▲	57	P	NO	NO	NO	▼	A	PO	NR	N	PO	M-2
37	▲	NO	P	▲	94	A	▼	NO	NO	▼	P	PO	NR	N	N	M-1

QUADRO III - (Continuação)

No.	CELUL.	S. VERMELHA		S E R I E B R A N C A					S. MEGAC.		CITOQUIMICA				CLASSIFICACAO	
	GLOBAL	CELUL	DIS	CELUL	BL(%)	DIS	LINF	PL	Eos	CELUL	DIS	SB	PX	E	PAS	F. A. B.
38	▲	▼	A	▲	31	P	NO	NO	NO	▼	A	PO	NR	N	N	M-2
39	▲	▲	P	▲	36	P	▼	NO	NO	NO	P	PO	NR	N	N	M-6 SMDT
40	▲	▼	A	▲	97	A	▼	NO	▼	▼	A	PO	NR	N	PO	M-3
41	▲	NO	P	▲	63	A	▼	NO	▼	▼	A	PO	NR	N	N	M-2
42	▲	▼	A	▲	72	A	▼	▲	▲	▼	A	PO	NR	PO	PO	M-4 Eo
43	▲	▼	A	▲	67	A	▼	▲	▲	▼	A	PO	NR	N	PO	M-2
44	▲	NO	A	▲	65	A	NO	NO	▼	▼	A	PO	NR	N	PO	M-2
45	▲	▼	A	▲	96	A	NO	NO	▼	▼	P	PO	NR	PO	PO	M-5-A
46	▲	▼	A	▲	97	A	▼	NO	NO	▼	A	N	PO	PO	N	M-5-A
47	▼	▼	A	▲	95	A	▼	NO	▼	▼	A	PO	PO	N	PO	M-3
48	▲	▼	A	▲	90	A	NO	NO	NO	▼	P	PO	NR	N	N	M-1
49	NO	▼	P	▲	90	A	NO	NO	NO	NO	P	PO	NR	N	N	M-1
50	▲	▼	A	▲	76	A	NO	NO	▼	▼	P	PO	NR	N	N	M-2
51	▲	▼	A	▲	35	P	▼	NO	NO	▼	A	PO	NR	N	PO	M-2
52	▲	▼	A	▲	98	A	NO	NO	▼	▼	A	NR	NR	NR	NR	M-1
53	▲	▼	P	▲	32	P	NO	NO	NO	▲	P	PO	NR	N	PO	M-2 SMDT
54	▲	▲	P	▲	32	A	NO	NO	▼	NO	P	PO	NR	N	PO	M-6 SMDT
55	▲	▼	A	▲	86	A	NO	NO	▼	▼	A	PO	PO	PO	NR	M-5-A
56	NO	▼	A	▲	90	A	▼	NO	▼	▼	P	PO	NR	N	PO	M-1
57	NO	▼	A	▲	83	A	▼	NO	▼	▼	A	PO	NR	N	PO	M-2
58	▲	▼	A	▲	88	A	▼	NO	▼	▲	P	PO	PO	PO	N	M-5-A
59	▲	NO	P	▲	90	A	▼	NO	▼	NO	P	PO	PO	N	N	M-1
60	▲	NO	P	▲	62	P	NO	NO	▼	▼	P	PO	NR	N	PO	M-2 SMDT
61	▲	▼	A	▲	92	A	▼	NO	NO	▼	A	PO	NR	N	N	M-1
62	▲	NO	P	▲	40	A	NO	▲	NO	▲	P	PO	NR	N	PO	M-2 SMDT
63	▲	▼	A	▲	98	A	NO	NO	NO	NO	A	PO	NR	N	N	M-1
64	NO	NO	P	NO	31	A	▲	NO	▲	▼	A	PO	NR	NR	NR	M-2
65	▲	▼	A	▲	68	A	▼	NO	▲	▼	A	PO	NR	N	PO	M-2
66	▲	▼	A	▲	90	A	NO	NO	NO	▼	P	PO	NR	N	PO	M-1
67	MI	MI	MI	MI	MI	MI	MI	MI	MI	MI	MI	MI	MI	MI	MI	MI
68	▲	▲	P	▲	38	P	▼	NO	▼	▲	P	PO	NR	NR	PO	M-6 SMDT

CELUL - Celularidade	PL - Plasmocito	PAS - Acido Periodico Schiff	NO - Normal
S. - Serie	Eos - Eosinofilo	▲ - Aumentada	Po - Positiva
MEGAC - Megacariocitica	Eo - Eosinofilia	▼ - Diminuida	N - Negativa
DIS - Displasia	SB - Sudan Black	A - Ausente	NR - Nao Realizada
BL - Blastos	PX - Peroxidase	P - Presente	MI - Material Inadequado
LINF - Linfocito	E - Esterase	NC - NAO CLASSIFICADA	
SMDT - SINDROME MIELODISPLASICA TRILINEAR			

QUADRO IV - CARACTERÍSTICAS MORFOLÓGICAS RELATIVAS AO TECIDO ÓSSEO, TECIDO ADIPOSEO, ESTROMA, E À CELULARIDADE GLOBAL, OBSERVADAS POR MEIO DA ANÁLISE HISTOLÓGICA DA MEDULA ÓSSEA , EM 68 PORTADORES DE LMA ESTUDADOS

No	TECIDO OSSEO	E S T R O M A					CELULARIDADE GLOBAL
		TECIDO ADIPOSEO	V A S O	HEMORRAGIA	EDEMA	NECROSE	
1	NO	▼▼▼	NO	P+	A	A	▲▲▲
2	NO	▼▼▼	NO	A	P++	P+	▲▲
3	NO	▼▼▼	AL	A	A	A	▲▲▲
4	NO	▼▼	AL	A	A	A	▲▲
5	NO	▼▼▼	AL	P+	P+	P++	▲▲
6	NO	▼	NO	P++	A	A	▲
7	NO	▼▼▼	NO	A	A	A	▲▲▲
8	NO	▼▼▼	NO	A	A	P+++	▼▼▼
9	NO	▼▼	NO	A	A	A	▲▲
10	NO	▼▼▼	NO	A	A	A	▲▲▲
11	NO	▼▼▼	NO	A	A	P+	▲▲▲
12	NO	▼▼▼	NO	A	P+	P+	▲▲▲
13	NO	▼▼▼	NO	A	A	A	▲▲▲
14	NO	▼	NO	P+	A	A	▲
15	NO	▼▼	NO	P+	A	A	▲▲
16	NO	▼▼▼	NO	P+	A	A	▲▲▲
17	MI	MI	MI	MI	MI	MI	MI
18	NO	▼▼▼	NO	P+	P+	A	▲▲▲
19	NO	▼▼▼	NO	A	P+	A	▲▲▲
20	NO	▼▼▼	NO	A	A	A	▲▲▲
21	NO	▼▼▼	AL	P+	P+	A	▲▲▲
22	MI	▼▼	NO	P+	P+	P+	▲▲
23	NO	▼▼▼	AL	P+	A	A	▲▲▲
24	MI	MI	MI	MI	MI	MI	MI
25	NO	▼▼▼	AL	P+	P+	A	▲▲▲
26	NO	▼▼	NO	P+	P+	A	▲▲
27	MI	MI	MI	MI	MI	MI	MI
28	NO	▼▼▼	AL	A	A	P+	▲▲▲
29	MI	MI	MI	MI	MI	MI	MI
30	NO	▼▼▼	NO	A	A	A	▲▲▲
31	NO	▼▼▼	NO	P+	P++	A	▲▲
32	NO	▼▼▼	NO	A	P+	P+	▲▲▲
33	NO	▼▼▼	AL	A	A	A	▲▲▲
34	NO	▼▼▼	NO	P+	A	A	▲▲▲
35	NO	▼▼	NO	P+	A	A	▲▲
36	NO	▼▼▼	NO	P+	A	A	▲▲▲
37	NO	▼▼	NO	P+	A	A	▲▲

QUADRO IV - (Continuação)

No	TECIDO OSSEO	E S T R O M A					CELULARIDADE GLOBAL
		TECIDO ADIPOSEO	V A S O	HEMORRAGIA	EDENA	NECROSE	
38	NO	▼▼	NO	P+	A	A	▲▲
39	NO	▼▼▼	AL	P+	P+	P+	▲▲
40	MI	MI	MI	MI	MI	MI	MI
41	NO	▼▼▼	NO	P+	P+	A	▲▲▲
42	NO	▼▼▼	NO	A	A	A	▲▲▲
43	NO	▼▼▼	NO	P++	P++	A	▲▲
44	NO	▼▼▼	NO	A	A	A	▲▲▲
45	MI	MI	MI	MI	MI	MI	MI
46	NO	▼▼▼	NO	P+	A	A	▲▲▲
47	NO	▼▼▼	NO	P+	A	A	▲▲▲
48	NO	▼	AL	P+	P++	P+	▲
49	NO	▼	NO	A	P+	A	▲
50	NO	▼▼	NO	P+	P++	A	▲▲
51	NO	▼▼▼	NO	P+	A	A	▲▲▲
52	MI	MI	MI	MI	MI	MI	MI
53	NO	▼▼▼	NO	P+	P+	A	▲▲▲
54	NO	▼▼▼	AL	P+	A	P+	▲▲▲
55	NO	▼▼▼	NO	P+	A	A	▲▲▲
56	NO	▼	NO	P+	P+	A	▲
57	NO	▼▼▼	AL	A	P+	P+	▲▲▲
58	NO	▼▼▼	NO	A	A	A	▲▲▲
59	NO	▼▼▼	NO	A	A	P+	▲▲▲
60	NO	▼▼▼	NO	A	P+	A	▲▲▲
61	NO	▼▼▼	NO	A	P+	A	▲▲▲
62	NO	▼▼	NO	P+	P+	A	▲▲
63	NO	▼▼▼	NO	P+	A	A	▲▲▲
64	NO	▼	NO	A	P+	P+	▲
65	NO	▼▼▼	NO	P+	A	A	▲▲▲
66	NO	▼▼▼	NO	A	A	A	▲▲▲
67	NO	▼▼	AL	P+	P+	P+	▲▲
68	NO	▼▼▼	NO	A	P+	P+	▲▲▲

NO - Normal AL - Alterado MI - Material Inadequado A - Ausente
P - Presente, sendo: +, Inferior 'a 25 % do corte; ++, Entre 25 e 50 % do corte, e +++, Superior 'a 50 % do corte

▼ - Diminuicao Discreta; ▼▼ - Diminuicao Moderada; ▼▼▼ - Diminuicao Acentuada
▲ - Aumento Discreto; ▲▲ - Aumento Moderado; ▲▲▲ - Aumento Acentuado

QUADRO V - CARACTERÍSTICAS MORFOLÓGICAS OBSERVADAS POR MEIO DA ANÁLISE HISTOLÓGICA DA MEDULA ÓSSEA, EM 68 PORTADORES DE LMA ESTUDADOS

No	S. VERMELHA		SERIE BRANCA						S. MEGAC.		COLORAÇÕES ESPECIAIS				
	CEL	DIS	CEL	BL	DIS	Eos	LINF	PL	CEL	DIS	RET	PAS	F8	TM	LIS
1	VVV	A	AAA	AAA	A	NA	▲	NO	VVV	A	▲	PO	NR	NR	NR
2	VVV	A	AAA	AA	A	NA	▲	▲	VVV	A	NO	PO	NR	A	NR
3	VVV	A	AAA	AAA	A	NA	VV	NO	VVV	A	NO	N	NR	A	N
4	VVV	P	AAA	AA	P	AA	V	AA	AA	P	NO	N	N	A	NR
5	V	P	AAA	AAA	P	NA	V	V	AAA	P	AA	N	PO	A	NR
6	VV	P	▲	AAA	A	NA	▲	AAA	VV	P	▲	N	NR	NR	NR
7	AAA	P	AA	AA	P	AAA	V	NO	V	P	NO	N	NR	A	NR
8	VVV	A	VVV	AA	A	NA	V	V	VVV	A	AAA	N	N	A	N
9	NO	P	AA	AAA	P	NA	V	NO	AAA	P	AA	N	N	A	PO
10	VV	A	AAA	AAA	P	▲	VV	NO	NO	A	NO	N	NR	A	PO
11	V	A	AAA	AAA	A	NA	NO	NO	▲	P	▲	PO	NR	A	N
12	VVV	A	AAA	AAA	A	▲	NO	NO	AAA	P	AA	PO	NR	A	N
13	AAA	P	AA	AAA	P	NA	V	▲	V	P	▲	N	NR	A	NR
14	NO	P	▲	AA	P	AA	NO	▲	AA	P	NO	N	NR	A	NR
15	V	P	AA	AA	P	AA	V	▲	AA	P	NO	PO	PO	A	NR
16	VVV	A	AAA	AAA	A	▲	NO	▲	VV	P	NO	N	NR	A	PO
17	MI	MI	MI	MI	MI	MI	MI	MI	MI	MI	MI	MI	MI	MI	MI
18	VVV	A	AAA	AAA	A	NA	V	AA	VV	A	NO	N	NR	A	NR
19	VVV	A	AAA	AA	A	NA	V	NO	VVV	A	NO	PO	NR	A	NR
20	VVV	A	AAA	AAA	A	NA	V	NO	VVV	A	NO	PO	NR	A	PO
21	VVV	A	AAA	AA	A	AAA	NO	NO	VVV	A	NO	N	NR	A	NR
22	VVV	A	AA	AAA	A	NA	V	V	VVV	A	NO	PO	NR	A	PO
23	V	P	AAA	AA	P	AAA	V	NO	V	P	NO	N	NR	A	NR
24	MI	MI	MI	MI	MI	MI	MI	MI	MI	MI	MI	MI	MI	MI	MI
25	VVV	A	AAA	AAA	A	▲	NO	NO	VVV	A	NO	PO	NR	A	NR
26	NO	P	AA	AA	P	▲	NO	AA	NO	P	▲	N	NR	A	NR
27	MI	MI	MI	MI	MI	MI	MI	MI	MI	MI	MI	MI	MI	MI	MI
28	VVV	A	AAA	AAA	A	▲	AA	NO	VVV	A	AAA	NO	NR	A	NR
29	MI	MI	MI	MI	MI	MI	MI	MI	MI	MI	MI	MI	MI	MI	MI
30	VVV	A	AAA	AAA	A	NA	V	NO	VVV	A	AAAA	PO	NR	P+	PO
31	VV	P	AAA	AAA	A	NA	NO	▲	VVV	A	NO	PO	NR	A	N
32	VVV	A	AAA	AAA	A	NA	NO	NO	VV	A	NO	PO	NR	A	PO
33	VV	A	AAA	AAA	A	NA	V	NO	VVV	A	NO	PO	NR	A	PO
34	VVV	A	AAA	AAA	A	AA	V	▲	VVV	A	NO	PO	NR	A	PO
35	VV	A	AAA	AAA	A	NA	V	NO	VVV	A	NO	N	NR	A	PO
36	NO	P	AAA	AA	A	NA	V	NO	VVV	A	NO	N	NR	A	NR
37	▲	P	▲	AA	A	▲	V	NO	VV	P	NO	N	NR	A	NR

QUADRO V - (Continuação)

No	S. VERMELHA		SERIE BRANCA						S. MEGAC.		COLORACOES ESPECIAIS				
	CEL	DIS	CEL	BL	DIS	Eos	LINF	PL	CEL	DIS	RET	PAS	F8	TM	LIS
38	VV	A	AAA	AA	P	A	V	A	VVV	A	NO	N	NR	A	NR
39	AA	P	A	AA	P	NA	NO	NO	AA	P	NO	N	NR	A	NR
40	MI	MI	MI	MI	MI	MI	MI	MI	MI	MI	MI	MI	MI	MI	MI
41	VV	A	AAA	AA	A	AA	NO	NO	VVV	A	NO	N	NR	A	NR
42	VVV	A	AAA	AA	A	AAA	V	AA	VVV	A	NO	PO	NR	A	NR
43	VV	A	AAA	AA	A	AAA	V	A	VV	A	NO	N	NR	A	NR
44	VV	A	AAA	AA	A	NA	V	NO	VV	A	A	N	NR	A	NR
45	MI	MI	MI	MI	MI	MI	MI	MI	MI	MI	MI	MI	MI	MI	MI
46	VVV	A	AAA	AAA	A	NA	V	NO	VVV	A	NO	N	NR	A	N
47	VVV	A	AAA	AA	A	AAA	V	NO	VV	A	NO	PO	NR	A	NR
48	V	A	AA	AA	A	NA	NO	AA	VVV	A	NO	PO	NR	A	PO
49	V	A	AA	AA	A	NA	NO	NO	NO	A	NO	N	NR	A	N
50	V	A	AA	AA	A	NA	NO	NO	VV	A	NO	PO	NR	A	PO
51	VV	A	AAA	AA	A	AA	V	NO	VVV	A	NO	PO	NR	A	NR
52	MI	MI	MI	MI	MI	MI	MI	MI	MI	MI	MI	MI	MI	MI	MI
53	VV	P	AAA	AA	P	NA	NO	AA	AAA	P	NO	PO	N	A	NR
54	AAA	P	AA	AAA	A	NA	V	NO	V	P	NO	PO	NR	A	NR
55	VVV	A	AAA	AAA	A	NA	NO	NO	A	P	NO	PO	NR	A	N
56	A	P	A	AAA	A	NA	NO	NO	VVV	A	NO	PO	NR	A	NR
57	VVV	A	AAA	AAA	A	NA	V	NO	VVV	A	AAAA	PO	N	P+	N
58	VV	A	AAA	AAA	A	NA	NO	AA	VVV	A	NO	PO	NR	A	N
59	V	A	AAA	AAA	A	A	A	A	V	A	NO	N	NR	A	PO
60	VV	R	AAA	AA	P	NA	NO	NO	VVV	A	NO	PO	NR	A	NR
61	VVV	A	AAA	AAA	A	A	V	NO	VVV	A	NO	PO	NR	A	N
62	AAA	P	A	AAA	A	NA	V	AAA	NO	P	NO	PO	NR	A	NR
63	VV	A	AAA	AAA	A	AA	NO	NO	V	P	NO	PO	NR	A	PO
64	A	P	A	AAA	A	A	AA	NO	AAA	P	NO	N	NR	A	NR
65	VV	A	AAA	AAA	A	A	NO	NO	VVV	A	NO	PO	NR	A	PO
66	VV	A	AAA	AAA	A	NA	V	V	VV	A	NO	PO	NR	A	PO
67	VVV	A	A	AAA	A	NA	V	NO	VV	P	AA	N	PO	A	NR
68	AA	P	A	AA	P	NA	NO	A	VV	P	NO	N	NR	A	NR

S - SERIE
 MEGAC - MEGACARIOCITICA
 CEL - CELULARIDADE
 DIS - DISPLASIA
 BL - BLASTOS
 EOS - EOSINOFILO
 LINF - LINFOCITO
 PL - PLASMOCITO
 RET - RETICULINA
 PAS - ACIDO PERIODICO SCHIFF
 F8 - FATOR VIII
 TM - TRICROMICO DE MASSON
 LIS - LISOZIMA
 A - AUSENTE
 P - PRESENTE
 NO - NORHAL
 PO - POSITIVO
 N - NEGATIVO
 NR - NAO REALIZADA
 MI - MATERIAL INADEQUADO
 NA - Nao Aumentado
 A - Aumento Discretos;
 V - Diminuicao Discretas;
 AA - Aumento Moderado;
 VV - Diminuicao Moderada;
 AAA - Aumento Acentuado
 VVV - Diminuicao Acentuada

QUADRO VI - COMPARAÇÃO ENTRE AS CLASSIFICAÇÕES FAB, INCLUINDO A PRESENÇA DE SMDT, APLICADAS À ANÁLISE HISTOLÓGICA DA MEDULA ÓSSEA POR TRÊS OBSERVADORES INDEPENDENTES, EM 68 PORTADORES DE LMA ESTUDADOS

HISTOLOGIA				
Nº	OBSERVADOR A	OBSERVADOR B	OBSERVADOR C	CLASS. F.A.B. FINAL
1	M-1	M-1	M-1	M-1
2	M-2	M-2	M-1	M-2
3	M-1	M-1	M-1	M-1
4	M-2 SMDT	M-2 SMDT	NC SMDT	M-2 SMDT
5	M-7 SMDT	M-7 SMDT	M-7	M-7 SMDT
6	M-1	M-1	M-6	M-1
7	M-6 SMDT	M-6 SMDT	M-6 SMDT	M-6 SMDT
8	M-1	M-1	M-1	M-1
9	M-1 SMDT	M-1 SMDT	M-1 SMDT	M-1 SMDT
10	M-1	M-2 SMDT	M-1	M-1
11	M-1	M-1	M-1	M-1
12	M-1	M-2	M-1	M-1
13	M-6 SMDT	M-6 SMDT	M-6	M-6 SMDT
14	M-2 SMDT	M-2 SMDT	M-2	M-2 SMDT
15	M-7 SMDT	M-7 SMDT	M-7 SMDT	M-7 SMDT
16	M-1	M-1	M-1	M-1
17	MI	MI	MI	MI
18	M-4	M-4	M-2	M-4
19	M-4	M-2	M-2	M-2
20	M-1	M-1	M-1	M-1
21	M-2	M-2	M-2	M-2
22	M-1	M-1	M-1	M-1
23	M-2 SMDT	M-2 SMDT	M-1 SMDT	M-2 SMDT
24	MI	MI	MI	MI
25	M-4	M-4	M-4	M-4
26	M-2 SMDT	M-2 SMDT	M-2 SMDT	M-2 SMDT
27	MI	MI	MI	MI
28	M-4	M-4	M-4	M-4
29	MI	MI	MI	MI
30	M-1	M-1	M-1	M-1
31	M-1	M-1	M-4	M-1
32	M-1	M-1	M-1	M-1
33	M-4	M-1	M-1	M-1
34	M-5-A	M-1	M-1	M-1
35	M-1	M-1	M-1	M-1
36	M-2	M-2	M-2	M-2

QUADRO VI - (Continuação)

HISTOLOGIA				
No	OBSERVADOR A	OBSERVADOR B	OBSERVADOR C	CLASS. F.A.B. FINAL
37	M-6	M-6	M-6	M-6
38	M-2	M-2	M-2	M-2
39	M-6 SMDT	M-2 SMDT	M-6 SMDT	M-6 SMDT
40	MI	MI	MI	MI
41	M-2	M-2	M-1	M-2
42	M-4 Eo	M-2	M-2	M-2
43	M-2	M-2	M-2	M-2
44	M-2	M-2	M-2	M-2
45	MI	MI	MI	MI
46	M-5-A	M-1	M-1	M-1
47	M-2	M-2	M-2	M-2
48	M-1	M-1	M-1	M-1
49	M-1	M-1	M-1	M-1
50	M-1	M-1	M-1	M-1
51	M-2	M-2	M-2	M-2
52	MI	MI	MI	MI
53	M-2 SMDT	M-2 SMDT	M-2 SMDT	M-2 SMDT
54	M-6	M-6	M-6	M-6
55	M-1	M-1	M-1	M-1
56	M-6	M-6	M-1	M-6
57	M-1	M-1	M-1	M-1
58	M-1	M-1	M-1	M-1
59	M-1	M-1	M-1	M-1
60	M-2	M-2	M-2	M-2
61	M-1	M-1	M-1	M-1
62	M-6	M-6	M-6	M-6
63	M-1	M-1	M-1	M-1
64	M-6 SMDT	M-2 SMDT	M-6 SMDT	M-6 SMDT
65	M-1	M-1	M-1	M-1
66	M-1	M-1	M-1	M-1
67	M-7	M-7	M-7	M-7
68	M-6 SMDT	M-2 SMDT	M-6	M-6 SMDT

CLASS. - Classificacao
 NC - Nao Classificada
 SMDT - Sindrome Mielodisplasica Trilinear

MI - Material Inadequado
 Eo - Eosinofilia

QUADRO VII - COMPARAÇÃO ENTRE AS CLASSIFICAÇÕES FAB, INCLUINDO A PRESENÇA DE SMDT, OBSERVADAS ÀS ANÁLISES HISTOLÓGICA E CITOLÓGICA DA MEDULA ÓSSEA, REALIZADAS RESPECTIVAMENTE POR TRÊS E DOIS OBSERVADORES INDEPENDENTES, EM 68 PORTADORES DE LMA ESTUDADOS

No	HISTOLOGIA			CITOLOGIA
	OBSERVADOR A	OBSERVADOR B	OBSERVADOR C	OBSERVADORES A E B
1	M-1	M-1	M-1	M-1
2	M-2	M-2	M-1	M-2 SMDT
3	M-1	M-1	M-1	MI
4	M-2 SMDT	M-2 SMDT	NC SMDT	M-2
5	M-7 SMDT	M-7 SMDT	M-7	MI
6	M-1	M-1	M-6	M-5-A
7	M-6 SMDT	M-6 SMDT	M-6 SMDT	M-6 SMDT
8	M-1	M-1	M-1	MI
9	M-1 SMDT	M-1 SMDT	M-1 SMDT	MI
10	M-1	M-2 SMDT	M-1	NC SMDT
11	M-1	M-1	M-1	M-1
12	M-1	M-2	M-1	M-1
13	M-6 SMDT	M-6 SMDT	M-6	M-6 SMDT
14	M-2 SMDT	M-2 SMDT	M-2	M-2
15	M-7 SMDT	M-7 SMDT	M-7 SMDT	MI
16	M-1	M-1	M-1	M-1
17	MI	MI	MI	M-1
18	M-4	M-4	M-2	NC
19	M-4	M-2	M-2	M-2
20	M-1	M-1	M-1	M-1
21	M-2	M-2	M-2	M-1
22	M-1	M-1	M-1	M-2
23	M-2 SMDT	M-2 SMDT	M-1 SMDT	M-2
24	MI	MI	MI	M-2
25	M-4	M-4	M-4	M-4
26	M-2 SMDT	M-2 SMDT	M-2 SMDT	M-2
27	MI	MI	MI	M-2
28	M-4	M-4	M-4	M-1
29	MI	MI	MI	M-6 SMDT
30	M-1	M-1	M-1	M-1
31	M-1	M-1	M-4	M-2
32	M-1	M-1	M-1	M-1
33	M-4	M-1	M-1	M-5-A
34	M-5-A	M-1	M-1	M-1
35	M-1	M-1	M-1	M-1
36	M-2	M-2	M-2	M-2

QUADRO VII - (Continuação)

No	HISTOLOGIA			CITOLOGIA
	OBSERVADOR A	OBSERVADOR B	OBSERVADOR C	OBSERVADORES A E B
37	M-6	M-6	M-6	M-1
38	M-2	M-2	M-2	M-2
39	M-6 SMDT	M-2 SMDT	M-6 SMDT	M-6 SMDT
40	MI	MI	MI	M-3
41	M-2	M-2	M-1	M-2
42	M-4 Eo	M-2	M-2	M-4 Eo
43	M-2	M-2	M-2	M-2
44	M-2	M-2	M-2	M-2
45	MI	MI	MI	M-5-A
46	M-5-A	M-1	M-1	M-5-A
47	M-2	M-2	M-2	M-3
48	M-1	M-1	M-1	M-1
49	M-1	M-1	M-1	M-1
50	M-1	M-1	M-1	M-2
51	M-2	M-2	M-2	M-2
52	MI	MI	MI	M-1
53	M-2 SMDT	M-2 SMDT	M-2 SMDT	M-2 SMDT
54	M-6	M-6	M-6	M-6 SMDT
55	M-1	M-1	M-1	M-5-A
56	M-6	M-6	M-1	M-1
57	M-1	M-1	M-1	M-2
58	M-1	M-1	M-1	M-5-A
59	M-1	M-1	M-1	M-1
60	M-2	M-2	M-2	M-2 SMDT
61	M-1	M-1	M-1	M-1
62	M-6	M-6	M-6	M-2 SMDT
63	M-1	M-1	M-1	M-1
64	M-6 SMDT	M-2 SMDT	M-6 SMDT	M-2
65	M-1	M-1	M-1	M-2
66	M-1	M-1	M-1	M-1
67	M-7	M-7	M-7	MI
68	M-6 SMDT	M-2 SMDT	M-6	M-6 SMDT

SMDT - Síndrome Mielodisplásica Trilinear
MI - Material Inadequado

NC - Não Classificada
Eo - Eosinofilia