



CENTRO UNIVERSITÁRIO DE BRASÍLIA - CEUB
PROGRAMA DE INICIAÇÃO CIENTÍFICA

ALEXANDRA ZENDERSKY
PERLA MASCARENHAS

PERFIL DAS ALTERAÇÕES HEMATOLÓGICAS, CITOGENÉTICAS E
IMUNOFENOTÍPICAS DE PACIENTES COM SÍNDROMES MIELODISPLÁSICAS

BRASÍLIA
2022



ALEXANDRA ZENDERSKY

PERLA MASCARENHAS

**PERFIL DAS ALTERAÇÕES HEMATOLÓGICAS, CITOGENÉTICAS E
IMUNOFENOTÍPICAS DE PACIENTES COM SÍNDROMES MIELODISPLÁSICAS**

Relatório final de pesquisa de Iniciação Científica apresentado à Assessoria de Pós-Graduação e Pesquisa.

Orientação: Milton de Paula Rêgo.

Co-orientação: Thays de Andrade Moraes.

BRASÍLIA

2022

RESUMO

A síndrome mielodisplásica (SMD) representa um grupo heterogêneo de linhagem mielóide de doenças hematopoiéticas clonais caracterizadas por citopenias periféricas, insuficiência medular óssea progressiva com alterações displásicas em uma ou mais linhagens celulares. Por ter um diagnóstico complexo, o objetivo geral é identificar o perfil imunofenotípico, citogenético e hematológico de pacientes diagnosticados com a SMD. Foi realizado um estudo transversal, de amostra por conveniência onde foram obtidos os seguintes resultados, 29, onde a idade mínima foi de 21 anos e a máxima de 90 anos, e média 65. Houve um predomínio do gênero feminino, cerca de 69% , e 31% pertencem ao gênero masculino. No perfil imunofenotípico 55% (16) apresentaram medula óssea hiper celular, 19% (6) MO normocelular, 12% (4) medula óssea heterogênea, 7% (2) médula óssea hipocelular e 7% (2) não foi disponibilizado nos prontuários. Já no perfil citogenético 52% (15) apresentaram o cariótipo alterado, 27% (8) cariótipo normal e 21% (6) não foi encontrado esse dado nos prontuários. E no hematológico foi constatado que 67% apresentaram plaquetopenia, 33% pancitopenia e 44% leucopenia. O sexo feminino apresentou uma média de 8 g/dl de hemoglobina e o desvio padrão foi de 4 g/dl. O sexo masculino apresentou uma média de 11 g/dl de hemoglobina e o desvio padrão foi de 6 g/dl. Os pacientes apresentaram uma média de 4.327 mm³ de leucócitos e o desvio padrão foi de 3.389 mm³. Nas plaquetas eles apresentaram uma média de 120.822 mm³ e o desvio padrão foi de 148.730 mm³.

Palavras-chave: Síndrome mielodisplásica; diagnóstico; perfil hematológico; perfil citogenético; perfil imunofenotípico.

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	5
2	FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA	7
3	MÉTODO	16
4	RESULTADOS E DISCUSSÃO	16
5	CONSIDERAÇÕES FINAIS (OU CONCLUSÕES)	29
	REFERÊNCIAS	30

1. INTRODUÇÃO

As síndromes mielodisplásicas (SMD) representam um grupo heterogêneo de doenças hematopoiéticas clonais, caracterizadas por citopenias periféricas e insuficiência medular óssea progressiva com alterações displásicas em uma ou mais linhagens celulares. Esse paradoxo entre as células periféricas e a falência da medula óssea deve-se à hematopoiese ineficaz, pois há proliferação e morte simultâneas das células hematopoiéticas (FENAUX; PLATZBECKER; ADES, 2018). A SMD foi descrita pela primeira vez em 1900 por Leube, que a caracterizou como uma anemia macrocítica em progressão para leucemia aguda, que não tinha resposta para o tratamento e possuía a hipótese de sua etiologia ser de caráter infeccioso. Depois com o avanço da ciência, foi apurado que sua incidência é de cerca de 7 por 100.000 pessoas, aumentando progressivamente com a idade. Essa acomete principalmente pacientes a partir da 6ª década de vida, raramente é encontrada em pacientes com menos de 50 anos. Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), 20 a 30% dos casos podem evoluir para leucemia mieloide aguda (LMA) devido à sua natureza geneticamente instável (HASSERJIAN, 2019).

Os sintomas associados à mielodisplasia são inespecíficos, podem apresentar sintomas leves a graves e até assintomáticos. Às vezes, os pacientes vão ao médico por causa de anemia sem razão aparente e fadiga inexplicável devido à sua rotina diária e contagens de plaquetas abaixo do normal. As características clínicas e laboratoriais estão relacionadas às anormalidades genéticas e moleculares ligadas ao desenvolvimento da doença (UTSCH; BOECHAT, 2017).

Embora não seja comum, estudos realizados recentemente mostram que o índice de crianças diagnosticadas com síndromes mielodisplásicas tem aumentado nos últimos anos, logo é necessário sempre estar caracterizando os vários aspectos da doença para ajudar no diagnóstico (SILVA; NASCIMENTO, 2018).

Em relação a sua etiologia, pode ser classificada em SMD primária ou secundária. A primária não possui uma causa explicitada, mas estudos apontam que elas podem ser decorrentes de infecção viral, exposição de benzeno, radiação ionizante, e ocasionalmente, defeitos congênitos e alterações de genes que auxiliam no curso de sinalização celular aumentam as chances de desenvolver a doença (BRAVO; MANERO, 2018). Já a secundária (SMD-t) é decorrente de tratamentos quimioterápicos, agentes alquilantes e radioterápicos,

assim apresentando um curso clínico mais agressivo. A SMD-t pode demorar de quatro a sete anos para se desenvolver depois da exposição inicial e ela é por volta de 10% dos casos de SMD (MACEDO; MATTOS; SILVA, 2016).

O *British Franco-American Group* (FAB) criou, em 1982, uma classificação da SMD baseada em características morfológicas do sangue periférico e da medula óssea, que permite diferenciá-los em questões de sobrevida. É classificada em 5 subtipos como: Anemia refratária (AR), Anemia refratária com sideroblastos em anel (ARSA), Anemia refratária com excesso de blastos (AREB), Anemia refratária com excesso de blastos em transformação (AREB-t) e Leucemia mielomonocítica crônica (LMMC) (FAB, 1982). A OMS complementou a classificação FAB com dados imunofenotípicos, genéticos, clínicos, citológicos e citoquímicos (SILVA; NASCIMENTO, 2018). Então, atualmente, dividindo a SMD em 7 subgrupos que são:

Tabela 1: Classificação das Síndromes Mielodisplásicas segundo a OMS.

Sigla	Tipo de SMD	% entre as SMD	Risco de transformação em LMA (%)
CRDU	Citopenia Refratária com Displasia de Uni Linhagem	5 a 10%	Raramente
ARSA	Anemia Refratária com Sideroblastos em Anel	10 a 15%	Raramente
CRD M	Citopenia Refratária com Displasia de Multilinhagem	24%	10%
AREB-1	Anemia Refratária com Excessos de Blastos-1	40%	25%
AREB-2	Anemia Refratária com Excessos de Blastos-2	40%	33 a 50%
SMD-NC	Síndrome Mielodisplásica não classificada	Rara	Raramente

-	Síndrome Mielodisplásica Associada à deleção isolada do braço longo do Cromossomo 5	Prognóstico muito bom	Raramente
---	---	-----------------------	-----------

Fonte: MARTINS, 2020.

Devido ao alto risco de conversão de SMD para LMA, um sistema de classificação prognóstica internacional (IPSS-R) foi criado para facilitar as decisões clínicas por meio de 3 fatores: o número de blastos na medula óssea, contagem de células sanguíneas e anormalidades cromossômicas. Assim, os pacientes diagnosticados com SMD foram classificados em grupos: risco muito baixo, risco baixo, risco intermediário e risco alto (KENNEDY; EBERT, 2017; BECCARI; et al, 2021).

A SMD é uma doença com diagnóstico complexo, de longo prazo e sem sintomas característicos. Por esta razão, essa pesquisa visa analisar o perfil hematológico, imunofenotípico e citogenético de pacientes diagnosticados com a síndrome mielodisplásica.

Caracterizar as alterações hematológicas (níveis de hemoglobina, leucócitos e plaquetas) nos pacientes diagnosticados com a síndrome mielodisplásica. Descrever os marcadores imunofenotípicos nos pacientes. Relacionar as alterações citogenéticas encontradas nos pacientes diagnosticados com síndrome mielodisplásica com os fatores de prognóstico para esses pacientes.

2. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

Por serem distúrbios originados na célula-tronco da medula óssea, as síndromes mielodisplásicas (SMD), bem como as mieloproliferativas, fazem parte de um grupo heterogêneo de doenças hematopoiéticas, as quais possuem variados tipos de manifestações clínicas e patológicas. Observa-se que na SMD há uma produção insuficiente de células sanguíneas, enquanto nas doenças mieloproliferativas verifica-se uma proliferação da linhagem mielóide, podendo apresentar este quadro para uma ou mais linhagens. Essas frequentes desordem podem progredir para o desenvolvimento de Leucemia Mieloide Aguda (LMA) (SILVA; NASCIMENTO, 2018; HASSERJIAN, 2019). Em muitas vezes, visto que se trata de um defeito clonal das células progenitoras, a confirmação deste diagnóstico, para que seja fidedigno, é baseado em achados citológicos, no hemograma, histologia de medula óssea e no cariótipo. Entretanto, em alguns casos, podem ocorrer citopenias periféricas,

onde os resultados clínicos e patológicos não são tão evidentes, demonstrando atipias de medula óssea não demasiadas, cariótipo normal, ou não apresentar mitoses. Nota-se que nos casos de SMD estas podem se apresentar morfológicamente de várias formas, passíveis de confusão e erros diagnósticos (LOPES; et al, 2006; HASSERJIAN, 2019).

Tabela 2: Alterações hematológicas periféricas observadas na SMD.

Série eritróide	Série granulocítica	Série monocítica	Série megacariocítica
Hemoglobina < 11g/d	Neutrófilos < 1500/mm ³	Monócitos > 1000/mm ³	Plaquetas < 100000/mm ³
Reticulocitopenia	Hipogranulação	Presença de promonócitos	Megaplaquetas
VCM > 100 fl	Pseudo-Pelger-Huet	Vacuolizações Citoplasmáticas	Formas Hipogranulares
Anisocitose	Fragmentação da cromatina	Formas grandes e/os bizarras	Plaquetose na síndrome -5q
Pecilocitose	Presença de mieloblastos		
Anisocromia Policromasia Pontilhado basófilo Eritroblastos	Hipossegmentação		

Fonte: Adaptado de: MORAES, et al . Síndromes mielodisplásicas: aspectos moleculares, laboratoriais e a classificação OMS 2008.

Tabela 3: Alterações morfológicas observadas nas células de linhagem eritróide mielóide na MO de pacientes com SMD.

Série eritróide	Série granulocítica	Série monocítica
Assincronismo maturativo núcleo/citoplasmático	Assincronismo maturativo núcleo/citoplasmático	Presença de promonócitos
Formas megaloblastoides	Formas megaloblastoides	Vacuolizações citoplasmáticas
Falhas de hemoglobinação	Desgranulação	Presença de atipias
Mitoses anômalas	Formas imaturas bizarras	Presença de formas aberrantes
Vacuolização citoplasmática	Presença de atipias	
Presença de formas aberrantes	Mieloblastos com ou sem bastonete de Auer	
Sideroblastos anelares		

Fonte: Moraes *et al*, 2008.

A SMD apresenta diferenças entre os achados em adultos, como por exemplo a anemia refratária com sideroblastos em anel e SMD associados com deleção (5q) cromossomo [1]. Além do mais, a SMD pediátrica pode evoluir para síndromes hereditárias de falência da medula óssea (IBMFS) como a anemia de Fanconi (FA) (HASEGAWA, 2016).

Observando essas diferenças, foi incorporada uma abordagem de diagnóstico e tratamento na 4ª edição da Organização Mundial da Saúde (OMS) em 2008. Essa

classificação apresentada na tabela abaixo, abordou características de SMD de baixo grau, ou seja, sem o aumento de blastos. (HASEGAWA, 2016).

Na tabela a seguir, é apresentada a Classificação da OMS para a SMD:

Tabela 4: Classificação da OMS para SMD.

Subgrupo	Achados em Sangue periférico	Achados em medula óssea
Citopenias refratárias com displasia de única linhagem (CRDU); Anemia refratária (AR); Neutropenia refratária (NR); Trombocitopenia refratária (TR)	Citopenia única ou bicitopenia (observada ocasionalmente) Blastos ausentes ou raros (<1%)	Displasia de única linhagem: ≥ 10% das células em uma linhagem mielóide <5% de blastos <15% de sideroblastos em anel
Anemia refratária com sideroblastos em anel (ARSA)	Anemia ausência de blastos	Displasia apenas na linhagem eritróide <5% de blastos ≥ 15% de sideroblastos em anel
Citopenia refratária com displasia de múltiplas linhagens (CRDM)	Citopenia(s) Blastos ausentes ou raros (<1%) Ausência de bastonete de Auer	Displasia em ≥ 10% das células em duas ou mais linhagens mielóides <5% de blastos. Ausência de bastonetes de Auer 15% de sideroblastos em anel

	Monócitos <1.000/mm ³	
Anemia refratária com excesso de blastos-1 (AREB-1)	Citopenia(s) <5% de blastos Ausência de bastonete de Auer Monócitos <1.000/mm ³	Displasias de única ou múltiplas linhagens 5 a 9% de blastos Ausência de bastonete de Auer
Anemia refratária com excesso de blastos-2 (AREB-2)	Citopenia(s) 5 a 19% de blastos Bastonete de Auer presente ou não <1x10 ⁹ /L de monócitos	Displasia de única ou múltiplas linhagens 5 a 19% de blastos Bastonete de Auer presente ou não
Síndrome mielodisplásica – não classificável (SMD-NC)	Citopenias ≤ 1% de blastos	Displasia em < 10% das células em uma ou mais linhagens mieloide quando acompanhada de anormalidades citogenéticas presuntivas de SMD < 5% de blastos

<p>Síndrome mielodisplásica associada com del(5q) isolada</p>	<p>Anemia</p> <p>Contagem de plaquetas normal ou elevada</p> <p>Blastos ausentes ou raros (<1%)</p>	<p>Normo a hiper celularidade megacariocítica núcleo hipolobulado < 5% de blastos</p> <p>Anormalidade citogenética: del(5q) isolada</p>
---	--	--

Fonte: HASEGAWA, 2016

O diagnóstico é apurado com base nos resultados de hemograma completo, mielograma, citogenética e imunofenotipagem. Quando avaliadas as alterações hematológicas periféricas deve-se considerar a presença de citopenia(s) por 4-8 semanas, e alterações nas séries eritróide, granulocítica, megacariocítica e/ou monocitária. Em geral, a Medula Óssea, dos pacientes portadores de SMD, se apresenta como hiper celular, podendo observar presença de células displásicas. As displasias só são consideradas quando presentes em 10% de pelo menos uma ou mais linhagens hematopoiéticas, 15% de sideroblastos em anel ou 5 a 19% de mieloblastos em esfregaços de medula óssea (INVERNIZZI; QUAGLIA; PORTA, 2015).

Realizada por citometria de fluxo, a imunofenotipagem tem sido utilizada para detecção de expressões anormais de antígenos relacionados à linhagem e maturação das séries hematopoiéticas e verificar aumento de marcadores pró-apoptóticos nas células. Também é utilizada para detectar a expressão de células CD34+ e CD45+. As alterações específicas na SMD estão relacionadas a perda parcial ou total de um antígeno em 10% ou mais de uma da célula em uma população de interesse, outras alterações estão relacionadas a parada maturativa, assincronia na expressão de maturação de dois antígenos e presença de expressões desordenadas. A linhagem mais acometida na SMD é a mieloide, portanto, é necessário a investigação de marcadores de mieloblastos, como por exemplo os anticorpos HLA-DR, CD33, CD13, CD11b, CD117, CD15, CD16 e CD45 (MORAES; *et al*, 2008).

Na tabela a seguir é possível observar as anormalidades verificadas na citometria de fluxo:

Tabela 5: Anormalidades fenotípicas observadas em células hematopoiéticas na SMD por citometria de fluxo.

Progenitores mieloides Cd34+

Aumento da contagem absoluta e relativa de células CD34

Expressão de CD11b e/ou CD15

Perda da expressão de CD13, CD33 ou HLA-DR

Expressão de antígenos linfóides (CD5, CD7, CD19 ou CD56)

Diminuição da expressão de CD45

Aumento ou diminuição anormal da intensidade de CD34

Diminuição anormal da expressão de CD38

Aumento da expressão CD2++

Progenitores linfoides B CD34+ (CD34+/CD10+)

Diminuição da contagem absoluta e relativa de células CD34+/CD10+

Série Neutrófila

Hipogranularidade evidenciada pelo SSC

Diminuição da expressão de CD45

Padrão de relação CD13/CD16 anormal

Razão HLA-DR/CD11b anormal

Padrão de relação CD11b/CD16 anormal

Assincronismo maturativo

Perda de expressão de CD13 ou CD33

Expressão de CD34 ou CD56+

Expressão de antígenos linfóides

Monócitos

Anormalidade na relação da expressão entre HLA-DR, CD11b, CD13, CD14 e CD33

Perda da expressão de CD13, CD14, CD16 ou CD33

Expressão de CD34 ou CD56

Expressão de antígenos linfóides (com exceção do CD4)

Série Eritróide

Expressão do CD34

Expressão anormal de CD45, CD71, CD117, CD235a e/ou Glicoforina A

Série Megacariótica

Aumento da contagem absoluta e relativa de células megacariocíticas

Fonte: Moraes et al, 2008.

Independentemente das anormalidades apresentadas, as anomalias citogenéticas observada nos cromossomos oferecem também informações importantes para o clínico, uma vez que apresentam como base a análise dos cromossomos da célula em divisão (mitose), em particular a metáfase. isto é observado, após a interrupção da mitose, onde seguem procedimentos técnicos, relacionados a hipotonia, a fixação, o preparo do espelhamento cromossômico, e a coloração por bandas (geralmente banda G), além do pareamento e da montagem do cariótipo (HASLE, 2016; HASSERJIAN, 2019).

As alterações cromossômicas mais observadas nas SMD estão relacionadas aos cromossomos: 5, 7, 8, 11, 13, 17, 20, 21 e X. Cerca de 55% das crianças com SMD primária e 75% com secundária são encontradas um cariótipo anormal. A anormalidade citogenética mais encontrada na SMD infantil é a monossomia do cromossomo 7, atingindo 25% dos pacientes, O diagnóstico de crianças que possuem alteração cromossômica no 7 é similar ao resultado de outras crianças com SMD. Logo após a monossomia do 7, a trissomia do 8 e do 21 são as mais comuns (HASLE, 2016).

A síndrome mielodisplásica (SMD) e doenças mieloproliferativas estão divididas em SMD de baixo grau, citopenia refratária da infância (RCC), SMD avançada (anemia refratária com excesso de Blastos em transformação) e leucemia mielomonocítica juvenil (LMMJ), tendo cada uma diferentes características e estratégias no manejo. Reconhecida em número crescente de pacientes, é entendida como predisposição genética subjacente. Verifica-se mutação da linha germinal GATA2 em 705 dos adolescentes com SMD e monossomia 7. Distinguir o RCC da anemia aplástica é um grande desafio, bem como detectar insuficiência hereditária da medula óssea e condições reativas. Em muitos casos o RCC apresenta-se como hipoplásico e pode responder à terapia imunossupressora. Mas, em caso de falha desta terapia, RCC hiperclular ou RCC monossomia 7, o transplante de células-tronco hematopoiéticas (TCTH) é indicado, usando regimes de condicionamento de intensidade reduzida. A maioria dos pacientes com anemia refratária com excesso de Bastos são candidatos ao TCTH. Têm maior risco de morte crianças com 12 anos ou mais, muitas vezes relacionada ao tratamento, por isso os regimes de condicionamento devem ser bem ajustados. Pacientes com linhagem germinativa PTPN11 e mutações CBL, no desvendar da genética de JMML, demonstraram que essas mutações regridem espontaneamente, sendo a terapia raramente indicada (HASLE, 2016).

Em contrapartida, pacientes com JMML e neurofibromatose tipo 1, PTPN11 somático, KRAS e grande parte daqueles com mutações NRAS apresentam progressão rápida na doença, sendo o TCTH precoce indicado. No TCTH a recidiva é alta, por isso a profilaxia para doença do enxerto contra o hospedeiro e o monitoramento precisam ser adaptados a esse risco (HASLE, 2016).

3. **MÉTODO**

A pesquisa realizada foi de caráter transversal, retrospectivo, com revisão de 29 prontuários de pacientes diagnosticados com síndrome mielodisplásica no Hospital terciário do Distrito Federal. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa do IGESDF sob o número 54019521.5.3001.815.

A amostra foi por conveniência, sendo incluídos todos os pacientes do hospital local para realização do estudo.

Os critérios de inclusão foram todos os pacientes, acima de 18 anos, diagnosticados com SMD que foram atendidos no Hospital Terciário do Distrito Federal.

As variáveis analisadas foram: idade, gênero, níveis de hemoglobina, contagem total de leucócitos e plaquetas, as alterações no cariótipo e os marcadores imunofenotípicos encontrados nos pacientes.

A pesquisa é quantitativa e os dados foram analisados pelo Excel em uma análise descritiva simples por meio de gráficos e tabelas, cálculo da frequência e médias relativas à distribuição de cada variável utilizada.

4. **RESULTADOS E DISCUSSÃO**

O total de pacientes obtidos foi 29, onde a idade mínima foi de 21 anos e a máxima de 90 anos e a média 65. Quanto às características epidemiológicas da SMD, mesmo que a sua incidência não seja determinada, consta que aumenta com a idade. Os dados nacionais são indisponíveis, porém a incidência nos Estados Unidos é de 3,4 a 4,8 por 100.000 pessoas, essa síndrome é rara em pacientes com a idade inferior a 50 anos, raríssimo casos relatados em crianças e 20-50 casos/100.000 indivíduos com mais de 70 anos de idade, que está próximo com a média encontrada neste estudo. Essa faixa etária é mais afetada em razão do

acúmulo gradual e ao acaso de danos no genoma, por parte de carcinógenos exógenos e endógenos ao longo da vida. Também os progenitores hematopoiéticos têm uma diminuição na capacidade de diferenciação e um aumento nos progenitores de apoptose, assim gerando a hematopoiese ineficaz. A predisposição hereditária em adultos é menos comum, mas deve ser investigada em adultos jovens ou em famílias com outros casos de Leucemia Mieloide Aguda, Anemia Aplásica e SMD. A incidência é crescente com a idade avançada e nos indivíduos expostos a agentes mutagênicos terapêuticos, ocupacionais e/ou ambientais no decorrer da vida. (BRASIL, 2015; VICHI, 2021).

Dos 29 pacientes analisados houve um predomínio do gênero feminino, cerca de 69% (20) feminino e 31% (9) pertencem ao gênero masculino. Embora a literatura ressalta que o gênero masculino têm mais probabilidade de ser afetado, por conta da exposição a riscos ambientais e ocupacionais como, benzeno, fumaça de tabaco, inseticidas e outras toxinas pode aumentar o risco de desenvolver SMD, e um excesso de casos é relatado em trabalhadores agrícolas e industriais. A predominância do gênero feminino nesta pesquisa pode ser explicado por estudos conduzidos no Brasil que mostram que o sexo feminino é uma variável associada à maior procura pelo serviço de saúde, em relação aos homens. O fato do gênero masculino utilizar com menos frequência o sistema de saúde acarreta em diagnósticos tardios, cujas as doenças poderiam ser controladas e tratadas. De acordo com estudos, as mulheres buscam mais serviços de saúde para a realização de exames de rotina, assim relacionando que a síndrome mielodisplásica é geralmente diagnosticada após exames de rotina já que não apresentam sintomas específicos. E também o gênero predominante que procura o atendimento e acompanhamento no Hospital Terciário do Distrito Federal é o feminino (LEVORATO; *et al.*, 2014; PALMEIRA; *et al.*, 2019).

O total de pacientes obtidos foi 29, porém somente 25 apresentaram o perfil Imunofenotípico completo, 27 tiveram o perfil hematológico completo e apenas 12 tiveram o perfil Citogenético completo.

As tabelas 6 e 7 apresentam o desvio padrão e média do perfil hematológico, hemoglobina, leucócitos e plaquetas, analisados nos pacientes diagnosticados com SMD.

Tabela 6: Perfil Hematológico da Hemoglobina por g/dl dos pacientes diagnosticados com SMD no Hospital terciário do DF.

	Média e desvio padrão de	Valor de Referência por g/dl
--	---------------------------------	-------------------------------------

	Hemoglobina g/dl	
Feminino	8 +/- 4	12,00 - 15,8
Masculino	11 +/- 6	13,00 - 16,5

Fonte: Elaborada pela autora.

Tabela 7: Perfil Hematológico de Leucócitos e Plaquetas por mm^3 dos pacientes diagnosticados com SMD no Hospital terciário do DF.

	Média e desvio padrão mm^3	Valor de Referência mm^3
Leucócitos	4.327 +/- 3.389	3.600 - 11.000
Plaquetas	120.822 +/- 148.730	150.000 - 450.000

Fonte: Elaborada pela autora.

A SMD apresenta um defeito clonal nas células progenitoras hematopoiéticas (*stem cells*), essas células anormais são responsáveis pela displasia morfológica, por conta do excesso de citocinas inibidoras da hematopoiese, resultando em uma hematopoiese ineficaz. Esse clone possui alterações na proliferação e maturação, com aumento de apoptose (CHEN; *et al*, 2018). Isso interfere na função normal da medula óssea, que resulta em deficiência nos eritrócitos, leucócitos e plaquetas nos estágios iniciais da doença. Geralmente os pacientes com SMD são diagnosticados com uma anemia inexplicável, acompanhados de trombocitopenia e leucopenia. Contudo, a maior parte dos pacientes são assintomáticos e o diagnóstico da doença é feito durante exames clínicos de rotina ou exames laboratoriais de *check-up* (COSTA; *et al.*, 2015; WANG; *et al* 2022).

Cerca de 81% (22) apresentaram anemia, sendo que 17 eram do gênero feminino e 5 do masculino. O sexo feminino apresentou uma média de 8 g/dl de hemoglobina e o desvio padrão foi de 4 g/dl. O sexo masculino apresentou uma média de 11 g/dl de hemoglobina e o desvio padrão foi de 6 g/dl. A anemia, hemoglobina abaixo de 12 e 13 g/dl para mulheres e homens, respectivamente, a citopenia mais comum em pacientes adultos, é hipoproliferativa com uma resposta medular insuficiente, ou seja, uma produção reticulocitária inadequada.

Pode ser macrocítica, hemácias possuem um tamanho maior que o normal, ou normocítica, eritrócitos do tamanho normal, e ocasionalmente do tipo hipocrômico, onde acontece a redução da tonalidade avermelhada da hemácia. (BUZATTO; *et al.*, 2018).

Clinicamente, os pacientes manifestam anemia que não responde a tratamentos com hematínicos, porém podem apresentar trombocitopenia e/ou neutropenia persistentes. Geralmente a anemia é progressiva de grau moderado a grave e transfusão dependente. Pode ocorrer a necessidade de transfusão de concentrados de plaquetas e leucócitos (MOHAMMAD. 2018).

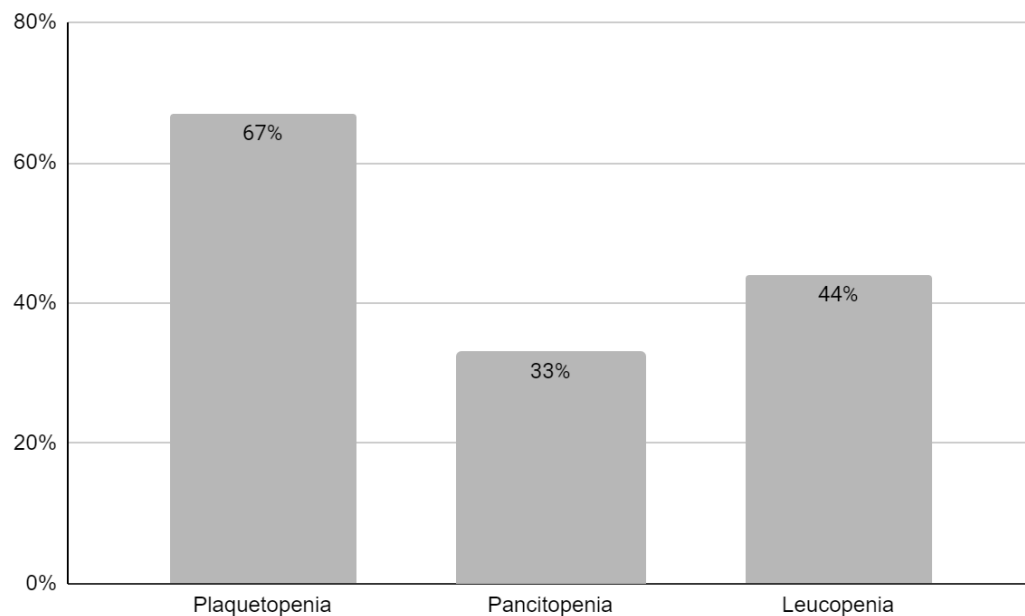
Como a SMD têm a produção insuficiente de células sanguíneas, que resulta do aumento da susceptibilidade de progenitores clonais mieloides à apoptose, desencadeando citopenias. Os pacientes apresentaram uma média de 4.327 mm^3 de leucócitos e o desvio padrão foi de 3.389 mm^3 . O desvio padrão apresentou uma leve leucopenia que pode gerar complicações, menos comumente, como infecções. A média deu dentro dos valores de referência, isso pode ser explicado pelo fato de apenas 50 % dos casos apresentarem essa citopenia (ASTER; STONE, 2022).

Os pacientes apresentaram uma média de 120.822 mm^3 de plaquetas e o desvio padrão foi de 148.730 mm^3 . A plaquetopenia é menos frequente que a anemia, mas ela pode causar petéquias, aumento de hematomas, púrpura e até mesmo sangramentos moderados (FENAUX; *et al*, 2021).

Em muitos casos, por se tratar de um defeito clonal das células progenitoras, a confirmação desse diagnóstico é confiável com base na citologia, hemograma, histologia da medula óssea e cariótipo. No entanto, em alguns casos, podem ocorrer citopenias periféricas, onde os achados clínicos e patológicos não são tão evidentes, demonstrando não haver atipias de medula óssea, cariótipo normal ou ausência de mitose. Deve-se notar que nos casos de SMD, eles podem se manifestar morfológicamente de várias maneiras, o que pode facilmente levar a confusão e erros diagnósticos (LOPES; *et al*, 2006; HASSERJIAN, 2019).

No gráfico a seguir mostra a distribuição da frequência de plaquetopenia e pancitopenia nos 29 pacientes diagnosticados com Síndrome Mielodisplásica no Hospital Terciário do Distrito Federal.

Gráfico 1: Alterações hematológicas encontradas nos pacientes com SMD.



Fonte: Elaborada pela autoras.

A plaquetopenia, segundo a literatura ocorre em 40 a 45% dos casos do diagnóstico, ela tem um impacto desvalorizado, porém cerca de 53% dos pacientes que apresentam plaquetopenia apresentam algum tipo de sangramento e 25% manifestam um sangramento mais grave no decorrer da doença. A frequência encontrada neste estudo foi de 67% (18 pacientes) que apresentaram plaquetopenia, apresentando um valor maior que a média da literatura, isso pode ter ocorrido pelo fato da amostra ser por conveniência, ou seja, não foram excluídos os que apresentaram outro tipo de doença ou distúrbio hematológico (MARTINS, 2016).

A pancitopenia é encontrada em torno de 50% dos casos diagnosticados devido a defeitos da maturação. Cerca de 33% (9) manifestaram pancitopenia, tendo um valor abaixo do apresentado na literatura, que pode ser explicado pelo fato de apenas 10 pacientes apresentaram CDRM, que é caracterizada por pelo menos duas contagens das células

sanguíneas abaixo (SANTOS; *et al*, 2021).

Leucopenia está presente em 44% (12) dos casos diagnosticados no Hospital terciário. De acordo com estudos, cerca de 50% está presente na manifestação de leucopenia, cursando com um terço com neutropenia. O valor encontrado nos pacientes do estudo está próximo com o encontrado na literatura, podendo ser justificado pelo fato de 10 casos serem de CRDM, que justifica a presença da leucopenia e os outros dois sendo em casos isolados de SMD-NC e AREB-2 (HOLANDA; *et al*, 2019).

Na tabela 8 apresenta o perfil do caso de Anemia refratária:

Tabela 8: Perfil hematológico, citogenético e imunofenotípico da paciente com Anemia refratária.

Sexo	Imunofenotípico	Citogenético	Hematológico
Feminino	Medula óssea hiperclular com predomínio de série granulocítica normomaturativa.	Normal	Hemoglobina: 5,75 Leucócito: 5.050 Plaqueta: 445.000

Fonte: Elaborado pelas autoras.

Nos pacientes diagnosticados com SMD teve apenas um caso com AR, que apresentou características como a medula óssea hiperclular com predomínio de série granulocítica normomaturativa, o perfil citogenético normal, hemoglobina abaixo dos valores de referência e leucócitos e plaquetas normais. Segundo a literatura a AR é caracterizada pela baixa da hemoglobina, medula óssea normal ou com hiperclularidade de uma linhagem mielóide (SILVA; NASCIMENTO, 2018).

Na Tabela 9 mostra o perfil da Síndrome Mielodisplásica secundária encontrado no Hospital Terciário do DF:

Tabela 9: Perfil hematológico, citogenético e imunofenotípico de pacientes com Síndrome mielodisplásica secundária.

Sexo	Imunofenotípico	Citogenético	Hematológico
Feminino	Medula Óssea Heterogênea da qual	45XX, -7, - 20	Hemoglobina: 4,99 Leucócitos: 3.370

	32,4% eram linfócitos T (relação CD4:CD8 = 0,8), 2,6% linfócitos B (relação kappa: Lambda = 1,38), 9,43%, CD11b (50%), CD13 forte e homogêneo, , CD105, CD117 heterogêneo (positivo/negativo).		Plaquetas: 67.100
Masculino	Medula Óssea hiperclular para idade (30-40% celularidade) Presença de < 1% blastos.	46 XY [14]	Hemoglobina: 15,7 Leucócitos: 2.800 Plaquetas: 133.000.

Fonte: Elaborado pelas autoras.

Na SMD-t tiveram dois pacientes, no primeiro foi encontrado no perfil imunofenotípico a medula óssea heterogênea da qual 32,4% eram linfócitos T (relação CD4:CD8 = 0,8), 2,6% linfócitos B (relação kappa: Lambda = 1,38), 9,43%, CD11b (50%), CD13 forte e homogêneo, CD14 heterogêneo (negativo/positivo), CD105, CD117 heterogêneo (positivo/negativo; o perfil citogenético foi relatado a deleção do cromossomo 7 e 20 e apresentou hemoglobina e plaquetas abaixo do valor de referência. O outro caso apresentou medula óssea hiperclular para idade (30-40% celularidade) e presença de < 1% blastos, alteração no cromossomo 14 e leucopenia.

Por a SMD-t apresentar um curso clínico mais agressivo, em 80% dos casos apresentam anomalias citogenéticas como -5, del(5q), -7, del(7q), del(13q), del(17p) e -18, por conta dos agentes alquilantes. Geralmente a medula óssea é hiperclular e heterogênea com a linhagem mielóide mais acometida, os marcadores são os anticorpos HLA-DR, CD33, CD13, CD11b, CD117, CD15, CD16 e CD45 (MORAES; et al, 2008).

Na Tabela 10 descreve o perfil da Síndrome mielodisplásica - Leucemia mielomonocítica Crônica encontrado no Hospital Terciário do DF:

Tabela 10: Perfil hematológico, citogenético e imunofenotípico de pacientes diagnosticados com Síndrome mielodisplásica - Leucemia mielomonocítica Crônica.

Sexo	Imunofenotípico	Citogenético	Hematológico
Maculino	medula óssea hiper celular 7,2% de blastos;	Normal	Hemoglobina: 16,8 Leucócito: 4480 Plaqueta: 49000
Masculino	Medula óssea hiper celular 8% blastos.	Normal	Hemoglobina: 12.3 Leucócito: 7200 Plaqueta: 94.000

Fonte: Elaborado pelas autoras.

Na SMD - LMMC apresentaram dois casos ambos do sexo masculino, com os perfis citogenéticos normais, ambos apresentaram plaquetopenia, e apenas um caso anemia. No perfil imunofenotípico foi encontrado medula óssea hiper celular com cerca de 7,2 e 8% de blastos. Os pacientes com esse tipo, apresentam um número elevado de monócitos, fazendo com que o total de células brancas seja alto. Já a medula óssea é hiper celular, mas a quantidade de blastos é inferior a 20% (SILVA; NASCIMENTO, 2018).

Na Tabela 11 retrata o perfil da Anemia refratária com excessos de blastos - 2 encontrado no Hospital Terciário do DF:

Tabela 11: Perfil hematológico, citogenético e imunofenotípico de pacientes diagnosticados com Anemia refratária com excessos de blastos - 2.

Sexo	Imunofenotípico	Citogenético	Hematológico
Feminino	Medula óssea hipocelular.	Normal	Hemoglobina: 8,37 Leucócitos: 1.180 Plaquetas: 20.300

Feminino	Medula óssea hiperclular com 10% de blastos.	Não encontrado	Hemoglobina: 4,8 Leucócitos: 1.850 Plaquetas: 68.000
Masculino	Detectadas 8,6% de células blásticas mielóides. Houve expressão aberrante do antígeno linfóide T CD7 e parcialmente da glicoproteína CD61.	Não encontrado	Hemoglobina: 6,33 Leucócitos: 3.500 Plaquetas: 7.000

Fonte: Elaborado pelas autoras.

Na AREB-2 foram relatados 3 pacientes, sendo 2 do gênero feminino. O perfil citogenético do primeiro paciente na tabela X foi normal e os outros dois não estavam disponíveis no prontuário. Os valores de hemoglobina, leucócitos e plaquetas de todos os pacientes apresentaram um resultado abaixo do valor de referência. Já no perfil imunofenotípico, um paciente apresentou medula óssea hipocelular, o segundo hiperclular com 10% de blastos e o terceiro foi detectado 8,6% de células blásticas mielóides, houve expressão aberrante do antígeno linfóide T CD7 e parcialmente da glicoproteína CD61.

Nesse classificação de SMD, o perfil Imunofenotípico apresenta em média de 5 a 19% de blastos, caracterizando uma citopenia, podendo ter ou não a presença de bastonete de Auer, o CD7 pode ser encontrado e é marcador de linfócitos T anormais, já a glicoproteína CD61 é uma glicoproteína encontrada nas plaquetas, monócitos, células endoteliais, células do músculo liso, células B, macrófagos, mastócitos e fibroblastos, que desempenha papel na agregação plaquetária e também como receptor de fibrinogênio, fibronectina, fator de von Willebrand e vitronectina (SOMERSON; *et al*, 2020).

Na tabela 12 descreve o perfil da Citopenias Refratárias de multilinhagem encontrado no Hospital Terciário do DF:

Tabela 12: Perfil hematológico, citogenético e imunofenotípico de pacientes diagnosticados com Citopenias Refratárias de multilinhagem.

Sexo	Imunofenotípico	Citogenético	Hematológico
Feminino	Medula óssea hiperclular	46,XX,	Hemoglobina: 9,74

	para a idade com displasia eritróide e megacariocítica	t(q21q31), -8.	Leucócitos: 4.390 Plaquetas: 66.300
Feminino	Medula óssea hiperclular com alterações displásicas em todas as linhagens	Normal	Hemoglobina:8,04 Leucócitos:7.790 Plaquetas:290.000
Masculino	Medula óssea hiperclular com alterações displásicas em todas as linhagens	46,XY [20]	Hemoglobina:15,1 Leucócitos:2.500 Plaquetas:160.000
Feminino	medula óssea moderadamente hiperclular para idade.	Não encontrado	Hemoglobina: 10,8 Leucócitos: 4.600 Plaquetas: 64.000
Feminino	não encontrado	Nomal	Hemoglobina: 9,72 Leucócitos: 1.920 Plaquetas: 47.000
Feminino	Inversão CD4/CD8; Hipocelularidade.	Não encontrado	Não encontrado
Masculino	Medula óssea normocelular	46,XY 20	Hemoglobina: 8,02 Leucócitos: 2.634 Plaquetas: 105.200
Feminino	médula óssea heterogênea sendo 83,70% células T (CD4/CD8: 0,75), progenitores hematopoéticos (CD34+); A série granulocítica estava hipogranular e apresentava	46,XY 18	Hemoglobina: 3,9 Leucócitos: 8.690 Plaquetas: 98.000

	assincronia de maturação CD13/CD16. A série monocítica expressava CD56(parcial).		
Feminino	Medula óssea discretamente hiperclular para idade.	Normal	Hemoglobina: 11,00 Leucócitos: 2.300 Plaquetas: Não encontrado
Masculino	Medula hiperclular para a idade.	46,XY, del(9)(q22) [20].	Hemoglobina: 13,0 Leucócitos: 2.640 Plaquetas: 199.000

Fonte: Elaborado pelas autoras.

Na CDRM foi constatado que 30% dos casos eram do gênero masculino e 70% do feminino. No perfil hematológico a hemoglobina de todas as mulheres está abaixo do valor de referência e a dos homens está dentro dos valores de referência. Os leucócitos cinco pacientes estão abaixo do valor de referência, cinco pacientes estão com plaquetopenia e dois não foram encontrados os valores de plaquetas. Tiveram cinco pacientes com o perfil citogenético alterado, três foram normais e um não foi encontrado. Houve uma predominância, 60%, de medula óssea hiperclular no perfil imunofenotípico.

Para ser considerada uma Citopenia refratária de multilinhagem é preciso de pelo menos duas citopenias. Na citogenética é comum encontrar t(11;19)(q23;p31) e t(11;16)(q23;p13), que geram genes quiméricos. Nos perfis dos pacientes foi encontrado a deleção do 20, 9, 22, 18, 8 e t(q21q31). Essas deleções encontradas não são totalmente elucidadas, porém sabe que a 20q apresenta um prognóstico favorável. A translocação (q21q31) está associada a doenças mieloproliferativas (HOLANDA; *et al*, 2019).

Na Tabela 13 relata os perfis dos pacientes com Síndrome mielodisplásica não classificável:

Tabela 13: Síndrome Mielodisplásica não classificável.

Sexo	Imunofenotípico	Citogenético	Hematológico
------	-----------------	--------------	--------------

Feminino	Medula óssea hipercelular para a idade	47 XX, (20)	Hemoglobina: 5,36 Leucócitos: 4.610 Plaquetas: 371.000
Masculino	Células T (CD4/CD8: 2,10) . progenitores hematopoéticos (CD34+); destas, 18,92% (0,02% do total de células analisadas) eram progenitores linfóides B.	Não encontrado	Hemoglobina:6,52 Leucócitos: 2.240 Plaquetas: 25.400
Feminino	Medula óssea Heterogênea, da qual 5,5%a eram linfócitos t (relação CD4:CD8 - 1,67), 1,5%	Não encontrado	Hemoglobina: 6,7 Leucócitos: 10.000 Plaquetas: 450.000
Feminino	Não encontrado	Normal	Hemoglobina: 11,1 Leucócitos: 2.900 Plaquetas: 68.000
Masculino	Normal	46,XY[25]	Não encontrado
Feminino	Normal	46XX (20)	Hemoglobina: 14,5 Leucócitos: 8.600 Plaquetas: 66.000
Feminino	Displasia de linhagem monocítica e eritrocítica	Não encontrado	Hemoglobina: 6 Leucócitos:2.510 Plaquetas: 7.000

Feminino	Normal	Normal	Hemoglobina: 11,6 Leucócitos: não encontrado Plaquetas: Não encontrado
Feminino	5,5% de mieloblastos e alterações fenotípicas sugestivas de displasia em linhagens granulocíticas e monocíticas	46XX (12)	Hemoglobina: 10,3 Leucócitos: 3.100 Plaquetas: 73.000
Feminino	Normal	46XX (12)	Hemoglobina: 9,6 Leucócitos: 4.300 Plaquetas: 313.000

Fonte: Elaborado pelas autoras.

Na Síndrome mielodisplásica houve um predomínio do gênero feminino, 80%, e 20% do gênero masculino. No perfil hematológico, nove dos casos apresentam anemia e apenas um está dentro dos valores de referência. Apenas quatro pacientes estão com leucopenia, quatro pacientes estão dentro dos valores de referência e dois não foram encontrados. Cerca de 50% dos casos apresentam plaquetopenia, 20% não foram encontradas e 30% estão dentro dos valores de referência. No perfil citogenético, 40% dos pacientes apresentaram deleção, entre deleções, entre elas a deleção do 20, 25, 12 e 10% dos pacientes apresentaram 30% dos pacientes não foram encontrados e 20% foram normais. No imunofenotípico 40% apresentou medula óssea normocelular, 50% alterado e 10% não foi encontrado.

Já a Síndrome mielodisplásica não classificada tem os leucócitos, hemoglobina ou plaquetas reduzidos, porém não corresponde com nenhum dos critérios das entidades

pré-definidas pela OMS, o perfil citogenético ainda apresenta um prognóstico desconhecido, porém a deleção do 20 é favorável. Na maioria dos casos a medula apresenta displasia em mais 10% das células em uma ou mais linhagens mielóide e mais 5% de blastos. O CD34 é um marcador de progenitores mielomonocíticos. A presença dos linfócitos T CD4 são específicos para a maioria das infecções oportunistas e os T CD8 são citotóxicos que ajudam a eliminar células infecciosas ou neoplásicas (LINDBERG; TOBIASSON; GREENBERG, 2020).

5. **CONSIDERAÇÕES FINAIS (OU CONCLUSÕES)**

Em virtude dos fatos mencionados a Síndrome mielodisplásica possui um diagnóstico complexo e sem sintomatologia específica, dessa forma este trabalho revelou as características mais frequentes no perfil hematológico, citogenético, imunofenotípico, os tipos de SMD, idade e sexo de pacientes com SMD acompanhados no Hospital Terciário do Distrito Federal.

Foi constatado que de 29 pacientes a média de idade foi 65 anos, o gênero feminino foi o mais frequente, a Citopenia Refratária com displasia de multilinhagem (CDRM) e Síndrome mielodisplásica não classificada (SMD- NC) foram as mais recorrentes. A anemia foi a citopenia mais frequente, houve um predomínio da deleção do 20q no perfil citogenético, e a medula óssea hiperclular foi a mais predominante.

No decorrer do estudo uma dificuldade encontrada foi na coleta de dados dos prontuários, pois o Hospital Terciário não disponibilizou todos os resultados, mas foi coletado todos os dados disponíveis.

Por ser uma doença na maioria das vezes assintomática, o paciente descobre em consultas de rotina, uma anemia severa. Diante deste momento, começa uma investigação baseando-se em dados clínicos, citológicos, histopatológicos, citogenéticos e na evolução do paciente, ou seja, o diagnóstico final é através de conjuntos de achados clínicos e baseados na classificação do FAB reformulada pela OMS.

Devido às suas características heterogêneas, a SMD exige do profissional da saúde um conhecimento diferenciado sobre as características laboratoriais, avaliação do prognóstico e critério diagnóstico.

REFERÊNCIAS

- BECCARI, N. *et al.* Evolução de Síndrome mielodisplásica à Leucemia aguda de linhagem ambígua. **Hematology, Transfusion and Cell Therapy**, São Paulo, v. 43, n. 1, p. 155, out, 2021. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2531137921004107>. Acesso em: 9 jun. 2022.
- BRAVO, G.; MANERO, G. Myelodysplastic syndromes: 2018 update on diagnosis, risk-stratification and management. **American Journal of Hematology**, Boston, v. 93, n. 1, p. 129-147, jan. 2018. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/ajh.24930>. Acesso em: 1 abr. 2022.
- HASSERJIAN, R, P: Myelodysplastic Syndrome Updated. **Pathobiology**, Boston, v. 86, n. 1, p. 7-13, jul. 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1159/000489702>. Acesso em: 3 mar. 2022.
- HASLE, Henrik. Myelodysplastic and myeloproliferative disorders of childhood. **ASH publications.**, Denmark, v. 2016, Dec. 2016. Disponível em: <<https://ashpublications.org/hematology/article/2016/1/598/21157>>. Acesso em: 28 de Abril de 2021
- INVERNIZZI, Rosangela; QUAGLIA, Federica; PORTA, Matteo Giovanni Della.. Importance of classical morphology in the diagnosis of myelodysplastic syndrome. **Mediterr J Hematol Infect Dis.** Mediterranean, 2015. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25960863/>>. Acesso em: 28 de Abril de 2021.
- KENNEDY, J.; EBERT, B. Clinical Implications of Genetic Mutations in Myelodysplastic Syndrome. **Jornal Clinical Oncology**, Boston, v. 35, n. 9, p. 968-974, mar. 2017. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5455680/>. Acesso em: 21 mar. 2022.
- LINDBERG, E.; TOBIASSON, M.; GREENBERG, P. Myelodysplastic syndromes: moving towards personalized management. **Haematologica Journal of the Ferrata-Storti Foundation**, Califórnia, v. 107, n. 7, p. 1765–1779, maio. 2020. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/pmc7327628/>. Acesso: 9 jun. 2022.
- LOPES, Luiz F. et al. Síndrome mielodisplásica na infância. **Rev. Bras. Hematol. Hemoter.** São José do Rio Preto, v. 28, n. 3, p. 226-237, Sept. 2006 . Disponível em:<http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1516-84842006000300016&lng=en&nrm=iso>. Acesso em: 28 de Abril de 2021.
- MACEDO, L.; MATTOS, J.; SILVA, D. Síndrome mielodisplásica: da suspeita ao diagnóstico definitivo. **SaBios-Revista de Saúde e Biologia**, Paraná, v. 11, n. 1, p. 80–89, abr. 2016. Disponível em: <https://revista2.grupointegrado.br/revista/index.php/sabios/article/view/1678>. Acesso em: 22 mar. 2022.
- MORAES, Ana Carolina R. et al . Síndromes mielodisplásicas: aspectos moleculares, laboratoriais e a classificação OMS 2008. **Rev. Bras. Hematol. Hemoter.**, São Paulo, v. 31, n. 6, p. 463-470, 2009. Disponível em:

<http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1516-84842009000600016&lng=en&nrm=iso>. Acesso em: 29 Apr. 2021.

SILVA, E.; NASCIMENTO, J. O diagnóstico das síndromes mielodisplásicas: revisão da literatura. **Revista Brasileira de Análises Clínicas**, São Paulo, v. 50, n. 4, p. 312-320, nov. 2018. Disponível:

[http://www.rbac.org.br/artigos/o-diagnostico-das-sindromes-mielodisplasicas-revisao-da-literatura/#:~:text=As%20s%C3%ADndromes%20mielodispl%C3%A1sicas%20\(SMD\)%2C,todas%20as%20idades%2C%20principalmente%20adultos](http://www.rbac.org.br/artigos/o-diagnostico-das-sindromes-mielodisplasicas-revisao-da-literatura/#:~:text=As%20s%C3%ADndromes%20mielodispl%C3%A1sicas%20(SMD)%2C,todas%20as%20idades%2C%20principalmente%20adultos). Acesso em: 21 mar. 2022.

SOMERSON, M. *et al.* Síndromes mielodisplásicas: una actualización para el médico no hematólogo. **Medicina Interna de México**, México, v. 38, n. 2, p. 366-377, maio. 2020. Disponível em:

<https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=104946>. Acesso: 9 jun. 2022

UTSCH, P.; BOECHAT, T. Síndrome Mielodisplásica: Revisão de Literatura. **Revista De Saúde**, São Paulo, v. 8, n. 1, p. 86-87, jan. 2017. Disponível em:

<https://scholar.archive.org/work/cs4yrn5xffhrpkmdybf742mhm/access/wayback/http://editora.universidadevassouras.edu.br/index.php/RS/article/download/964/pdf>. Acesso: 10 jun. 2022.

