

Artigo / Article

Diretrizes para diagnóstico morfológico em síndromes mielodisplásicas

Guidelines for morphological diagnosis of myelodysplastic syndromes

Lígia Niero-Melo¹

Lucilene SR Resende¹

Rafael D Gaiolla¹

Cláudia T Oliveira²

Maria AC Domingues³

Francisco A Moraes Neto⁴

As síndromes mielodisplásicas são reconhecidas como doenças que se originam nas células-tronco da medula óssea e que requerem avaliação sistemática e criteriosa de sangue periférico e medula óssea para seu correto diagnóstico. O objetivo deste relato é estabelecer os critérios morfológicos (cito-histológicos) como parâmetros para o diagnóstico de SMD em amostras de sangue periférico e medula óssea, com especial direcionamento aos hematologistas e patologistas clínicos que exercem a hematologia laboratorial na sua rotina de trabalho. Os principais achados morfológicos são listados no final deste relato, na forma de "check-list", objetivando a sistematização sobre estes achados. Rev. bras. hematol. hemoter. 2006; 28(3):167-174.

Palavras-chave: Mielodisplasia; citologia; histologia; diagnóstico.

Introdução

As síndromes mielodisplásicas (SMD) são distúrbios originados na célula-tronco da medula óssea (MO) e são reconhecidas como pertencentes às doenças mieloproliferativas (DMP), muitas vezes fazendo interface com os pólos "agudo" (mais proliferativo, menos acumulativo, como as leucemias mielóides agudas – LMA) e "crônico" (mais acumulativo, menos proliferativo, como as doenças mieloproliferativas crônicas – DMPC) destas doenças.^{1,2,3}

Estes distúrbios fazem, freqüentemente, interfaces e sobreposições com as DMP, embora com achados de displasia na sua manifestação inicial, o que compõe e resulta em quadro bastante heterogêneo tanto de manifestações clínicas como laboratoriais-citomorfológicas. Entretanto, sempre apresentam algum grau de evidência de insuficiência (numérica e/ou funcional) da produção da MO.

Assim, o objetivo principal deste relato é estabelecer os critérios morfológicos como parâmetros para o diagnóstico de SMD, no que se refere aos esfregaços de sangue periférico (SP), citologia de MO (mielograma) e histologia de MO

(biópsia), com especial interesse aos que exercem hematologia laboratorial na sua rotina de trabalho.

O plano geral para diagnóstico morfológico das SMD deve contemplar, em quadro clínico suspeito e/ou achado laboratorial:

- avaliação de hemograma completo (sangue periférico-SP).
- avaliação de medula óssea (MO) em citologia (esfregaço – mielograma e/ou *imprint*) e histologia (biópsia por trepanação).

Associam-se a estes: avaliação citogenética, citometria de fluxo e bioquímica sanguínea para confirmação diagnóstica, classificação morfológica e estratificação terapêutica.

Em SMD, como as alterações morfológicas podem ser sutis e, muitas vezes, subjetivas, há que se considerar que nada substitui a prática. É fundamental avaliar e reavaliar o(s) material(is) e manter rigor nesta avaliação.

Há que se considerar, como pontos fundamentais:

- prática em analisar lâmina de sangue periférico (hemograma); esfregaço (mielograma) e/ou *imprint*, e biópsia de MO, em colorações de rotina.

¹Disciplina de Hematologia – Departamento de Clínica Médica, Faculdade de Medicina de Botucatu – Unesp.

²Departamento de Onco-Hematologia – Hospital Amaral Carvalho – Jaú.

³Departamento de Patologia – Faculdade de Medicina de Botucatu – Unesp.

⁴Departamento de Patologia – Hospital Amaral Carvalho – Jaú.

Correspondência: Lígia Niero-Melo

Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho - Unesp.

Faculdade de Medicina de Botucatu - Divisão de Hemocentro.

Distrito de Rubião Junior s/nº

18618-970 – Botucatu-SP

Tel: 14-3811-6041 – E-mail: nieromelo@laser.com.br

- o material para avaliação morfológica tem que ser representativo e de coloração razoável, ou seja, de qualidade técnica mínima que possa sustentar um diagnóstico baseado em critérios que, em última instância, apóiam-se nesta qualidade.

- reconhecer atipia em citologia igual a perda da uniformidade das células, individualmente, em relação à sua contrapartida normal.

- reconhecer atipia em histologia igual a perda da orientação arquitetural do setor hematopoético em relação à sua contrapartida normal.

- atipia igual a alteração para mais ou igual a 10% das células da linhagem considerada.

- nenhum achado morfológico único é diagnóstico de SMD. Conta-se, para isso, com avaliações subjetivas e objetivas de clínica, morfologia, citogenética, citometria de fluxo e exclusão de outras patologias para se concluir por SMD.

- semanas ou meses de acompanhamento clínico-laboratorial podem ser necessários para se firmar o diagnóstico definitivo de SMD.

Em relação às alterações hematológicas periféricas, devemos considerar a qualidade e coloração do esfregaço. Sugerimos que sejam usadas as colorações que já são habituais e de grande familiaridade, mas que exibam claramente as granulações em leucócitos, quando estas existirem; esfregaço fino, corado em Romanowsky (Leishman ou Giemsa).

Considerar os achados abaixo listados, mas não necessariamente a ocorrência de todos eles, a saber:^{4,5}

Citopenia(s) sustentada(s) por 4 - 8 semanas, com:

- anemia, hemoglobina abaixo de 11 g/dl.
- neutropenia abaixo de 1500/mm³.
- plaquetopenia abaixo de 100.000/mm³.
- monocitose acima de 1000/mm³.
- reticulocitopenia (com ocasional policromasia).

VCM acima de 100 fl

Alterações da série eritróide:

- dimorfismo (dupla população).
- macrocitose ovalocítica.
- anisocromia, policromasia.
- poiquilocitose.
- ponteados basófilos.
- com ou sem eritroblastos.
- com ou sem dacriócitos.

Alterações dos granulócitos:

- hipogranulação e hipossegmentação (formas pelgéroides).
- disgranulação (grosseiras e mal distribuídas).
- fragmentação da cromatina.
- donut cell* (célula em rosca).
- mieloblastos tipos I – II – III (*descritos a seguir).

Alterações dos monócitos

- promonócitos.
- vacuolizações.
- formas grandes e/ou bizarras.

Alterações da série megacariocítica:

- megaplaquetas.
- formas hipogranulares.
- plaquetose (na síndrome 5q-).

Em relação às alterações da MO na citologia geral,^{4,5} devemos considerar a presença de atipias acima ou igual a 10% da linhagem em questão:

- esfregaço fino e representativo, com espículas e trilhas.

- coloração Romanowsky (Leishman ou Giemsa).
- coloração azul da Prússia (Perls).
- celularidade geral:

corrigida para a idade e local da punção.
contagem de relação grânulo-eritroblástica (RGE) em 500 células.

espículas ricas *versus* espículas estromais.

estabelecer a porcentagem entre parênquima e adipócitos (% adipócitos *versus* % tecido medular na amostra total) e considerar, pela alta faixa etária prevalente em SMD (exceto nas formas pediátricas), se :

- hipoplasia – tecido/gordura abaixo de 1/3 (menos de 30% de tecido medular).

- normal – 1/3 abaixo do tecido/gordura menor que 1/1 (tecido medular entre 30% - 50%).

- hiperplasia – tecido/gordura maior que 1/1 (tecido medular mais que 50%).

conferir a celularidade pela histologia, pela maior fidelidade fornecida pela biópsia.

Em relação à série eritróide da MO (Figura 1), devemos considerar a presença de atipias para mais ou igual a 10% da linhagem em questão:

- retardo maturativo.
- assincronismo maturativo entre núcleo-citoplasma.
- formas megaloblastóides (núcleo em “fatia de salame”).
- mítoses anômalas (despolarizadas).
- multinuclearidade.
- apoptose (cariorexix).
- falhas de hemoglobinizacão.
- vacuolização citoplasmática.
- pontes internucleares, fragmentos nucleares.
- formas bizarras, atípicas, aberrantes (PAS ⊕).
- sideroblastos anelares acima de 15% dos eritroblastos (maior ou igual a 5 grânulos ou 1/3 da circunferência do eritroblasto).
- pode ser hipoplásica, normoplásica, hiperplásica.
- contagem de sideroblastos = contagem em 300 eritroblastos totais.

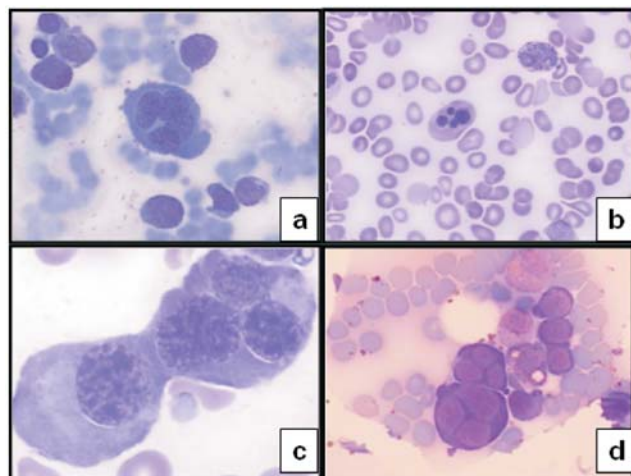


Figura 1. Diseritropoese. a) eritroblasto multinuclear com cromatina tipo "fatia de salame"; b) intensa anisopoiquilocitose e fragmentação nuclear em eritroblasto; c) mitose anômala, com eritroblasto (célula-filha) tripolar e cromatina em "fatia de salame"; d) dois eritroblastos bizarros, produto de mitose anormal e ambas tripolares

Recomendamos também observar os seguintes detalhes:

- se hiperplasia eritróide acima de 50% da celularidade: contar mieloblastos na população não-eritróide.
- se hipoplasia eritróide, avaliar formas imaturas atípicas tipo M6.
- avaliar criteriosamente hemograma (SP) em relação à diseritropoese para se diferenciar de aplasia de MO.
- excluir todas as outras possíveis causas de anemia com diseritropoese.

Na série granulocítica de MO (Figura 2), devemos considerar a presença de atípicas para mais ou igual a 10% da linhagem em questão:

- setor hiperplásico (em geral).
- retardo maturativo.
- assincronismo maturativo entre núcleo-citoplasma.
- alterações megaloblastóides (alteração de Tempka-Braün).
- disgranulações (hipogranularidade e/ou distribuição heterogênea).
- formas pelgeróides (hiposegmentação, hipogranulação).
- donut cells (células em rosca).
- fragmentos nucleares.
- formas imaturas bizarras, atípicas, aberrantes.
- mieloblastos tipos I, II, III.
- com ou sem bastonete ou corpo de Auer.
- blastos com citoplasma granulocítico e núcleo monocitóide.
 - com ou sem eosinofilia, mas com granulações grosseiras e displásicas.
 - colorações citoquímicas auxiliares (Sudan-Black, mieloperoxidase - MPOx).

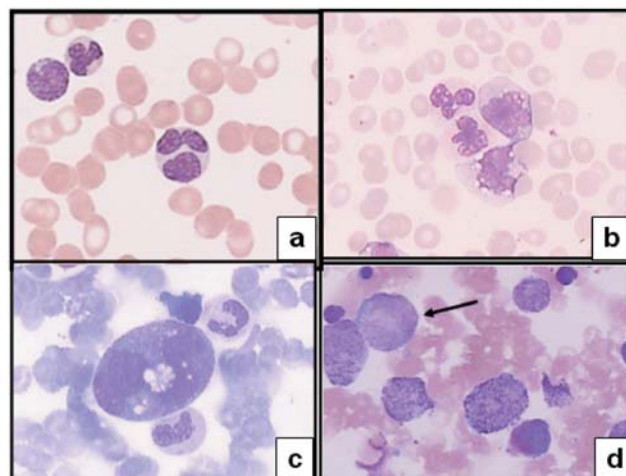


Figura 2. Disgranulocitopese. a) intensa hipogranulação em neutrófilo segmentado, com núcleo fragmentado, anisocromia e macrocitose ovalocítica; b) macrocitose ovalo-cítica, hipogranulação em neutrófilos, e monócitos atípicos vacuolizados; c) granulócito imaturo e anômalo, com vacuolização e distribuição heterogênea de grânulos; notar o gigantismo celular (alteração em Tempka-Braun); d) intensa disgranulação, com formas grosseiras, e mieloblasto atípico tipo II (seta)

- contagem de blastos – se eritroblastos abaixo de 50% ou igual a porcentagem de blastos entre 200 células viáveis totais; se eritroblastos acima de 50% ou igual a porcentagem de blastos entre 200 células não-eritróides.

Nos mieloblastos tipos I, II ou III,⁶ devemos observar (Figura 3):

- podem coexistir no mesmo paciente e na mesma amostra.
- contagem de blastos em mínimo de 200 células da celularidade total, exceto quando a série eritróide for $\geq 50\%$ da celularidade da amostra.
- blastos tipo I: são menores, alta relação núcleo-citoplasmática (RNC), cromatina reticulada, fina, não-condensada, 1-3 nucléolos, citoplasma diáfano, basofilia discreta, sem grânulos, sem Auer.
- blastos tipo II: em geral maiores que o I, mas de menor RNC, discreta granulação primária (azurófila), cromatina mais condensada, 1-3 nucléolos notórios, Golgi proeminente.
- blastos tipo III: são semelhantes aos do tipo II, mas com granulação azurófila mais abundante (≥ 20 grânulos), sem granulação secundária (metacromática) e sem zona de Golgi.

Nos monócitos (Figura 4) devemos considerar a presença de atípicas para mais ou igual a 10% da linhagem:

- em geral, formas monocitóides são mais facilmente observadas em SP do que na MO, no mesmo momento evolutivo.
- considerar formas "mistas", com citoplasma granular

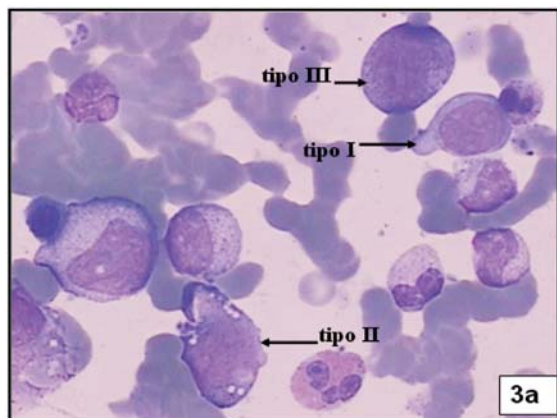


Figura 3a). Mieloblastos atípicos tipos I, II e III. Observar o pleomorfismo entre os tipos de blastos, com diferentes formas, diferente condensação de cromatina, diferentes quantidade e distribuição de granulação, e nucléolos em "cratera". Observar assincronismo maturativo entre núcleo-citoplasma nas outras células granulocíticas

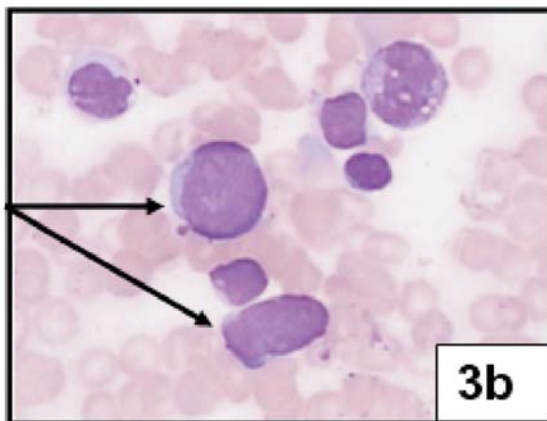


Figura 3b). Mieloblastos atípicos. Observar a característica "monocitóide", com indentação e irregularidade da membrana nuclear, cromatina delicada e nucléolos

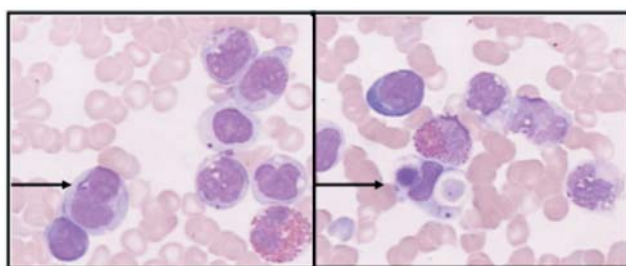


Figura 4. a) Monócitos atípicos e promonócito (seta); b) Monócitos atípicos e vacuolizados, com macrófago (seta) fagocitando hemácia, eritroblasto e plaqueta

e núcleo monocitóide (antigamente chamadas de células paramielóides).

- formas imaturas "promonócitos".
- vacuolizações.
- atípicas, formas aberrantes.
- colorações citoquímicas auxiliares: esterase não-específica.

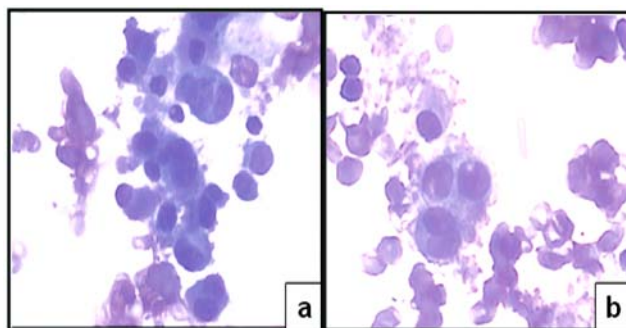


Figura 5. Dismegacariocitopenia. a) agrupamento ("cluster") de microformas e formas bilobadas; b) microformas e formas bilobadas, intensamente atípicas, em plaquetogênese

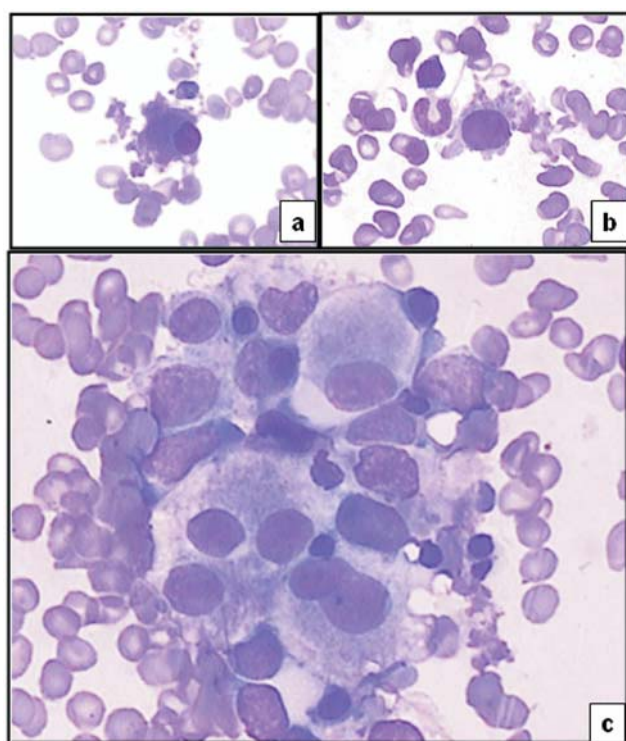


Figura 6. Dismegacariocitopenia. a) Microforma com núcleo monolobado, em plaquetogênese; b) Microforma em plaquetogênese; observar o tamanho do megacariócito em relação ao tamanho do neutrófilo bastonete e linfócito ao lado; c) Agrupamento de monofomas e microformas bizarras, em plaquetogênese, com raros eritroblastos de perneo

Na série megacariocítica da MO (Figuras 5 e 6), devemos considerar a presença de atípicas para mais ou igual a 10% da linhagem em questão. Existem quatro (4) tipos de atípicas, a saber:

- núcleos fragmentados (hipersegmentados).
- bilobados.
- monofomas grandes ou pequenas.
- microformas (igual a 2 vezes o tamanho do neutrófilo = 20-30 µm).

A contagem deve ser realizada em pelo menos 10 megacariócitos. Ocasionalmente há intensa hipoplasia deste setor

e não são vistos megacariócitos em número de 10 ou mais. Mesmo assim, avalia-se dispoese nas raras formas existentes e confere-se à histologia, que, em geral, se presta muito a este tipo de esclarecimento.

Devemos diferenciar microformas de megacarioblastos

*Em relação às alterações histológicas da MO,*⁷⁻⁹ recomendamos os ítems abaixo:

- fragmento de crista ílfaca posterior (ou anterior).
- material representativo acima ou igual a 5 espaços intertrabeculares.
- não considerar área paracortical (fibrose, hipocelularidade, cartilagem, etc).
- colorações de rotina: HE, reticulina, azul da Prússia.
- colorações específicas auxiliares: PAS, fator VIII.
- fundamental na avaliação a celularidade global e setorial (alternância de celularidade); a distribuição da celularidade (hetero ou homogênea), ectopias e atipias, além da presença de focos imaturos (ALIPs), fibrose, ectasia vascular, presença de componente reativo como edema, hemorragia, plasmocitose, etc. (Figura 7).

São mais freqüentes na histopatologia também a hiper celularidade global acima de 80%, exceto em SMD hipoplásica; o retardo maturativo granulocítico central, não para-endosteal (focos imaturos e ALIP).

ALIP são mieloblastos e/ou promielócitos (em número acima ou igual a 5 cels) agrupados ao redor de capilar central (Figura 8).

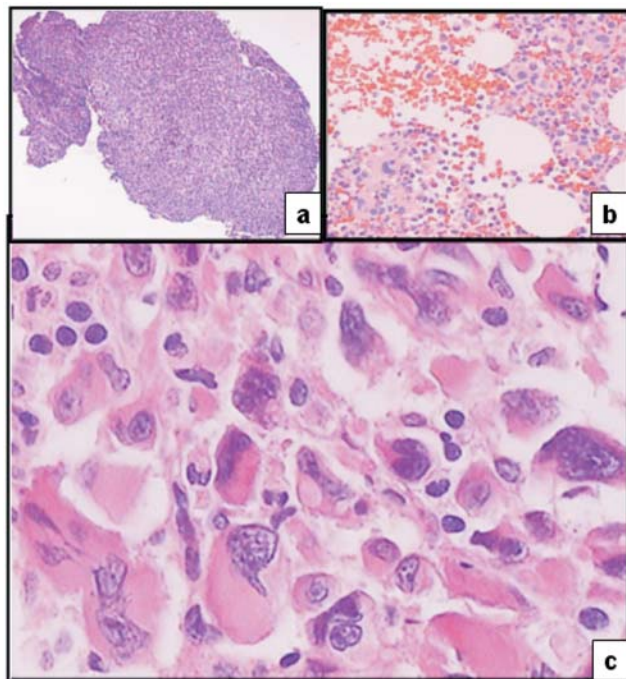


Figura 7. Histologia de medula óssea. a) hiper celularidade importante, sem adipócitos; b) parênquima e gordura presentes, com agrupamentos de megacariócitos; c) exuberante hiperplasia megacariocítica, com formas intensamente bizarras e atípicas, agrupadas

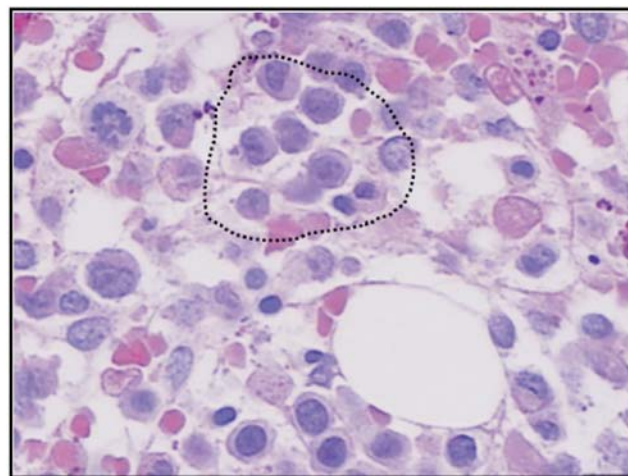


Figura 8. Corte histológico de MO com grupo de células blásticas granulocíticas (ALIP), assinaladas acima. Comparar com grupo de megakarioblastos eritróides abaixo

Presença de retardo maturativo eritróide, focos de pro-eritroblastos para-endosteais (ectópicos)

Hipoplasia eritróide (comum nos subtipos anemia refratária com excesso de blastos e leucemia mielomonocítica crônica); a hiperplasia é mais comum nas anemias refratárias.

Hipoplasia, normoplasia, hiperplasia megacariocítica são outros dos achados na histopatologia.

Formas anômalas (microformas, monoformas, bilobadas, lobos fragmentados) agrupadas

Alterações megaloblastóides (eritróides e/ou granulocíticas)

Não devemos condundir focos eritróides megaloblásticos com ALIP.

SMD Hiperfibrótica e SMD Hipoplásica

As alterações da MO nas situações anteriormente citadas serão descritas na seqüência.

O subtipo SMD hiperfibrótica só é possível ser diagnosticado pela histologia, consideradas as seguintes orientações:

- BMO normal: fibras reticulina graus 0 ou I focal (segundo a escala de Bauermeister, descrita abaixo).
- componente de fibrose é comum em SMD (ex: grau II pericapilar).
- SMD hiperfibrótica: fibrose difusa grau III - IV (Figura 9).
- aspirado seco (*dry tap*).
- pode confundir-se com DMPC (doenças mieloproliferativas crônicas) com fibrose.
- o diagnóstico é feito pela histologia, na coloração de reticulina.
- ocorrem dispoese e fibrose (em SP/ MO), mas sem visceromegalias maciças.

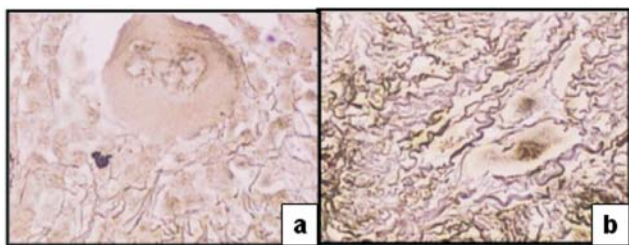


Figura 9. Cortes histológicos de MO mostram expressivo aumento de fibras de reticulina grau III, que partem do megacariócito (a) e de agrupamento de microformas atípicas. (b) Observar que fibras espessas e densas se entrecruzam perpendicularmente

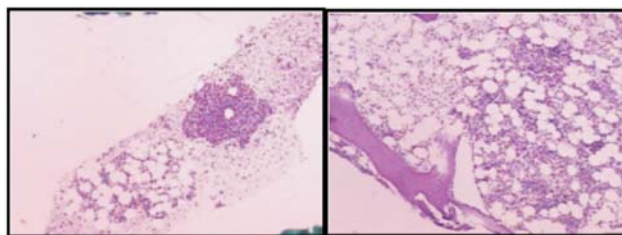


Figura 10. Cortes histológicos de MO mostrando a distribuição heterogênea e irregular de parênquima e gordura. Esta observação só é possível à histologia

- BMO: hipercelular, com hiperplasia megacariocítica.
- dismegacariocitopoese.
- proliferação de capilares e ectasia vascular.
- edema, mastócitos, plasmócitos pericapilares.
- hiperfibrose pode ocorrer em qualquer subtipo.
- diferenciar entre mielofibrose idiopática e leucemia mielóide aguda - M7.

As fibras de retículo e colágeno, na MO, formam uma rede delicada que sustenta o estroma. Esta rede circunda vasos, adipócitos, e se aproxima da trabécula; são fibras de colágeno tipo III, normais. Quando há aspiração seca (*dry tap*), há que se proceder à avaliação pela histologia. Para avaliação da fibrose medular, considerar a escala de Bauermeister:

- grau 0 – sem fibra.
- grau I – fibras ocasionais e/ou focos finos.
- grau II – rede fina em grande parte do corte, sem fibras grossas.
- grau III – rede difusa, com focos esparsos de fibras grossas, mas sem colágeno.
- grau IV – rede difusa, focos grossos e áreas de colagenização.

Para o subtipo SMD hipoplásica (Figura 10) devem ser consideradas as seguintes orientações:¹¹

- se menor de 60 anos deve ter celularidade acima de 30% da amostra.
- se maior de 60 anos deve ter celularidade acima de 20% da amostra.
- mais comum em SMD pós-quimioterapia e/ou radioterapia.
- mostra-se freqüentemente difícil para se avaliar dispoese em esfregaço/imprint.
- requer maior cuidado em avaliação de sangue periférico.
- citologia de MO: a ocorrência de dispoese grânulo-megacariocítica é um dos principais indicadores de alterações citológicas de MO.
- diseritropoese e/ou apoptose também ocorrem em aplasia MO, não servindo para diferenciar SMD de aplasia MO.

A histologia é mais confiável para avaliação dos desarranjos arquiteturais, dispoese megacarioblástica, aumento das

fibras de reticulina, focos imaturos não-megaloblastos. São comuns: mastocitose, principalmente nas espículas e infiltrado linfocitário. Requer cuidadosa pesquisa para contagem de blastos em MO e SP e diferenciar SMD-hipoplásica de aplasia MO e de LMA-hipoplásica.

Recomendamos¹²⁻¹⁷ que o mielograma apresente representatividade mínima com pelo menos 3 espículas grandes ou 5 pequenas e trilhas ricas. A biópsia deve ter representatividade mínima de 5 espaços intertrabeculares, não ter material paracortical, não estar esmagado, não ter presença de artefato e não ser tangencial.

Se houver atipias em apenas uma linhagem e esta for linhagem granulocítica ou megacariocítica, há possibilidade de se concluir o diagnóstico de SMD, após a exclusão de diagnósticos diferenciais, constatados com quadro clínico.

Citaremos, à guisa de recomendação, os subtipos franco-americano-brasileiro (FAB) e da Organização Mundial de Saúde (OMS),¹⁸ que auxiliarão na diretriz morfológica da classificação (Tabela 1).

Subtipos FAB	Subtipos OMS	Ocorrência de Dispoese
AR	5q-	eritróide
	AR	eritróide
	CDML	2-3 linhagens
	SMD não classificável	1 linhagem
ARS	ARS	eritróide
	CDML-sideroblástica	2-3 linhagens
AREB	AREB I, II	1-3 linhagens
AREB-t	LMA com displasia	1-3 linhagens
LMMoC	LMMoC I, II	1-3 linhagens
	LMC atípica	
	LMMo J	
	SMD - MP não classificável	

AR: Anemia refratária; CDML: Citopenia com displasia multilineagem; ARS: Anemia refratária sideroblástica; AREB: Anemia refratária com excesso de blastos; LMA: Leucemia mielóide aguda; LMMoC: Leucemia mielomonocítica crônica; LMMoJ: Leucemia mielomonocítica juvenil; LMC: Leucemia mielóide crônica; SMD-MP: Síndrome mielodisplásica-mieloproliferativa

Consideramos importante para definir o diagnóstico a realização dos seguintes passos na hierarquia e contagem celulares:

- Diagnóstico clínico mais exclusões
- Eritroblastos na medula óssea acima de 50%
- Sideroblastos na medula óssea acima de 15%
- Monócitos no sangue periférico acima ou igual a 1.000/mm³

- Blastos na medula óssea abaixo de 5%, entre 5%-9%, entre 10%-19%
- Blastos no sangue periférico abaixo de 1%, entre 1%-5%, entre 5%-19%

Na seqüência, sugerimos que o *check list* (Tabela 2) seja observado com a finalidade de propiciar uma sistematização para o diagnóstico morfológico da SMD.

Tabela 2
SMD: Check List para Diagnóstico Morfológico

Anormalidades em SP	ausente	discreta	moderada	importante	não-avaliável
macrocitose ovalocítica					
ponteados basófilos					
eritroblastos					
anisocitose					
poiquilocitose					
anisocromia					
hipogranulação					
agranulação					
hipossegmentação					
cromatina fragmentada					
"donut cells" células em rosca					
mieloblastos					
plaquetopenia					
megaplaquetas					
Anormalidades em MO					
megaloblastose (núcleo fatia de salame)					
multinuclearidade eritróide					
hiperplasia eritróide					
hipoplasia eritróide					
fragmentação nuclear					
apoptose (formas agonizantes)					
pontes internucleares					
pontes intercitoplasmáticas					
eritrofagocitose					
assincronismo maturativo núcleo-citoplasma					
localização paratrabecular					
mieloblastos tipo I					
mieloblastos tipo II					
mieloblastos tipo III					
assincronismo maturativo núcleo-citoplasma					
hipogranulação					
agranulação					
hipossegmentação (formas pelgeróides)					
cromatina fragmentada					
"donut cell" células em rosca					
distribuição anômala dos grânulos					

SMD: Check List para Diagnóstico Morfológico (continuação)

Anormalidades em MO	ausente	discreta	moderada	importante	não-avaliável
localização central de blastos ALIP					
megacariócitos agrupados (clusters)					
microformas					
formas bilobadas					
monofomas					
núcleo fragmentado (pulverizado)					
localização paratrabecular					

Achados morfológicos mais importantes para diagnóstico das SMD. Em negrito estão as anormalidades consideradas mais decisivas para cada setor da hematopoese, segundo nossa experiência e em acordo com a literatura, em SP e MO (citologia e histologia)

Abstract

Myelodysplastic syndromes require both thoroughly and systematic blood smear and bone marrow examinations. The main goal of this report is to establish criteria of the morphological (cyto-histological) features, as parameters for the diagnosis of myelodysplastic syndromes (MDS) from peripheral blood smears and bone marrow samples, with especial address to hematology and pathology practitioners. The main features are listed (checklist) at the end of this report, in order to synthesize them. Rev. bras. hematol. hemoter. 2006;28(3):167-174.

Key words: Bone marrow; blood smear; dysplasia; myeloblast; atypical cells; fibrosis.

Referências Bibliográficas

- Geary CG, Macheta AT. Myelodysplasia and Preleukaemia. In Leukaemia and Related Disorders. Whittaker, JA and Holmes, JA 3rd edition. Blackwell Science Ltd, Oxford, 1998, pp 195-228.
- Lowenthal RM, Marsden KA. Myelodysplastic syndromes. Int J Hematol 1997;65:318-38.
- Steensma DP, Bennett JM. The Myelodysplastic syndromes: diagnosis and treatment. Mayo Clin Proc 2006;81(1):104-30.
- Bennett JM, Komrokji RS. The Myelodysplastic syndromes: Diagnosis, molecular biology and risk assessment. Hematology 2005;10(supl 1):258-69.
- Ramos F, Fernández-Ferrero S, Suárez D, Barbón M, Rodríguez JÁ, Gil S, et al. Myelodysplastic syndrome: a search for minimal diagnostic criteria. Leuk Res 1999;23:283-90.
- Kouides PA, Bennett JM. Morphology and classification of myelodysplastic syndromes. Hematol Oncol Clin North Am 1992; 6(3):485-99.
- Bartl R; Frisch B, Baumgart R. Morphologic classification of the myelodysplastic syndromes (MDS): combined utilization of the bone marrow aspirates and trephine biopsies. Leuk Res 1992;16 (1):15-33.
- Yuhua S, Shuling Q, Laiquan L, Chongli Y. Studies on micro-megakaryocytes in myelodysplastic syndromes (MDS). Proc CAMS and PUMC 3 1988;(1):33-9.
- Tuzuner N, Cox C, Rowe JM, Bennett JM. Bone marrow cellularity in myeloid stem-cell disorders: impact of age correction. Leuk Res 1994;18(8):559-64.
- Brunning RD, Bennett JM, Flandrin G, Matutes E, Head DR, Vardiman JW, Harris NL. Myelodysplastic syndromes: Introduction. In: Tumours of Hematopoietic and Lymphoid Tissues. World Health Organization Classification of Tumours. Jaffe ES, Harris NL, Stein H, Vardiman JW eds. IARC Press: Lyon, 2001, pp 63-7.
- Kampmeier P, Anasatasi J, Vardiman JW. Issues in the pathology of the myelodysplastic syndromes. Hematol Oncol Clin North Am 1992;6(3):501-22.
- Bowen D et al. Guidelines for the diagnosis and therapy of adult myelodysplastic syndromes. Br J Haematol 2003;120: 187-200.
- Haferlach T, Kern W. Classification and staging of myelodysplastic syndromes. In: Deeg HJ, Bowen DT, Gore SD, Haferlach T, Le Beau MM, Niemeyer C. editors. Hematologic Malignancies: Myelodysplastic Syndromes. Springer, 2006:39-53.
- Joy Ho P, Gibson J, Vincent P, Joshua D. The myelodysplastic syndromes: diagnostic criteria and laboratory evaluation. Pathology 1993;25:297-304.
- Rajnoldi AC, Fenu S, Kerndrup G, van Wering ER, Niemeyer CM, Baumann I. Evaluation of dysplastic features in myelodysplastic syndromes: experience from the morphology group of the European Working Group of MDS in Childhood (EWOG-MDS). Ann Hematol 2005;84:429-33.
- Rosati S, Mick R, Xu F, Stonys E, Le Beau MM, Larson R, et al. Refractory cytopenia with multilineage dysplasia: further characterization of an "Unclassifiable" Myelodysplastic Syndrome. Leukemia 1996;10:20-6.
- Tassin F, Dewé W, Schaaf N, Herens C, Ravoet C, Albert A, et al. A four-parameter index of marrow dysplasia has predictive value for survival in myelodysplastic syndromes. Leuk Lymphoma 2000; 36(5-6):485-96.
- Brunning RD. Morphologic classifications of myelodysplastic syndromes: French-American-British (FAB) and World Health Organization (WHO). In: Greenberg PL, editor. Myelodysplastic Syndromes. Clinical and Biological Advances 2006:33-61.

Avaliação: Editor e dois revisores externos
 Conflito de interesse: não declarado

Recebido: 13/03/2006
 Aceito após modificações: 11/09/2006