

PÚRPURA TROMBOCITOPÊNICA TROMBÓTICA DE ETIOLOGIA NEOPLÁSICA NUM PACIENTE DO CTI DE UM HOSPITAL MILITAR

Roméro Bravo Rodrigues

Centro Educacional Serra dos Órgãos, Centro de Ciências e Saúde, Graduação em Farmácia, Teresópolis/RJ, Brasil, romero_bravo@ig.com.br

Ione Ayala Gualandi de Oliveira

Centro Educacional Serra dos Órgãos, Centro de Ciências e Saúde, Curso de Farmácia, Teresópolis/RJ, Brasil, ionegualandi@yahoo.com.br

Camila Erben de Oliveira

Setor de Análises de Clínicas, Hospital de Força Aérea do Galeão, Rio de Janeiro/RJ, Brasil

Romualdo do Nascimento

Setor de Análises de Clínicas, Hospital de Força Aérea do Galeão, Rio de Janeiro/RJ, Brasil, romonit@oi.com.br

Resumo. *A Púrpura Trombocitopênica Trombótica (PTT) é uma doença rara que se manifesta quando há deficiência na enzima ADAMTS-13, sendo as mulheres acometidas duas vezes mais do que os homens. A Leucemia Mielóide Aguda (LMA) é uma doença que atinge mais freqüentemente adultos do sexo masculino. São um grupo heterogêneo de doenças neoplásicas com grande variabilidade no curso clínico e resposta terapêutica. Objetivo: Relatar um caso clínico de uma paciente atendida no Hospital de Força Aérea do Galeão (HFAG) que apresentou Púrpura Trombocitopênica Trombótica (PTT) de etiologia paraneoplásica, determinada após diagnóstico de uma Leucemia Mielóide Aguda (LMA). Metodologia: Foi realizada uma revisão bibliográfica sobre o tema nos principais bancos de dados disponíveis no País utilizando como descritores: Leucemia Mielóide Aguda e Púrpura Trombocitopênica Trombótica. A falta de informações para adequada estratificação de risco dos pacientes, como citogenética por bandas e pesquisa de mutações moleculares, é a principal causa da falência no tratamento de LMA no Brasil. O investimento na área de diagnóstico e a contínua atualização dos profissionais de saúde são primordiais para a melhora no tratamento de LMA no Brasil.*

Palavras-Chave: *Leucemias; Leucemia Mielóide Aguda; Púrpura Trombocitopênica Trombótica;*

Thrombotic Thrombocytopenic Purpura of Neoplastic Etiology CTI of a Patient of a Military Hospital

Abstract. *Thrombotic Thrombocytopenic Purpura, The (TTP) is a rare disease that manifests itself when there is a deficiency in the enzyme ADAMTS-13, where women are affected twice as often as men. The Acute Myeloid Leukemia (AML) is a disease that frequently affects adults males, are a heterogeneous group of neoplasms with great variability in the clinical course and response to therapy. Objective: The aim of this study*

was to report a case study where a patient treated at the Hospital of the Air Force Galleon (HFAG) Thrombotic Thrombocytopenic Purpura presents (PTT) with treatment failure due to the switchover had Acute Myeloid Leukemia (AML). Methods: A literature review will be conducted on Acute Myeloid Leukemia in the period from 1994 to 2012. Furthermore, it was reported the case of a patient treated at HFAG. Data were collected from medical records of the patient seen in an oncology ward of the hospital.

Keywords: *Leukemia, acute myeloid leukemia; Thrombotic Thrombocytopenic Purpura;*

1. Introdução

A Púrpura Trombocitopênica Trombótica (PTT) é uma doença rara, caracterizada por agregação plaquetária na microcirculação, hemólise microangiopática, e plaquetopenia no sangue periférico. Possui três vezes mais chance de acometer as mulheres, e, embora sua presença seja maior entre os 20 e 40 anos, pode, também, se manifestar em qualquer idade, sem que uma causa específica possa ser identificada (Retornaz et al., 2000).

O Fator von Willebrand (vWF), um componente normal da coagulação sanguínea, está envolvido nesta patologia. Bioquimicamente, é uma grande molécula constituída por subunidades idênticas menores. Sua produção se dá pelas células endoteliais como macromolécula e, logo em seguida, é quebrado por uma enzima proteolítica denominada ADAMTS-13. A Púrpura Trombocitopênica Trombótica se manifesta quando há deficiência dessa enzima, que pode ser de causa genética ou adquirida (Eymen et al., 2008).

A deficiência qualitativa ou quantitativa de ADAMTS13 pode ser resultante da: mutação do gene responsável por sua síntese, pela presença de autoanticorpos inibitórios, por doenças hepáticas (a síntese de ADAMTS13 ocorre no fígado) ou por outras etiologias, que resultam no acúmulo de grandes multímeros de FvW no plasma. Na ausência ou deficiência desta enzima, as plaquetas circulantes aderem-se às fileiras de gmFvW ancoradas nas selectinas P endoteliais, através dos receptores GPIb do FvW, e agregam-se resultando na formação de trombos microvasculares (constituídos, basicamente, de plaquetas e de gmFvW), seguido de hemólise e consumo de plaquetas.

As leucemias mielóides agudas (LMA) são um grupo heterogêneo de doenças neoplásicas com grande variabilidade no curso clínico e resposta a terapêutica, assim, como em sua base genética e molecular (mais de 300 translocações cromossômicas e mutações gênicas já foram descritas) (Gilliland, Jordan, Felix, 2004). Acredita-se que mais de um evento mutagênico seja necessário para a gênese da doença, envolvendo mecanismos de proliferação celular (Reilly, 2005; Renneville et al., 2008).

Speck e Gilliland (2002), sugerem que mutações de classe I são aquelas que conferem vantagens proliferativas e/ou de sobrevivência aos progenitores hematopoéticos, mas, não afetam a diferenciação, e mutações de classe II são aquelas que afetam a transcrição ou componentes do complexo transcricional e prejudicam a diferenciação hematopoética. Assim, as mutações no gene FLT3 pertencem às mutações de classe I e as mutações no gene NPM1, C/EBPA e AML1/ETO e anormalidades em CFBF/MYH11, PML/RARA e MLL são mutações de classe II (Speck & Gilliland, 2002; Ishikawa et al., 2009; Schlenk et al., 2008; Andersen et al., 2008).

Nos últimos anos, uma série de anormalidades genéticas foram descobertas nas LMA com cariótipo normal, particularmente, mutações nos genes NPM1 (nucleofosmina), FLT3 (fms-related tyrosine kinase3); CEPBA (CCAAT/enhancer binding protein α); MLL PTD (myeloid-lymphoid ou mixed-lineage leukemia), NRAS- (neuroblastoma RAS viral oncogene), BAALC (brain acute leukemia gene), ERG (v-ets erythroblastosis virus E26 oncogene-like), entre outros (Mayer et al., 1994). Aproximadamente, 45% dos casos de LMA possuem cariótipo normal, sendo

que, dentre estes, as mutações dos genes NPM1 e FLT3 são as mais prevalentes, correspondendo, respectivamente, 45 a 55% e 35 a 45% dos casos (Bacher, Schnittger, Haferlach, 2010).

O gene FLT3, localizado no cromossomo 13q12, codifica um receptor com atividade tirosina-quinase relacionado à ativação de vias de sinalização celular responsáveis pela proliferação celular, sendo este, normalmente, muito expresso em estágios iniciais de células precursoras mielóides. Mutações do tipo FLT3-ITD consistem em inserções de comprimento variável na região que codifica o domínio justa membrana do receptor. Já a mutação FLT3-TKD é do tipo pontual e afeta o domínio tirosina-quinase. Ambas as mutações resultam em constante atividade tirosina-quinase. A primeira mutação possui frequência de 35 a 45% dos casos de LMA com cariótipo normal, já a segunda apresenta frequência inferior a 5% (Bacher, Schnittger, Haferlach, 2010).

O gene NPM1, localizado no cromossomo 5q35, codifica uma fosfoproteína nucleolar que realiza o transporte entre o núcleo e o citoplasma, e está envolvida diretamente na regulação e estabilidade de proteínas nucleares. A mais frequente mutação consiste na duplicação de quatro pares de bases no éxon 12 (85% dos casos), mas, também, podem ocorrer outros tipos de inserção de quatro pares de bases na mesma região. Essa mutação causa a localização aberrante da proteína NPM1 no citoplasma (Falini et al., 2009).

Trabalhos têm demonstrado que as LMA com cariótipo normal e mutação nos genes NPM1 e CEBPA, ou em ambos, possuem prognósticos favoráveis, enquanto que mutações no gene FLT3 possuem prognóstico desfavorável. Já os casos em que ocorrem mutações simultâneas nos genes FLT3 e NPM1 possuem prognóstico intermediário (Schlenk et al., 2008).

O tratamento de um paciente com LMA inicia com a chamada quimioterapia de indução, cujo objetivo é controlar a doença e levar o doente ao estado de remissão completa (RC), no qual a doença não é detectada por métodos morfológicos convencionais (Hann et al., 1997; Döhner et al., 2010; Cheson et al., 2003; Estey, 2008). É de comum conhecimento, no entanto, que atingir o estado de RC não equivale à cura e, desde as décadas de 1960 e 1970, diversos estudos mostraram a necessidade de se administrar a chamada terapia pós-remissão ou consolidação. Existem três modalidades terapêuticas que podem ser administradas no paciente de LMA em pós-remissão: quimioterapia em doses convencionais, quimioterapia em altas doses seguida de resgate com células-tronco hematopoiéticas autólogas e transplante alogênico de células-tronco hematopoiéticas (Koreth, et al., 2009; Breems & Löwenberg, 2007; Mayer et al., 1994). A decisão sobre qual modalidade terapêutica deve ser usada é fruto de muitos estudos e depende, essencialmente, da definição de fatores prognósticos (Döhner et al., 2010). A determinação dos fatores prognósticos é de suma importância na LMA, pois permite a estratificação do tratamento, por meio de grupos de risco (baixo, médio e alto risco) (Breems & Löwenberg, 2007).

Classicamente, a estratificação de grupos de risco de pacientes com LMA é guiada principalmente por alterações citogenéticas. Podendo ser divididas em: (i) prognóstico favorável; (ii) prognóstico intermediário; (iii) mau prognóstico. Os pacientes de prognóstico favorável (10 a 15%) incluem aqueles com t(15;17) e com translocações que envolvem o fator de transcrição CBF (core binding factor), incluindo-se, nesse grupo, os pacientes com t(8;21) e com Inv(16.). O mau prognóstico é caracterizado por pacientes que apresentam alterações citogenéticas específicas, como deleção e monossomia dos cromossomos 5 e 7, além de cariótipo complexo (3 ou mais alterações). Por fim, o grupo intermediário, que corresponde à maioria dos pacientes, inclui aqueles com cariótipo normal (aproximadamente metade deles) e os que apresentam outras anormalidades citogenéticas que não se enquadram no grupo de bom ou mau prognóstico (Schoch et al., 2004; Slovak et al., 2000; Byrd et al., 2002; Reilly 2005).

A estratificação de risco segundo critérios citogenéticos causou forte impacto no prognóstico, com sobrevida global e livre de eventos, bem inferiores no grupo de alto risco

(Grimwade et al., 1998; Schoch et al., 2004; Slovak et al., 2000; Byrd, et al., 2002). Possibilitou, também, a adaptação do tratamento conforme o risco do paciente.

Classicamente, para os pacientes de alto risco, procura-se realizar transplante halogênico de células-tronco hematopoiéticas. Com relação aos pacientes de baixo risco, a consolidação com quimioterapia Ara-C em doses altas por repetidos ciclos é suficiente para levar à cura de 50 a 60% deles. Para os pacientes com risco intermediário, no entanto, que correspondem à maior parte dos doentes com LMA, ainda não está bem definida qual a melhor conduta terapêutica, especialmente para doentes idosos (> 60 anos) (Döhner et al., 2010; Koreth et al., 2009; Grimwade et al., 1998). Assim, o objetivo deste estudo foi relatar o caso de uma paciente atendida no Hospital de Força Aérea do Galeão (HFAG) que apresentou Púrpura Trombocitopênica Trombótica (PTT) de etiologia paraneoplásica (LMA).

2. Metodologia

Foi realizada uma revisão bibliográfica sobre o tema utilizando a base de dados Scielo, BVS e PUBMED no período de 1994 a 2012. Foram utilizados os seguintes descritores: Leucemia Mielóide Aguda, Púrpura Trombocitopênica Trombótica. Além disso, foi relatado um caso clínico de uma paciente atendida no HFAG.

3. Relato do caso

Paciente, feminina, 64 anos, foi atendida na emergência do HFAG no dia 27/09/12 com queixa de dores, confusão mental, manchas na pele. Foi solicitado hemograma, que apresentou o seguinte resultado: eritrócitos 1.95 milhões/mm³; hemoglobina 7,0 g/%; hematócritos 20,5%; leucócitos 14.700/mm³ e plaquetas 33.100/mm³. Na hematoscopia foi evidenciado desvio a esquerda até promielócitos e mononucleares atípicos. Foram observados, também, policromasia, anisocitose, micro e macro ovalócitos, esferócitos, dacriócitos, esquizócitos e alguns eritroblastos ortocromáticos. A paciente apresentou hepatomegalia e vesícula biliar distendida evidenciada após ultrassonografia. A paciente foi encaminhada para o CTI do hospital. O hemograma do dia 01/10/12 apresentou eritrócitos 2,09 milhões/mm³; hemoglobina 6,7 g/%; hematócrito 18,6%; leucócitos 29.300/mm³; 10% de mielócitos; 16% de metamielócitos; 10% de bastonetes; 53% de neutrófilos; 4% de linfócitos; 7% de monócitos e plaquetas 16.200/mm³. Após o exame clínico e os dados laboratoriais a paciente foi diagnosticada com Púrpura Trombocitopênica Trombótica (PTT). A paciente recebeu transfusão sanguínea e no dia 02 do mesmo mês foi solicitado um novo hemograma, que apresentou eritrócitos 2,63 milhões/mm³; hemoglobina 8,0 g/%; hematócrito 23,9%; leucócitos 25.400/mm³; 8% de mielócitos; 8% de metamielócitos; 10% de bastonetes; 3% de neutrófilos; 50% de linfócitos; 21% de monócitos e plaquetas 18.200 /mm³. A paciente foi mantida sedada. No dia 03 de outubro foi questionado o quadro de PTT e solicitado mielograma para diagnóstico de leucemia. O resultado do mielograma foi: setor granulocítico - hiper celular com predomínio de blastos com características mielóides e monocitóides associado à basofilia e mastocitose. Foi enviada uma amostra para realização de imunofenotipagem. A clínica de Hematologia do HFAG confirmou o diagnóstico de PTT com uma etiologia paraneoplásica, evidenciando uma PTT adquirida. A paciente apresentou benefícios após a plasmaférese com melhoria da azotemia e da fragmentação eritrocitária. Porém, não traduziu melhora da anemia e da plaquetopenia em função da ocupação medular. O resultado da imunofenotipagem foi de CD45 positivo com 91% de celularidade; marcadores positivos: CD13, CD33, MPO, CD117, CD9, CD123, CD64, CD38; detectado 91% de células blásticas de linhagem mielóide com promielócitos hipergranulares; não houve expressão de marcadores de linfócitos B e T, de modo que os achados sugerem hipótese diagnóstica de LMA M3 (promielocítica). A quimioterapia foi iniciada no dia

05/10 com Daunorrubicina, Citarabina, Tretinoína. Não houve melhora do quadro clínico e a paciente foi a óbito no dia 30/10/2012 com pneumonia e sangramento ativo.

4. Discussão

A PTT se manifesta clinicamente nos seguintes sintomas: dor abdominal e diarreia, febre, cefaleia, confusão mental, sensação de mal-estar, vertigem, dificuldade na fala, paralisias transitórias e, mais raramente, visão “borrada” pelo descolamento da retina. Não existe, ainda, um exame laboratorial específico para o diagnóstico da PTT, mas, a presença de hemácias fragmentadas no esfregaço sanguíneo (esquizócitos), anemia e diminuição de plaquetas, associado ao quadro clínico, permite fazer o diagnóstico correto (Peyvandi et al., 2008). A paciente apresentou quadro clínico com manchas na pele, dor e confusão mental. Os exames laboratoriais complementares iniciais indicaram plaquetopenia, bem como, na hematoscopia foi evidenciada uma poiquilocitose. Contudo, o mesmo sugeriu, ainda, alguma alteração sanguínea, devido ao desvio a esquerda até promielócito e a presença de mononucleares atípicos. O mielograma confirmou tratar-se de uma LMA estratificada como M3 por imunofenotipagem.

O tratamento da PTT se dá com plasmaférese e a administração de plasma fresco é o tratamento mais eficaz para PTT, pois, considera que a deficiência da ADAMTS13, bem como, autoanticorpos e macromoléculas de Fator von Willebrand, sejam corrigidos pela infusão de plasma, levando à retomada da atividade da ADAMTS13. A plasmaférese deve ser associada à administração oral ou endovenosa de corticosteróides. A literatura reporta a redução da mortalidade aguda de mais de 90% para menos de 20% (Fakhouri et al., 2005). A referida paciente recebeu tratamento através de plasmaférese, porém, sem melhora clínica. A demora na recuperação sugeriu outra, provável, patologia sanguínea, além da PTT. A partir deste momento, as alterações sanguíneas visualizadas no hemograma, mais os dados clínicos, sugeriram a necessidade de coleta de uma amostra da medula óssea (mielograma) para confirmação desta patologia. Assim, a etiologia da PTT foi determinada após confirmação do quadro clínico de LMA.

As informações sobre a fisiopatologia da LMA têm evoluído muito nos últimos anos, principalmente, devido aos novos conhecimentos da genética das células doentes e suas implicações moleculares. Esses conhecimentos levaram, inclusive, a atual classificação da LMA pela Organização Mundial da Saúde (OMS), com a criação do grupo de LMA com alteração citogenética recorrente (Vardiman, Harris, Brunning, 2002).

Com essa classificação atual, torna-se obrigatório a realização de exame de citogenética simples no diagnóstico de casos novos de LMA, para o direcionamento da conduta terapêutica (Helman et al., 2011; Silva et al., 2006). No Brasil, observa-se que, nos centros de transplante de medula óssea que são referência para tratamento de LMA, apenas 42% dos pacientes realizam o exame de citogenética – número muito abaixo se comparado aos de centros de países desenvolvidos (Helman et al., 2011). A ausência do cariótipo no diagnóstico impossibilita a estratificação correta do risco ao paciente, levando, portanto, a decisões terapêuticas que podem não ser as mais adequadas (Pelloso et al., 2003). No caso da paciente em questão, a mesma não tinha indicação para receber um transplante, tendo em vista, segundo literatura, que no Brasil, o tratamento da LMA segue os principais protocolos utilizados ao redor do mundo, sendo realizado o protocolo clássico, com sete dias de infusão contínua de citarabina e três dias de antraciclina, seja, a daunorrubicina ou idarrubicina (Helman et al., 2011).

No caso clínico específico, o diagnóstico de PTT foi um desafio, visto tratar-se de uma doença rara, conforme descrito na literatura, principalmente, por tratar-se de uma patologia secundária (adquirida) de uma neoplasia (patologia principal).

Referências

- Andersen M. T., Andersen M. K., Christiansen D. H., Pedersen-Bjergaard J. (2008). NPM1 mutations in therapy-related acute myeloid leukemia with uncharacteristic features. *Leukemia*. 22 (5):951-5.
- Bacher U., Schnittger S., Haferlach T. (2010). Molecular genetics in acute myeloid leukemia. *Curr Opin Oncol*. 22(6):646-55.Review.
- Bittencourt R., Fogliato L., Daudt L., Bittencourt H. N. S., Friederich J. R., Fernandes F., Onsten T., Fassina K., Rocha L. K., Moreno F., Silva G., Cruz M. S., Garcia R. G., Masniersky J. C., Silla L. M. R. (2003). Leucemia Mielóide Aguda: perfil de duas décadas do Serviço de Hematologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre – RS. *Rev. Bras. hematol. hemoter*. V. 25 nº 1 p. 17-24.
- Breems D. A., Löwenberg B. (2007). Acute myeloid leukemia and the position of autologous stem cell transplantation. *Semin Hematol*. 44(4):259-266.
- Byrd J. C., Mrózek K., Dodge R. K., Carroll A. J., Edwards C. G., Arthur D. C., Pettenati M. J., Patil S. R., Rao K. W., Watson M. S., Koduru P. R., Moore J. O., Stone R. M., Mayer R. J., Feldman E. J., Davey F. R., Schiffer C. A., Larson R. A., Bloomfield C. D. (2002). Cancer and Leukemia Group B (CALGB 8461). Pretreatment cytogenetic abnormalities are predictive of induction success, cumulative incidence of relapse, and overall survival in adult patients with de novo acute myeloid leukemia: results from Cancer and Leukemia Group B (CALGB 8461). *Blood*. 100 (13):4325-36.
- Cheson B. D., Bennett J. M., Kopecky K. J., Büchner T., Willman C. L., Estey E. H., Schiffer C. A., Doehner H., Tallman M. S., Lister T. A., Lo-Coco F., Willemze R., Biondi A., Hiddemann W., Larson R. A., Löwenberg B., Sanz M. A., Head D. R., Ohno R., Bloomfield C. D. (2003). International Working Group for Diagnosis, Standardization of Response Criteria, Treatment Outcomes, and Reporting Standards for Therapeutic Trials in Acute Myeloid Leukemia. Revised recommendations of the International Working Group for Diagnosis, Standardization of Response Criteria, Treatment Outcomes, and Reporting Standards for Therapeutic Trials in Acute Myeloid Leukemia. *J Clin Oncol*. 21 (24):4642-9.
- Döhner H., Estey E. H., Amadori S., Appelbaum F. R., Büchner T., Burnett A. K., Dombret H., Fenaux P., Grimwade D., Larson R. A., Lo-Coco F., Naoe T., Niederwieser D., Ossenkoppele G. J., Sanz M. A., Sierra J., Tallman M. S., Löwenberg B., Bloomfield C. D. (2010). European LeukemiaNet. Diagnosis and management of acute myeloid leukemia in adults: recommendations from an international expert panel, on behalf of the European LeukemiaNet. *Blood*. 115 (3):453-74.
- Eymin G., Andrade M., Andresen M., Pereira J. (2008). Thrombotic thrombocytopenic purpura: experience in 18 cases and literature review. *Rev Med Chil*. 136 (12):1518-27.
- Fakhouri F., Vernant J. P., Veyradier A., Wolf M., Kaplanski G., Binaut R. (2005). Efficiency of curative and prophylactic treatment with rituximab in ADAMTS13-deficient thrombotic thrombocytopenic purpura: a study of 11 cases. *Blood*. 106 (6):1932-7.
- Falini B., Bolli N., Liso A., Martelli M. P., Mannucci R., Pileri S. (2009). Altered nucleophosmin transport in acute myeloid leukaemia with mutated NPM1: molecular basis and clinical implications. *Leukemia*. 23 (10):1731-43.

- Gilliland D. G., Jordan C. T., Felix C. A. (2004). The molecular basis of leukemia. *Hematology Am SocHematolEduc Program*.80-97.
- Grimwade D, Walker H, Oliver F, Wheatley K, Harrison C, Harrison G, et al. (1998). The importance of diagnostic cytogenetics on outcome in AML: analysis of 1,612 patients entered into the MRC AML 10 trial. The Medical Research Council Adult and ChildrensLeukaemia Working Parties.*Blood*. 92 (7):2322-33.
- Hann IM, Stevens RF, Goldstone AH, Rees JK, Wheatley K, Gray RG, et al. (1997). Randomized comparison of DAT versus ADE as induction chemotherapy in children and younger adults with acute myeloid leukemia.Results of the Medical Research Councils 10th AML trial (MRC AML10).Adult and Childhood Leukaemia Working Parties of the Medical Research Council.*Blood*. 89 (7):2311-8.
- Helman R, Santos FPS, Simões B, Atta EH, Callera F, Dobbin JA, Mattos ÉR, Atalla A, Maiolino A, Zanichelli MA, Diefenbach CF, Delamain MT, Hamerschlak N. (2011). Leucemia mieloide aguda: atualidade brasileira de diagnóstico e tratamento. *Einstein*. V. 9 n°2 p. 179-183.
- Hoffbrand AV, Moss PAH, Pettit JE. (2008). Fundamentos em hematologia. 5° ed. Ed: Artmed. Porto Alegre. p. 198-202.
- Ishikawa Y, Kiyoi H, Tsujimura A, Miyawaki S, Miyazaki Y, Kuriyama K, et al. (2009). Comprehensive analysis of cooperative gene mutations between class I and class II in de novo acute myeloid leukemia. *Eur J Haematol*. 83 (2):90-8.
- Koreth J, Schlenk R, Kopecky KJ, Honda S, Sierra J, Djulbegovic BJ, et al. (2009). Allogeneic stem cell transplantation for acute myeloid leukemia in first complete remission: systematic review and meta-analysis of prospective clinical trials. *JAMA*. 301 (22) :2349-61.
- Lorenzi, TF. (2011). Manual de hematologia propedêutica e clínica 4° ed. Ed: Guanabara Koogan. Rio de Janeiro. Cap. 4° p. 304-330.
- Mayer RJ, Davis RB, Schiffer CA, Berg DT, Powell BL, Schulman P, et al. (1994). Intensive post-remission chemotherapy in adults with acute myeloid leukemia.CancerandLeukemiaGroup B. *N Engl J Med*. 331(14):896-903.
- Pellosso LAF, Chauffaille MLLF, Ghaname FS, Yamamoto M, Bahia DMM, Kerbauy J. (2003). Cariótipo em leucemia mielóide aguda: importância e tipo de alteração em 30 pacientes ao diagnóstico. *Ver. Assoc. Med. Bras*. V. 49 n° 2 p. 150-155.
- Peyvandi F, Lavoretano S, Palla R, Feys HB, Vanhoorelbeke K, Battaglioli T, et al. (2008). ADAMTS13 and anti-ADAMTS13 antibodies as markers for recurrence of acquired thrombotic thrombocytopenic purpura during remission. *Haematologica*. 93 (2):232-9.
- Reilly JT. (2005). Pathogenesis of acute myeloid leukaemia and inv(16)(p13;q22): a paradigm for understanding leukaemogenesis? *Br J Haematol*. 128(1): 18-34.
- Renneville A, Roumier C, Biggio V, Nibourel O, Boissel N, Fenaux P, et al. (2008). Cooperating gene mutations in acute myeloid leukemia: a review of the literature. *Leukemia*. 22(5):915-31.
- Retornaz F, Durand JM, Poullin P, Lefèvre P, Soubeyrand J. (2000). Idiopathic thrombotic thrombocytopenic purpura or Moschowitz syndrome: current physiopathologic and therapeutic perspectives. *21 (9):777-84*.
- Schlenk RF, Döhner K, Krauter J, Fröhling S, Corbacioglu A, Bullinger L, Habdank M, Späth D, Morgan M, Benner A, Schlegelberger B, Heil G, Ganser A, Döhner H. (2008). German-Austrian

- Acute Myeloid Leukemia Study Group. Mutations and treatment outcome in cytogenetically normal acute myeloid leukemia. *N Engl J Med.* 358 (18):1909-62.
- Schoch C, Kern W, Schnittger S, Hiddemann W, Haferlach T. (2004). Karyotype is an independent prognostic parameter in therapy-related acute myeloid leukemia (t-AML): an analysis of 93 patients with t-AML in comparison to 1091 patients with de novo AML. *Leukemia.*18(1):120-5.
- Silva GC, Pilger DA, Castro SM, Wagner SC. (2006). Diagnóstico laboratorial das leucemias mielóides agudas. *J Bras.Patol. Med. Lab.* v. 42 n° 2 p. 77-84.
- Slovak ML, Kopecky KJ, Cassileth PA, Harrington DH, Theil KS, Mohamed A, et al. (2000). Karyotypic analysis predicts outcome of pre-remission and postremission therapy in adult acute myeloid leukemia: a Southwest Oncology Group/Eastern Cooperative Oncology Group Study. *Blood.* 96 (13):4075-83.
- Speck NA, Gilliland DG. (2002). Core-binding factors in haematopoiesis and leukaemia. *Nat Rev Cancer.* 2(7):502-13.
- Tabak D, Voltarelli JC. (2002). Leucemia mielóide aguda. Ed: Abrale. São Paulo.
- Vardiman JW, Harris NL, Brunning RD. (2002). The World Health Organization (WHO) classification of the myeloid neoplasms. *Blood.* 100 (7):2292-302.