

**AC&T – ACADEMIA DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA**

**PRISCILA FLORENCIANO ANGELOTI**

**SÍNDROMES  
MIELODISPLÁSICAS**

**SÃO JOSÉ DO RIO PRETO/SP**

**Novembro/2016**

## OBJETIVO

Realizar uma apreciação dos trabalhos publicados sobre as Síndromes Mielodisplásicas, com ênfase em seu diagnóstico e prognóstico.

## INTRODUÇÃO

A Síndrome Mielodisplásica (SMD) refere-se a um grupo heterogêneo de distúrbios adquiridos da medula óssea caracterizados por crescimento de progenitores hematopoiéticos, uma medula óssea hiperclonal com citopenia periférica e propensão a progredir para leucemia mielogênica aguda. (GILLILAND, 2005)

São distúrbios originados no microambiente medular, a partir de uma mutação somática das células progenitoras hematopoiéticas (stem cell), o que leva a uma desordem nas vias de sinalização intracelular, resultando em um aumento da apoptose nessas células. (MORAES et al, 2009)

Dessa forma, essa hemopatia caracteriza-se por uma hematopoiese ineficaz, na qual a medula é hiperclonal, mas com diseritropoiese e /ou disgranulopoiese e/ou dismegacariopoiese, o que resulta em citopenias e maturação displásica de uma ou mais linhagens mieloides no sangue. (OLIVEIRA, 2007)

Essas displasias podem vir acompanhadas por aumento de número de mieloblastos no sangue ou na medula, desde que esse aumento não ultrapasse o limite de 20%, e instabilidade genética. (OLIVEIRA, 2007; MORAES et al, 2009)

Quanto a sua etiologia, a SMD pode ser classificada como SMD primária *ou denovo* e secundária. A doença primária não possui uma etiologia totalmente elucidada, sabe-se que ela pode advir de infecções virais, exposição ao benzeno, radiação ionizantes e, mais raramente, de anormalidades congênitas. Alguns trabalhos relatam que mutações em genes que participam da via de sinalização celular e defeitos nos mecanismos de reparo de DNA são fatores de risco para o desenvolvimento de SMD *de novo*. (VASSALO et al, 2009)

Já a SMD secundária é resultante do tratamento quimioterápico, principalmente com agentes alquilantes ou radioterápicos, e apresenta um curso mais agressivo que a SMD *de novo*, além disso cerca de 80% dos casos estão relacionados a anomalias citogenéticas complexas e podem ser de dois tipos: (VASSALO et al, 2009 e MORAES et al, 2009)

- *Tipo clássico*: início tardio, em geral depois de sete anos após a exposição a agentes alquilantes, frequentemente do tipo AREB e citogenética com alterações complexas envolvendo o cromossomo 7. (2)
- *Tipo rapidamente agressivo*: histórico de exposição principalmente a inibidores da topoisomerase, com frequente expressão da proteína p53

e frequentemente com translocações do 11q23 e 21q22. A evolução para LMA pode ser muito rápida. (2)

## EPIDEMIOLOGIA

A SMD é uma condição de incidência crescente com a idade, atualmente considerada a doença onco-hematológica mais comum, superando em adultos, as leucemias agudas mielóide e linfóide e as leucemias crônicas mielóide e linfóide. (3)

Embora raras famílias tenham predisposição hereditária para desenvolver SMD, a maioria dos casos é esporádica. A SMD *de novo* é rara e ocorre raramente em pacientes jovens, sua incidência é de aproximadamente 1 por 100.000 por ano na população geral. Entretanto a incidência aumenta drasticamente com a idade, com uma incidência de 25 a 50 por 100.000 por ano em populações com mais de 60 anos de idade. (GILLILAND, 2005)

A incidência mundial da SMD é de 3 a 5 casos/100.000 habitantes/ano e como já tido acima, cresce esporadicamente com o aumento da idade, chegando a mais de 20/100.000 habitantes/ ano na faixa etária superior a 70 anos. No Brasil, a incidência de SMD é desconhecida e a realização de estudos epidemiológicos se faz necessária. (MORAES et al, 2009)

À medida que a longevidade aumenta nos países desenvolvidos, a prevalência de SMD também aumentará. De forma similar, com os avanços na tecnologia que incluem o uso de suporte de células-tronco e fatores de crescimento hematopoiéticos, a intensidade e a duração do tratamento para o câncer aumentaram drasticamente, à medida que essas manobras terapêuticas são bem-sucedidas em erradicar a doença básica, a incidência de SMD secundária/LMA provavelmente aumentará. (GILLILAND, 2005)

## CLASSIFICAÇÃO OMS 2008

Propostas de classificação morfológica com implicações prognósticas vieram identificar subgrupos de pacientes, orientar diferentes opções terapêuticas e permitir análise comparativa de resultados. (VASSALO et al, 2009)

Em 1982 as SMD foram classificadas morfológicamente pelo grupo FAB (classificação Franco-Americana-Britânica) em cinco subgrupos, com base na avaliação morfológica e no número de blastos no aspirado de medula óssea e no sangue periférico, no tipo e no grau de displasia, na medula e no sangue, e no número de sideroblastos em anel na medula (OLIVEIRA, 2007)

Posteriormente, houve em 2001, foi instituída a classificação da Organização Mundial da Saúde (OMS), que utiliza dados imunofenotípicos, genéticos, clínicos, citomorfológicos e citoquímicos para dividir a SMD em oito grupos. (VASSALO et al, 2009). Essa classificação reconhece a síndrome 5q- e reduz o percentual de blastos que define a leucemia aguda para 20%. A leucemia mielomonocítica crônica (LMMC) passa a ser classificada no grupo das feições mielodisplásicas/meiloproliferativas. Essa classificação foi recentemente revisada, incluindo agora os subtipos da tabela1: (VASSALO et al, 2009)

Tabela 1. 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 <sup>A</sup> Blastos ausentes ou raros (<1%) <sup>B</sup>	Displasia da única linhagem: > 10% das células em uma linhagem mieloide < 5% 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%) <sup>B</sup> Ausência de bastonete de Auer, Monócitos < 1.000/mm <sup>3</sup>	Displasia em >10% das células em duas ou mais linhagens mieloides <5% de blastos. Ausência de bastonete de Auer 15% de sideroblastos em anel
Anemia refratária com excesso de blastos-1 (AREB-1)	Citopenia(s) <5% de blastos <sup>B</sup> Ausência de bastonete de Auer Monócitos <1.000/mm <sup>3</sup>	Displasia de única ou múltiplas linhagens 5 a 9% de blastos <sup>B</sup> 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 <sup>C</sup> <1x10 <sup>9</sup> /L de monócitos	Displasia de única ou múltiplas linhagens 5 a 9% de blastos Bastonete de Auer presente ou não <sup>C</sup>
Síndrome mielodisplásica – não classificável (SMD-NC)	Citopenias <1% de blastos <sup>B</sup>	Displasia em < 10% das células em uma ou mais linhagem mieloide quando acompanhada de anormalidades citogenéticas presuntivas de SMD <sup>D</sup> 5% de blastos
Síndrome mielodisplásica associada com del(5q) isolada	Anemia Contagem de plaquetas normal ou elevada Blastos ausentes ou raros (<1%)	Normo a hiperplasticidade megacariocítica Núcleo hipolobulado <5% de blastos Anormalidade citogenética: del(5q) isolada

<sup>A</sup>Bicitopenia pode ser observada ocasionalmente. Casos com pancitopenia devem ser classificados com SMD-NC

<sup>B</sup>Se a porcentagem de mieloblastos na MO for <5% mas existirem 2 a 4% de mieloblastos no SP, deve-se classificar como AREB-1. Casos de CRDU e CDDM com 1% de mieloblastos no SP devem ser classificados como MDS-NC

<sup>C</sup>Casos com bastonete de Auer e <5% de mieloblastos no SP e <10% na MO devem ser classificados como AREB-2

<sup>D</sup>Mais frequentes: -7 ou del(7q), -5 ou del(5q), i(17q) ou t(17p), del(11q), del(12p), -13 ou (13q), t(11;16)(q23;p13.3)

## ALTERAÇÕES CROMOSSOMICAS

As alterações cromossômicas são observadas em 30% a 50% dos casos SMD primárias, ao diagnóstico, e entre 80% e 90% das secundárias, também denominadas relacionadas a terapia, em especial, após exposição à radiação, a agentes alquilantes e a inibidores da topoisomerase. (CHAUFFAILLE et al, 2006). Seu estudo auxilia no diagnóstico, na classificação, na escolha terapêutica e no prognóstico. (MORAES et al, 2009).

Essas anomalias são clonais, não ocorrem ao acaso, e constituem-se, em geral, de perda de material genético, tanto na forma de monossomia como deleção, observada na maioria dos pacientes com SMD, o que leva a hipótese de inativação dos genes supressores tumorais (GST). O modelo de lesões em múltiplos passos exige uma primeira alteração seguida de outra subsequente. Assim, uma cópia do gene estaria perdida pela deleção ou monossomia e outra sofreria inativação por mutação de ponto ou perda de expressão por metilação. (CHAUFFAILLE et al, 2006; MORAES et al, 2009).

As alterações cromossômicas mais frequentes em SMD envolvem os cromossomos: 5, 7, 8, 11, 13, 17, 20, 21 e X. (CHAUFFAILLE et al, 2006)

- Cromossomo 5: a alteração cromossômica mais comum na SMD é a deleção intersticial do braço longo do cromossomo 5, que pode atingir até 20% dos casos. Há, assim por dizer, duas entidades estanques: a SMD com alterações envolvendo -5/5q e a síndrome 5q, propriamente dita. A primeira está relacionada à SMD pós-terapia e associa-se a outras alterações como monossomia 7. A del(5q-) pode ocorrer tanto em células progenitoras mielóides como em eritroides e há grande interesse em se identificar e definir um gene supressor tumoral presente nessa região. (CHAUFFAILLE et al, 2006)
- Síndrome 5q: se caracteriza por anemia refrataria, acometendo, geralmente mulheres idosas, com idade mediana de 60 anos. Esses pacientes apresentam anemia macrocítica e contagem plaquetária normal, mas por vezes, aumentada com numeroso megacariócitos hipo ou monolobulados. A maioria dos indivíduos evolui para dependência de transfusão de hemácias, mas pouco frequentemente sofrem transformação para leucemia aguda. Entretanto, foram descritas ocorrências de processos auto-imunes. (CHAUFFAILLE et al, 2006)
- Cromossomo 7: deleção completa ou parcial do braço longo do cromossomo ou monossomia 7 são achados frequentes em SMD. Também comumente observados em associação a outras anomalias, como 5q-. As alterações do 7 são observadas em adultos com AREB ou AREBt e frequentemente correlacionadas a curta sobrevida ou evolução para leucemia. (CHAUFFAILLE et al, 2006)
- Cromossomo 8: a trissomia 8 é a alteração numérica mais comum e parece ser predominante no sexo masculino. Não se associa a nenhum subtipo específico, mas geralmente se apresenta como citopenia de uma ou três linhagens. Pacientes com trissomia 8 como anomalia isolada tem maior risco de evoluir para leucemia. (CHAUFFAILLE et al, 2006)
- Cromossomo 11: a deleção 11q e depósito aumentado de ferro já foi descrita, envolvendo preferencialmente bandas mais próximas ao centrômero, como q13 ou q14. O grupo espanhol tem considerado essa deleção como fenômeno indicativo de bom prognóstico e tais pacientes apresentam sobrevida maior do que aqueles com cariótipo normal. No

entanto os rearranjos envolvendo 11q, diferentemente da sua deleção, são indicativo de prognóstico intermediário. (CHAUFFAILLE et al, 2006)

- Cromossomo 13: deleção 13q ocorre em cerca de 5% dos casos de SMD e em qualquer subtipo.
- Cromossomo 17: a síndrome de deleção do braço curto do cromossomo 17 (17p-) é habitualmente observada em SMD relacionada à terapia e raramente em SMD primária. O isocromossomo do braço longo do 17 corresponde, do ponto de vista hematológico, a presença de disgranulopose, anomalia de Pseudo-Pelger-Huet, vacuolização nos neutrófilos, eosinofilia, micromegacariócitos e evolução desfavorável. (CHAUFFAILLE et al, 2006)
- Cromossomo 19: trissomia 19 é mais rara em AR. Em LMMC associa-se a manifestações de doença proliferativa. (CHAUFFAILLE et al, 2006)
- Cromossomo 20: a deleção 20q está presente em aproximadamente 5% dos casos de SMD primária, para qual confere prognóstico relativamente favorável, e em 7% das secundárias. (CHAUFFAILLE et al, 2006)
- Cromossomo 21: a trissomia 21 tem sido observada em baixa porcentagem dos casos de SMD, mas habitualmente em estágios avançados, com maior agressividade e rápida transformação da doença. (CHAUFFAILLE et al, 2006)

As alterações cromossômicas, como já dito acima, correlacionam-se com o curso clínico da doença e com a transformação. Cerca de 30% dos pacientes desenvolvem alterações adicionais com o passar do tempo e 12% dos casos, de início, com cariótipo normal adquirem anomalias subseqüentemente e, em consequência, demonstram pior evolução que aqueles que permanecem com o cariótipo imutável. Por conseguinte, é aconselhável que o cariótipo seja repetido periodicamente, por exemplo, aos seis meses de acompanhamento ou a qualquer momento que haja mudança no curso clínico. (CHAUFFAILLE et al, 2006).

## DIAGNÓSTICO

O diagnóstico inicial de pacientes suspeitos requer anamnese, exame físico, hemograma e contagem de reticulócitos, análise citológica, citoquímica e histopatológica da medula óssea, incluindo a avaliação da rede de reticulina, o estudo citogenético, a dosagem de eritropoietina endógena e a exclusão de causas não clonais que, com frequência, cursam com citopenias e/ou dispoeses. (MAGALHÃES, 2006)

Nas avaliações das alterações hematológicas periféricas deve-se considerar: (MORAES et al, 2009)

Citopenia(s) sustentada(s) por 4-8 semanas, com: (NIERO-MELO et al, 2006)

- Anemia, hemoglobina abaixo de 11g/dL
- Neutropenia abaixo de 1500/mm<sup>3</sup>
- Plaquetopenia abaixo de 100.000/mm<sup>3</sup>
- Monocitose acima de 1000/mm<sup>3</sup>
- Reticulopenia (com ocasional policromasia)
- VCM acima de 100fl

Alterações da série eritróide:

- Dimorfismo

- Macrocitose ovalocítica
- Anisocromia, policromasia
- Poiquilocitose
- Ponteados basófilos
- Com ou sem eritroblastos
- Com ou sem dacriócitos

Alterações granulocíticas:

- Disgranulação
- Hipogranulação e hipossegmentação
- Fragmentação da cromatina
- *Donut cell* (célula em rosca)
- Mieloblastos

Alterações dos monócitos:

- Promonócitos
- Vacuolizações
- Formas grandes e/ou bizarras

Alterações da série megacariocítica:

- Megaplaquetas
- Formas hipogranulares
- Plaquetose (na síndrome 5q-)

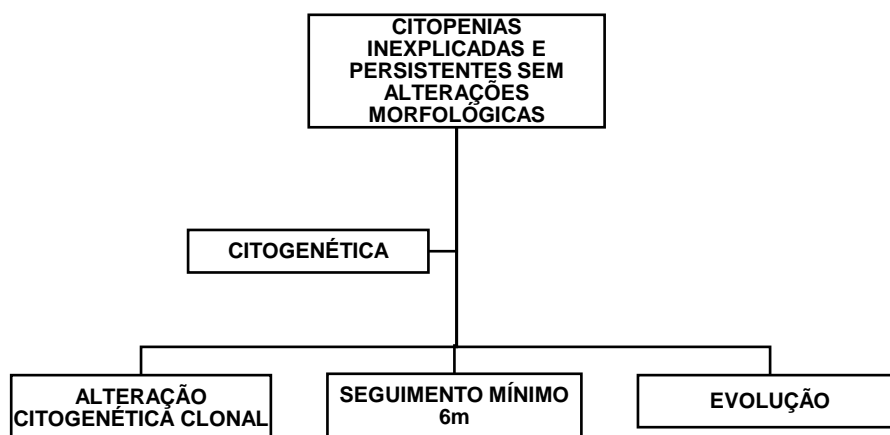
Na maioria dos pacientes com SMD, a MO apresenta-se hiperclonal e se podem observar células displásicas. As displasias só devem ser consideradas quando presentes em 10% ou mais células de uma ou mais séries hematopoiéticas. (MORAES et al, 2009)

A imunofenotipagem realizada por citometria de fluxo tem sido utilizada para detectar expressões anormais de antígenos celulares relacionados à linhagem e maturação das diversas séries hemopoéticas e para verificar aumento de marcadores pró-apoptóticos nessas células. Além disso, é utilizada para detectar a expressão de células CD34+ e CD45+. Recentemente, vários trabalhos mostram a importância das características imunofenotípicas, quali e quantitativas das células progenitoras hematopoiéticas CD34+, células mielóides e monócitos maduros, analisados por citometria de fluxo. (MORAES et al, 2009)

Para critérios de exclusão de doenças não clonais que possuem características semelhantes aos observados na SMD, fazem parte, portanto, da investigação laboratorial de um paciente que se apresenta com citopenias e alterações displásicas:

- Dosagem de vitamina B12 e ácido fólico e se possível dosagem de AMM.
- Dosagem de ferro sérico e capacidade ferropéica e ferritina sérica.
- Dosagem de hormônios tireoideanos (t4livre e TSH).
- Screening para disfunções metabólicas por insuficiência hepática ou renal.
- Sorologias para hepatite B e C e HIV.
- FAN.
- Coombs direto.
- Teste de HAM e, preferencialmente, pesquisa da deficiência de CD55 e CD59 por citometria de fluxo. (MAGALHÃES, 2006)

Nas situações em que se observam citopenias inexplicáveis e persistentes, na ausência de alterações morfológicas ou citogenéticas, o National Comprehensive Cancer Network (NCCN) recomenda um período de observação mínimo de seis meses para o diagnóstico de SMD. (MAGALHÃES, 2006)



O diagnóstico de SMD, com seu potencial para insuficiência medular progressiva e evolução para leucemia aguda, depende, portanto, do processo de exclusão de pelo menos 50% dos pacientes que se apresentam com quadro de citopenias morfológicas medulares (MAGALHÃES, 2006).

## PROGNÓSTICO

Nas mielodisplasias, vários fatores clínicos e laboratoriais foram avaliados como fatores prognósticos, porém poucos mostraram significância estatística quando avaliados como variável independente numa análise multivariada (citogenética e dependência transfusional). Os principais fatores prognósticos estudados são: idade, mielodisplasia primária versus secundária, número de blastos medulares, número de citopenias periféricas, número de linhagens hematopoiéticas displásicas, presença de ALIP na biópsia de medula óssea, níveis séricos de LDH e TDK, imunofenotipagem, expressão gênica molecular, expressão gênica molecular, expressão gênica (*microarray*), citogenética, cultura de células, dependência e carga transfusional. As mielodisplasias secundárias são as relacionadas ao tratamento prévio com radioterapia e/ou quimioterapia a sua pior evolução está relacionada a alterações de mau prognóstico. (APA et al, 2006)

Baseados nesses fatores, várias classificações e sistemas prognósticos foram criados visando definir melhor as síndromes mielodisplásicas quanto a sobrevida global e risco de transformação leucêmica. Os principais são: classificação FAB, classificação WHO, Escore MDS/WHO, escore prognóstico internacional IPSS e escore WPSS. (APA et al, 2006)

A primeira classificação utilizada foi a classificação FAB cujo principal fator prognóstico em termos de sobrevida global e risco de transformação leucêmica é a quantidade de mieloblastos medulares. Já a classificação WHO leva em consideração não somente a contagem de mieloblastos medulares em um patamar máximo inferior (20%) ao utilizado pela classificação FAB, mas também o número de linhagens hematopoiéticas com alterações displásicas na medula óssea e a citogenética no caso da Síndrome de 5q-. (APA et al, 2006)



Também foi proposto o International Prognostic Scoring System (IPSS), que leva em conta o cariótipo, número de citopenias e a porcentagem de blastos na medula óssea para separar os pacientes com as diversas alterações em grupos de comportamento evolutivo dessemelhante de acordo com a tabela 2 e 3: (CHAUFFAILLE et al, 2006)

Tabela 2: Fatores prognósticos de acordo com a classificação IPSS

Pontuação	0	0,5	1,0	1,5	2,0
Blastos na MO (%)	<5	5 a 10	-	11 a 20	21 a 30
Cariótipo <sup>1</sup>	Bom	Intermediário	Ruim		
Citopenias <sup>2</sup>	0 a 1	2 a 3			

1 Cariótipo de baixo risco: normal, deleção de cromossomo Y, deleção do braço longo do cromossomo 5 ou deleção do braço longo do cromossomo 20. Cariótipo de risco intermediário: todas as demais alterações citogenéticas. Cariótipo de risco alto: alterações complexas (>3) ou alterações citogenéticas envolvendo cromossomo 7.

2 Citopenias: neutrófilos <1500/mm<sup>3</sup> ou plaquetas <100.000/mm<sup>3</sup> ou hemoglobina <10g/dl

Tabela 3: Grupos de risco de acordo com a soma de pontos na classificação IPSS

Grupo de Risco	Pontuação
Baixo	0
Intermediário I	0,5 a 1
Intermediário II	1,5 a 2
Alto	> 2,5

Já o sistema proposto por Dunkley, em 2002, alia as características dos grupos de risco do sistema IPSS ao número de linhagens hematopoiéticas com alterações displásicas (Tabela 4). (APA et al, 2006)

Tabela 4: Fatores de acordo com a classificação WHO-presença de displasia e grupo de risco de acordo com a classificação IPSS

Sistema	Prognóstico	Sobrevida média (meses)
Linhagem (RAS;RARS)	Displasia unilineal	36,3 P=0,01
	Displasia multilineal	14,9
IPSS	Baixo	39,1
	Intermediário I	25,2
	Intermediário II	8,3
Linhagem + IPSS	Unilineal+baixo	42,5 P<0,05
	Multilineal+baixo	11,1
	Unilineal+intermediário-1	29,6
	Multilineal+intermediário-1	10,1

Entretanto o sistema prognóstico mais interessante e atual foi o proposto por Malcovati no ASH 2005 (WPSS), que alia os grupos de risco citogenéticos à presença ou não de dependência transfusional, conforme tabela 5. (APA et al, 2006)

Tabela 5: Fatores prognósticos de acordo com a classificação WPSS – associação entre a classificação WHO, cariótipo e dependência transfusional

<b>Variável prognóstica</b>	<b>Valor 0</b>	<b>Valor 1</b>	<b>Valor 2</b>	<b>Valor 3</b>
Categoria WHO	RA, RARS, 5q-	RCMD e RCMD-RS	RAEB -1	RAEB – 2
Cariótipo	Favorável	Intermediário	Desfavorável	
Dependência transfusional	Não	Sim		

O WPSS, por sua vez, permitiu a observação de diferenças na medianas de sobrevida nos cinco grupos de risco e na probabilidade de transformação em leucemia, melhorando, por conseguinte, a capacidade de estratificação dos pacientes e revelando-se uma ferramenta útil para decisão terapêutica. (CHAUFFAILLE, 2006)

Essa proposta recente de integrar o IPSS com a classificação da OMS – o WPSS – considera a dependência transfusional como fator de impacto prognóstico negativo na sobrevida global, em especial nos pacientes de baixo risco, e propõe um modelo de estratificação de risco em cinco categorias com sobrevida mediana que varia de 8 meses a 136 meses. Esse refinamento, além de propor um sistema dinâmico, que pode ser aplicado ao diagnóstico e durante a evolução da doença, beneficia em especial o grande e heterogêneo grupo de baixo risco. (VASSALO et al, 2009)

Já o sistema de Escore Prognóstico (IPSS) recebeu aceitação internacional para a estimativa de prognóstico de pacientes com SMD. No entanto, esse escore não é suficiente para auxiliar na escolha da intervenção terapêutica. Por isso, seria de grande auxílio no tratamento do paciente com SMD o estabelecimento de novos marcadores moleculares que reflitam claramente a progressão da doença. (MORAES et al, 2009)

Como visto, a regulação da apoptose é de extrema importância na patogênese e progressão das malignidades hematológicas. Devido a isto, muitos grupos têm pesquisado a utilização de proteínas reguladoras da apoptose como novos marcadores moleculares de diagnóstico e prognóstico de SMD. (MORAES et al, 2009)

Além destas proteínas outras estão sendo estudadas como possíveis marcadores de prognóstico e progressão da SMD. A Bmi-1 é uma proteína necessária para regulação da renovação de células hematopoiéticas em adultos. Grupos demonstraram que a superexpressão do gene Bmi1 pode estar relacionada com a proliferação de células neoplásicas e progressão de malignidades hematopoiéticas. (MORAES et al, 2009)

Um recente estudo demonstrou que a positividade de Bmi1 em células CD34+ correlaciona-se positivamente com o IPSS, sugerindo que a positividade dessa proteína em células CD34+ seja um preditor de progressão e prognóstico da SMD. O prognóstico desfavorável apresentado pelos pacientes com LMA secundária à SMD torna o diagnóstico diferencial dessa ainda mais imprescindível. (MORAES et al, 2009)

Também em relação ao prognóstico, as alterações cromossômicas são de extrema importância por serem variáveis independentes de valor prognóstico, devendo ser investigadas em todos os pacientes com esses grupos de doenças, não apenas ao diagnóstico, mas subsequentemente no acompanhamento evolutivo. (CHAUFFAILLE, 2006)

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

Apesar de todos os avanços, não foram ainda elucidados quais os mecanismos moleculares que desencadeiam a SMD ou a sua transformação em LMA, apenas o conhecimento mais profundo da genética e da biologia desse conjunto de doenças irá permitir um discernimento do que realmente importa na gênese e evolução da doença. (CHAUFFAILLE, 2006)

Devido a essas características heterogêneas o diagnóstico da SMD nem sempre é simples e exige do profissional de saúde, além dos conhecimentos sobre características laboratoriais, critérios diagnósticos e avaliação do prognóstico; o conhecimento na área de biologia molecular. (MORAES et al, 2009)

Já com relação ao prognóstico a proposta a ser formulada é a avaliação do sistema WPSS como um sistema prognóstico capaz de substituir o IPSS, a fim de melhor definir os grupos de risco e, conseqüentemente, as diferentes abordagens terapêuticas para cada um deles. (APA et al, 2006)

Um diagnóstico correto e a estratificação prognóstica são importantes para seleção do tratamento adequado e para a seleção de um subgrupo de pacientes que potencialmente se beneficia de intervenção terapêutica precoce. (VASSALO et al, 2009)

## Resumo

As Síndromes Mielodisplásicas são um grupo heterogêneo de distúrbios adquiridos da medula óssea caracterizados por crescimento de progenitores hematopoiéticos, uma medula óssea hiperclonal com citopenia periférica e propensão a progredir para leucemia mielogênica aguda. Sua etiologia pode ser dividida em dois grupos: SMD primária *ou denovo* e secundária. A doença primária não possui uma etiologia totalmente elucidada, sabe-se que ela pode advir de infecções virais, exposição ao benzeno, radiação ionizantes e, mais raramente, de anormalidades congênitas. Já a SMD secundária é resultante do tratamento quimioterápico, principalmente com agentes alquilantes ou radioterápicos, e apresenta um curso mais agressivo que a SMD *de novo*. Propostas de classificação morfológica com implicações prognósticas vieram identificar subgrupos de pacientes, orientar diferentes opções terapêuticas e permitir análise comparativa de resultados. O diagnóstico da SMD nem sempre é simples devido a heterogeneidade desse grupo de doenças e se torna muito importante, juntamente com seu prognóstico, para a seleção do tratamento adequado e uma intervenção terapêutica precoce.

**Palavras chave:** Síndromes mielodisplásicas, classificação OMS, diagnóstico, prognóstico.

## ABSTRACT

Myelodysplastic syndromes are a heterogeneous group of acquired, bone marrow disorders, characterized by growth of hematopoietic progenitors, a hypercellular bone marrow with peripheral cytopenia and a propense to progress to acute myeloid leukemia. It's etiology can be divided in two groups: Primary MDS or *de novo* and secondary. The primary disease doesn't have a fully elucidated etiology, it is known to be due to viral infections, benzene exposure, ionizing radiation, and, more rarely congenital abnormalities. Secondary MDS is the result of chemotherapeutic treatment, mainly with alkylating or radiotherapeutic agents, and presents a more aggressive course than *de novo* MDS. Morphological classification proposals with prognostic implications come to identify subgroups of patients, guide different therapeutic options and allow comparative analysis of results. The diagnosis of MDS isn't always simple, due to the heterogeneity of this group of disease and become very important, together with its prognosis, for the selection of the appropriate treatment and an early therapeutic intervention.

**Key words:** Myelodysplastic syndrome, WHO Classification 2008, diagnostic, prognostic.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Moraes ACR, Licínio MA, Pragnussat L, Moral JAGD, Silva MCS. Síndromes mielodisplásicas: Aspectos moleculares, laboratoriais e a classificação OMS 2008. Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia, 2009.

Magalhães, SMM. Síndromes mielodisplásicas – diagnóstico de exclusão. Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia, 2006; 28(3): 175-177.

Niero-Melo L, Resende LSR, Gaiolla RD, Oliveira CT, Domingues MAC, Neto FAM. Diretrizes para diagnóstico morfológico em síndromes mielodisplásicas. Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia, 2006; 28(3): 167-174.

Chauffaille MLLF. Alterações cromossômicas em síndrome mielodisplásica. Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia, 2006; 28(3): 182-187.

Chauffaille MLLF. Alterações moleculares em síndrome mielodisplásica. Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia, 2006, 28(3): 188-193.

Apa AG, Gutz CNRM. Fatores prognósticos nas síndromes mielodisplásicas. Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia, 2006; 28(3): 198-200.

Vassalo J, Magalhães SMM. Síndromes mielodisplásicas e mielodisplásicas/mieloproliferativas. Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia, 2009.

Oliveira RAG. Hemograma como fazer e interpretar. Editora LMP, São Paulo, 2007.

Goldman MDL, Ausiello MDD. Tratado de Medicina Interna – Tradução da 22ª edição. Elsevier, Rio de Janeiro, 2005.