

ASPECTOS GERAIS DA SÍNDROME MIELODISPLÁSICA

Janaína Simone de Nadai de Souza *

RESUMO

As Síndromes Mielodisplásicas são um grupo heterogêneo de doenças clonais das células progenitoras hematopoiéticas pluripotentes, que causam citopenias periféricas, displasia em uma ou mais linhagens celulares mieloides, hematopoiese ineficaz e risco do desenvolvimento de Leucemia Mieloide Aguda (LMA). É uma patologia que acomete principalmente idosos do sexo masculino. Considerando o progressivo aumento da taxa de envelhecimento da população mundial, faz-se necessário maiores estudos acerca desta doença, já que não se chega facilmente ao seu diagnóstico. Há várias subdivisões, cada uma apresentando um prognóstico distinto, e na avaliação dessas divisões, consideram-se a clínica, achados citomorfológicos e citogenéticos. Nesta revisão bibliográfica serão abordados os aspectos clínicos, laboratoriais, citogenéticos e prognósticos da doença.

Palavras-chave: mielodisplasia, síndrome mielodisplásica, idosos, SMD, displasias celulares.

1 INTRODUÇÃO

De acordo com dados da ONU (Organização das Nações Unidas), a população mundial, que hoje já ultrapassou os 7,2 bilhões de pessoas (ONU, 2013), vem aumentando exponencialmente. A expectativa de vida da população brasileira na década de 50 era de 43,2 anos, atingindo 63,5 anos na década de 80 (KALACHE *et.al*, 1987) e, de acordo com dados divulgados pelo IBGE (Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística), no ano 2012 a expectativa de vida do brasileiro chegou aos 74,6 anos, com a tendência de aumentar progressivamente, devido aos avanços na área médica e um maior investimento para esse público-alvo.

Devido a isso, faz-se necessário conhecer melhor algumas patologias e distúrbios típicos de pessoas idosas, a fim de se ter um diagnóstico médico rápido, preciso e eficaz.

As síndromes mielodisplásicas (SMD ou mielodisplasias) acometem idosos com idade média de 70 anos, na incidência de 1 em cada 10.000 pessoas, que vem aumentando.

*Bióloga pela Pontifícia Universidade Católica de Campinas
Analista Clínica no Hospital e Maternidade Celso Pierro, de Campinas, SP
E-mail: janaina26@gmail.com

Indivíduos do sexo masculino são mais comumente afetados, e muitos pacientes com idade média de 50 anos também são diagnosticados. Os sintomas, quando presentes, são: anemia, febre, infecções, hematomas e sangramentos (RUBIN e LEOPOLD, 1998). Trata-se de um grupo de transtornos hematológicos, com desordens clonais na célula tronco (*stem cell*), que trazem diferenciação anormal dos elementos sanguíneos, citopenias refratárias crônicas (com anemia presente), e, frequentemente, conversão para leucemia aguda. A origem dessa doença normalmente é sem causa aparente. É sugerido por alguns estudos epidemiológicos que pacientes com SMD haviam sofrido exposição em níveis acima dos normais a agentes mutagênicos potenciais (a exemplo do benzeno). Contudo, na maioria dos pacientes, tal exposição precedente não foi evidenciada. Deve-se considerar a maior tendência de ocorrerem mutações espontâneas em indivíduos idosos (WINTROBE, 1998).

2 OBJETIVO

Elucidar os aspectos laboratoriais e clínicos das Síndromes Mielodisplásicas: suas características, achados laboratoriais, citogenética e prognóstico, através de pesquisa de levantamento bibliográfico.

3 DESENVOLVIMENTO

Aspectos gerais e manifestações clínicas

As mielodisplasias acometem, majoritariamente, idosos que tenham idade média de 70 anos (metade dos pacientes têm mais de 70 anos e menos de 25% têm menos de 50 anos de idade), em sua maioria, homens. Surgem devido a um defeito adquirido no DNA de um ou vários cromossomos de uma célula progenitora hematopoiética. Embora tenha relação com pré-exposição a agentes mutagênicos potenciais, em grande parte dos pacientes a doença surge de maneira totalmente sem causa aparente, provavelmente devido ao fato de, nas pessoas idosas, haver maior tendência da ocorrência de mutações espontâneas. (HOFFBRAND, 2002). Podem ocorrer em pacientes pediátricos, secundariamente a anomalias hematológicas congênitas, como por exemplo a anemia de Fanconi (VASSALO *et.al*, 2009).

O diagnóstico para a síndrome mielodisplásica só é fechado após seis meses de acompanhamento e com a certeza de que o estado anêmico do paciente não se alterou com os tratamentos convencionais (UNICAMP, 2005). Os seguintes exames são feitos para a

diagnóstica da doença: hemograma, mielograma, biópsia de medula óssea, imunofenotipagem e cariótipo ou FISH (Hibridização *in situ* Fluorescente) (ABRALE, 2014).

Dentre os sintomas clínicos da doença, incluem-se: cansaço excessivo e palidez (devido à anemia que ela provoca), infecções frequentes ou graves (em decorrência de leucopenia), fácil sangramento de mucosas ou tecidos do corpo (em consequência à diminuição na contagem sanguínea de plaquetas), febre, perda de peso e de apetite (ABRALE, 2014).

Ao longo do tempo, as síndromes mielodisplásicas foram recebendo distintas denominações. Em 1938, anemia refratária; 1949 a 1953, anemia pré-leucêmica; 1956, anemia sideroblástica adquirida; 1963, leucemia aguda indolente ou pré-leucemia. Ainda mesmo no século XXI, a dificuldade no entendimento integral da patogênese da doença limita a capacidade de esclarecer questões inerentes a ela, tornando-se um grande desafio a todos aqueles que trabalham na área da saúde humana, mais especificamente no âmbito da hematologia (MAIOLI e SOUZA, 2012).

Achados laboratoriais

Abaixo serão citados alguns achados laboratoriais importantes para o diagnóstico da SMD. Porém, vale lembrar que não é necessária a ocorrência de todos eles simultaneamente:

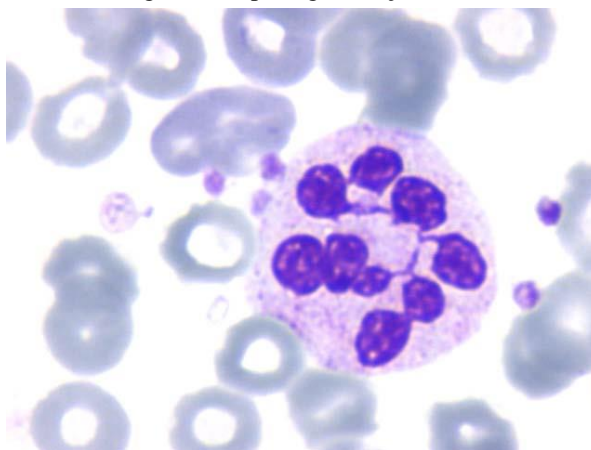
- citopenia persistente, de 4 a 8 semanas (no mínimo), com a presença de plaquetopenia abaixo de $100.000/\text{mm}^3$, neutropenia abaixo de $1500/\text{mm}^3$, anemia com hemoglobina abaixo de 11g/dl, monocitose acima de $1000/\text{mm}^3$, reticulocitopenia, com policromasia eventual;
- dupla população da série eritroide, apresentando dimorfismo, poiquilocitose, anisocromia, policromasia, macrocitose (VCM acima de 100fl), pontilhados basófilos, apresentando ou não dacriócitos e eritroblastos;
- granulócitos com hipo ou agranulação e hipossegmentação (formas *pelgeroides*), com grânulos grosseiros e mal distribuídos (disgranulação), cromatina fragmentada, *donut cell* (célula com formato de rosca), mieloblastos dos tipos I, II e III (tipo I: menores, com alta relação núcleo-citoplasma, cromatina não condensada e mais fina, sem grânulos, sem Bastão de Auer; tipo II: em geral, maiores que o tipo I, cromatina mais condensada, Zona de Golgi proeminente, 1 a 3 nucléolos notórios; tipo III: semelhantes aos do tipo II, porém com granulação azurófila mais evidenciada, sem Golgi presente);
- hipersegmentação nuclear (Figura 1);
- monócitos com vacuolizações citoplasmáticas, promonócitos, formas grandes e anormais;

- megaplaquetas, com hipogranulação e plaquetose (especificamente na síndrome 5q-, na qual ocorre deleção do braço longo do cromossomo 5) (MELO *et.al*, 2006).

A medula óssea apresenta-se normo ou hiper celular, portando células com anormalidades morfológicas chamadas alterações displásicas, com mudança na forma, tamanho e organização celular (Figura 2). Podem haver células muito imaturas na medula óssea, denominadas blastos leucêmicos (LATIN AMERICAN LEUKEMIA NET, 2009).

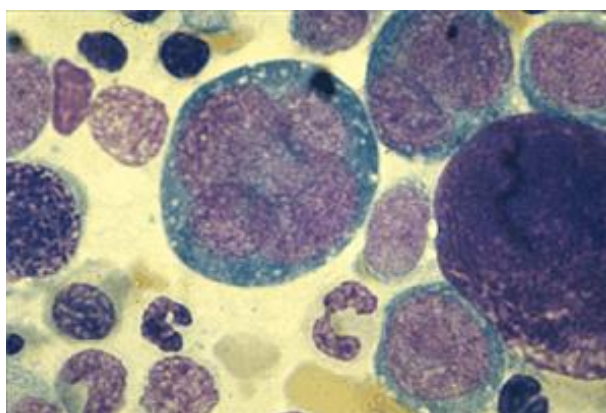
Outras características importantes a serem evidenciadas são: retardo maturativo das células, mitoses anômalas (descontroladas), assincronismo maturativo entre núcleo-citoplasma, presença de mais de um núcleo em uma única célula (multinuclearidade), falhas de hemoglobinação, vacuolização citoplasmática e formas celulares aberrantes (Figuras 3, 4 e 5).

Figura 1. Hipersegmentação nuclear.



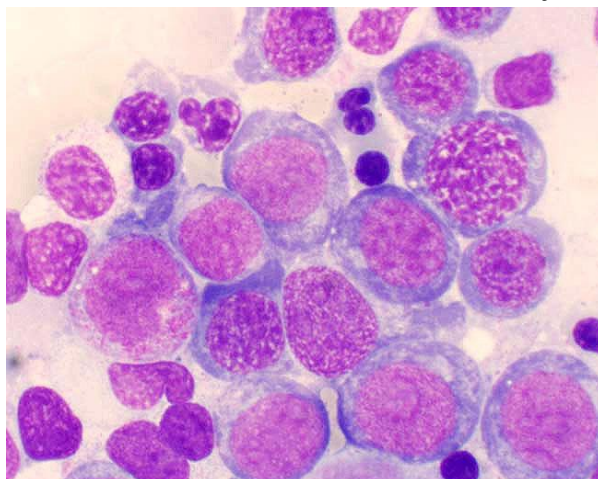
Fonte: DDC Novas Perspectivas

Figura 2. Aspecto microscópico de medula óssea mielodisplásica, com células bizarras e anormais.



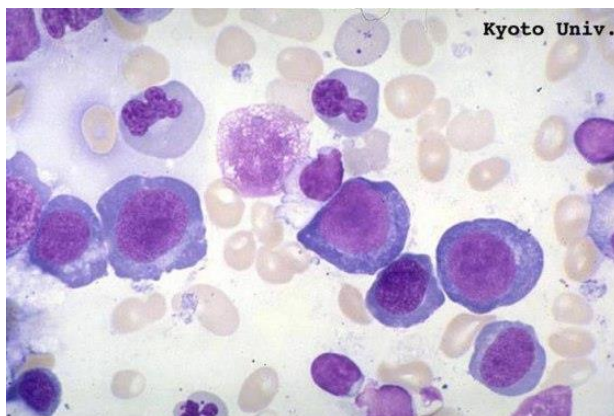
Fonte: Latin American Leukemia Net.

Figura 3. Formas aberrantes e assincronismo de maturação celular.



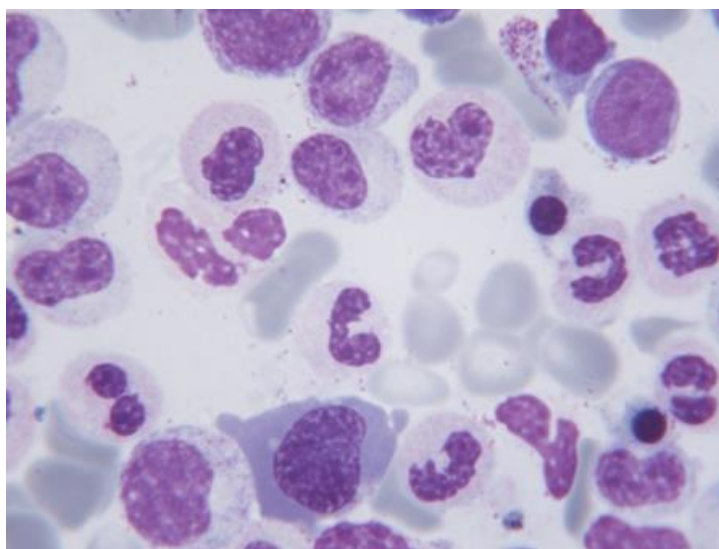
Fonte: Associação Portuguesa Contra a Leucemia (APLC).

Figura 4. Diseritropoiese.



Fonte: Look For Diagnosis.Com.

Figura 5. Granulócitos com hipogranulação e assincronia núcleo-citoplasmática.



Fonte: Síndromes mielodisplásicas.Blogspot.br

Em 1982, o grupo Franco-Americano-Britânico (FAB) propôs uma divisão das síndromes mielodisplásicas (Tabela 1), de acordo com as alterações morfológicas observadas nas mesmas. Essa divisão foi revisada em 1985, e considera significativa displasia em pelo menos duas linhagens hemopoiéticas, no sangue ou na medula óssea, o número de blastos no sangue ou na medula óssea, a presença ou ausência de sideroblastos em anel e a presença de bastonetes de Auer. Há a divisão dos pacientes em cinco subgrupos: 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). Nos quatro primeiros subgrupos há a presença de menos de 5% de blastos. Já na ARSA, há no mínimo 15% de sideroblastos em anel. Na AREB, de 5 a 20% de blastos e, na AREB-T, de 21 a 29% de blastos, ou qualquer número de blastos com bastonete de Auer. É considerada leucemia mielóide aguda quando o número de blastos é igual ou maior que 30%. Através da classificação FAB é possível delinear a sobrevida dos pacientes de cada subgrupo da doença. Os grupos de baixo risco (AR e ARSA) têm sobrevida de quatro a cinco anos, o de risco intermediário (AREB), de aproximadamente um ano e o de alto risco (AREB-T), com rápida transformação para Leucemia Mielóide Aguda e sobrevida bastante curta. Embora muitos casos não pudessem ser encaixados em nenhum subtipo da classificação, o critério da FAB foi bastante aceito pelos médicos durante os últimos 25 anos, ajudando a uniformizar a linguagem usada no mundo todo e estabelecendo abordagens terapêuticas e diagnósticas (BORTOLHEIRO, 2006).

Tabela 1
A Classificação FAB

Tipo	Sangue periférico	Medula óssea
Anemia Refratária (AR)	Blastos \leq 1%	Blastos \leq 5%
Anemia refratária com sideroblastos em anel (ARSA)	Blastos \leq 1%	Blastos \leq 5% Sideroblastos em anel $>$ 15%
Anemia refratária com excesso de blastos (AREB)	Blastos $<$ 5%	Blastos $>$ 5% e $<$ 20%
Leucemia mielomonocítica crônica (LMMC)	Blastos $<$ 5% Monócitos $>$ 1000/mm ³	Blastos $<$ 20%
Anemia refratária com excesso de blastos em transformação (AREB-T)	Blastos \geq 5%	Blastos entre $>$ 20% e $<$ 30% ou com bastonetes de Auer

Fonte: BORTOLHEIRO, 2006.

No ano de 1997, um grupo de clínicos e morfologistas se reuniu através do incentivo da ONU (Organização das Nações Unidas), a fim de elaborar uma nova classificação das SMD. Nessa classificação, há a associação da imunofenotipagem e da genética aos dados clínicos, morfológicos e citoquímicos usados na classificação FAB (Tabela 2). Tem sido melhorada com base em estudos laboratoriais e clínicos. A mudança mais radical e também mais controversa, foi a diminuição de blastos para LMA de 30% para 20%.

Tabela 2
Classificação OMS

Tipo	Sangue Periférico	Medula óssea
Anemia Refratária (AR)	Anemia, blastos <1%	Displasia apenas na linhagem eritroblástica, <5% de blastos
Anemia refratária com sideroblastos em anel (ARSA)	Anemia Ausência de blastos	Displasia apenas na linhagem eritroblástica, <5% de blastos, < 15% de sideroblastos em anel
Citopenia refratária com displasia Multilinhagem (CRDM)	Bi ou pancitopenia, <1% blastos	Displasia em $\geq 10\%$ das células de duas ou mais linhagens, <5% de blastos
Citopenia refratária com displasia multilinhagem e sideroblastos em anel (CRDMSA)	Bi ou pancitopenia, <1% blastos	Displasia em $\geq 10\%$ das células de duas ou mais linhagens, <5% de blastos e $\geq 15\%$ de sideroblastos em anel
Anemia refratária com excesso de blastos -1 (AREB-1)	Bi ou pancitopenia, blastos < 5%	Displasia uni ou multilinhagem 5%-9% de blastos
Anemia refratária com excesso de blastos -2 (AREB-2)	Bi ou pancitopenia, blastos 5%-19% Monócitos <1000/mm ³	Displasia uni ou multilinhagem 10%-19% de blastos
Síndrome mielodisplásica inclassificável	Neutropenia ou plaquetopenia, Blastos raros ou ausentes	Displasia unilinhagem, blastos <5%
Síndrome mielodisplásica com del (5q) isolada	Anemia, plaquetas normais ou elevadas, <5% blastos	Megacariócitos em número normal ou elevado com núcleos unilobulados <5% blastos, 5q-

Fonte: BORTOLHEIRO, 2006>

Citogenética

Cerca de 30 a 50% dos pacientes apresentam anormalidades citogenéticas. Essa frequência pode variar de acordo com o subtipo de SMD, podendo ser muito baixa ou até inexistente. A grande parte dos pacientes portadores de mielodisplasia apresenta anormalidades citogenéticas relacionadas à perda ou ganhos de grandes segmentos dos cromossomos. Os mais frequentes são -5 ou -5q, -7, +8 e 20q-. Essas alterações citogenéticas são responsáveis por eventos secundários na patogênese da doença. Porém, algumas delas apresentam correlação com a clínica, a exemplo da deleção intersticial do cromossomo 5q (MAIOLI e SOUZA, 2012).

Prognóstico

Segundo Apa e Gutz (2006), diversos fatores são considerados na avaliação do prognóstico do paciente portador de mielodisplasia, de acordo com a classificação FAB. Os principais são: idade, número de blastos medulares, quantidade de citopenias periféricas, número de linhagens hematopoiéticas displásicas, imunofenotipagem e citogenética. Baseado nisso, em 1997 foi possível criar um sistema prognóstico denominado Sistema Internacional para avaliação Prognóstica (*International Prognostic Scoring System- IPSS*), que, posteriormente, pudesse ser comparado aos métodos de avaliação preexistentes. Após isso, a OMS realizou algumas modificações, estabelecendo o WPSS (*World Health Organization-Prognostic Scoring System*)²² (Tabela 3) (MAIOLI e SOUZA, 2012).

Tabela 3. Classificação prognóstica das SMD (IPSS; WPSS).

Por IPSS	Valor dos escores				
	0	0,5	1,0	1,5	2,0
Blastos da MO	<5%	5-10%	-	11-20%	21-30%
Cariótipo ^a	Bom	Intermediário	Ruim	-	-
Citopenia ^b	0 ou 1	2 ou 3	-	-	-

Por WPSS	Valor dos escores			
	0	1	2	3
Categoria OMS-2001	AR, ARSA, 5q-	CDDM, RCDM-SA	AREB-1	AREB-2
Cariótipo ^b	Bom	Intermediário	Ruim	-
Dependência Transfusional ^c	Nenhuma	Regular	-	-

¹IPSS: Sistema Internacional de Escore de Prognóstico. Grupos de Riscos IPSS (valor da soma dos escores): Baixo: 0; Intermediário-1: 0,5-1; Intermediário-2: >1-1,5; Alto: ≥2.

²WPSS: Classificação proposta pela OMS. Baseada no Sistema de Escore Prognóstico. Grupos de Riscos WPSS (valor das somas dos escores): Muito baixo=0; Baixo=1; Intermediário=2; Alto=3-4; Muito alto=5-6.

³Cariótipo: Bom: del(5q), del(20q), -Y; Ruim: cromossomo 7 e/ou ≥3 anormalidades; Intermediário: outras.

^bCitopenia: hemoglobina <10 g/dL; neutrófilos <1.5 x 10⁹/L; plaquetas <100 x 10⁹/L.

^cDependência Transfusional: ≥ 1unidade de concentrado de hemácias cada 8 semanas durante 4 meses.

Fonte: MAIOLI e SOUZA, 2012

O IPSS estratifica os pacientes em 4 classificações de risco, que separadamente fazem uma projeção da sobrevida e o risco de evolução para LMA: baixo, intermédio-1 (int-1), intermédio-2 (int- 2) e alto risco. Já o WPSS subdivide os doentes em 5 categorias de risco distintas: muito baixo (score=0), baixo (score=1), intermédio (score=2), alto (score=3-4) ou muito alto (score=5-6). Através do método do WPSS, é possível aferir uma avaliação prognóstica dinâmica, ao longo do curso clínico da doença. Dessa maneira, o prognóstico de determinado indivíduo é informado ao longo do processo da doença, incluindo nisso o momento da progressão. Já o IPSS fornece o prognóstico apenas no momento do diagnóstico, sendo um método menos dinâmico que o anterior. Vale ressaltar que, pelo WPSS, se o doente progredir durante o tratamento, o score pode se alterar, e a categoria se modificar para um novo grupo de risco (OLIVEIRA, 2009).

4 CONCLUSÃO

Através deste artigo, pôde-se entender um pouco mais sobre a fisiopatologia das Síndromes Mielodisplásicas. Considerando a taxa crescente de envelhecimento da população mundial e do grau de complexidade dessas doenças, é de suma importância que novos estudos

e pesquisas sejam feitos nessa área, a fim de aprofundar os conhecimentos e aperfeiçoar cada vez mais os métodos diagnósticos, proporcionando melhor prognóstico e qualidade de vida para esses pacientes.

5 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

APA, Alexandre G.; GUTZ, Cibelli N. R. M. **Fatores prognósticos nas síndromes mielodisplásicas.** Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia, Julho a Setembro de 2006, vol. 28, nº 3. São José do Rio Preto, Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S1516-84842006000300009&script=sci_arttext

BORTOLHEIRO, Teresa C. **Classificações morfológicas das síndromes mielodisplásicas: da classificação Franco-Americana-Britânica (FAB) à classificação da Organização Mundial da Saúde (OMS).** Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia, Julho de 2006, vol. 28, no. 3. São José do Rio Preto. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1516-84842006000300008

HOFFBRAND, A. V.; PETTIT, J.E.; MOSS, P.A.H. **Essential haematology.** Blackwell science, London, 2002.

KALACHE, Alexandre; VERAS, Renato P., Ramos, Luiz Roberto. **O envelhecimento da população mundial – Um desafio novo.** Revista Saúde Pública, 1987, São Paulo. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/rsp/v21n3/05.pdf>

MAIOLI, Maria Cristina P.; SOUZA, Maria Helena F.O. **Síndromes mielodisplásicas.** Revista Hospital Universitário Pedro Ernesto, Janeiro 2012, Vol. 11, N. 1. Rio de Janeiro, Disponível em http://revista.hupe.uerj.br/detalhe_artigo.asp?id=289

MELO, Ligia Niero; RESENDE, Lucilene S. R.; GAIOLLA, Rafael D.; OLIVEIRA, Claudia T.; DOMINGUES, Maria A. C.; NETO, Francisco A. Moraes. **Diretrizes para diagnóstico morfológico em Síndromes Mielodisplásicas.** Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia, Julho de 2006, vol. 28, no. 3. São José do Rio Preto,. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S1516-84842006000300003&script=sci_arttext

NASCIMENTO, Paulo César. **Hemocentro investiga distúrbios sanguíneos.** Jornal da Unicamp. Campinas, 22 de Agosto de 2005. Disponível em: http://www.unicamp.br/unicamp/unicamp_hoje/ju/agosto2005/ju298pag03.html

OLIVEIRA, Mari João Valente. **Citogenética convencional e citogenética molecular na caracterização genética das síndromes mielodisplásicas – técnicas complementares ou alternativas?** Dissertação de Candidatura ao grau de Mestre em Oncologia submetida ao Instituto de Ciências Biomédicas de Abel Salazar da Universidade do Porto e à Thomas Jefferson University. Porto, 2009. Disponível em: <http://repositorio-aberto.up.pt/bitstream/10216/20573/2/Dissertao%20Mestrado%20Maria%20Joo%20Oliveira.pdf>

RUBIN, Ronald N.; LEOPOLD, Lance H. **Hematologic pathophysiology.** Fence Creek Publishing, Connecticut, 1998.

VASSALO, José. **Síndromes mielodisplásicas.** Disponível em: <http://anatpat.unicamp.br/tasmds.html>

VASSALO, José; Magalhães, Silvia M.M. **Síndromes Mielodisplásicas e Mielodisplásicas / Mieloproliferativas.** Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia Julho a Agosto de 2009, vol. 31, no 4. São Paulo, Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S1516-84842009000400015&script=sci_arttext.

WINTROBE, Maxwell M.; LEE, G. Richard; BITHELL, Thomas C.; FOERSTER, John; ATHENS, John W.; LUKENS, John N. **Hematologia clínica.** Editora Manole, São Paulo, 1998.

WOOD, Marie E.; BUNN, Paul A. **Segredos em hematologia / oncologia.** Artes médicas sul, Porto Alegre, 1996.

Jornal Estadão – 13/06/2013. Disponível em:
<http://internacional.estadao.com.br/noticias/geral,onu-populacao-mundial-e-de-7-2-bilhoes-de-pessoas,1042156>

Brasileiro nasce com expectativa de vida de 74,6 anos. G1 Brasil – 02/12/2013. Disponível em: <http://g1.globo.com/brasil/noticia/2013/12/brasileiro-nasce-com-expectativa-de-vida-de-746-anos-aponta-ibge.html>

ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE LINFOMA E LEUCEMIA (ABRALE). São Paulo, 2012. Disponível em: <http://www.abrale.org.br/docs/mielodisplasia.html>

Associação Portuguesa contra a Leucemia (APCL). Lisboa, 2014. Disponível em: <http://www.apcl.pt/leucemia/outras-doencas-hematologicas/sindroma-mielodisplasicos>