

AC&T ACADEMIA DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA - SÃO JOSÉ DO RIO PRETO-SP
CURSO DE PÓS-GRADUAÇÃO LATO-SENSU EM HEMATOLOGIA E BANCO DE
SANGUE

**SÍNDROME MIELODISPLÁSICA: ALTERAÇÕES FISIOPATOLOGICAS E
DIAGNÓSTICO**

PRISCILA AGUIAR DOS SANTOS

Montes Claros - MG
2020

PRISCILA AGUIAR DOS SANTOS

**SÍNDROME MIELODISPLÁSICA: ALTERAÇÕES FISIOPATOLOGICAS E
DIAGNÓSTICO**

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado à Academia De Ciência e
Tecnologia como requisito parcial para
obtenção do título de Especialista.

Montes Claros - MG
2020

RESUMO

A hematopoese é um sistema extremamente ordenado e responsável pela produção das células sanguíneas que dão origem aos eritrócitos, leucócitos e plaquetas. Esse processo se inicia na vida Intrauterina e começa com células que compõem o saco vitelínico logo nas primeiras semanas de gestação. As Síndromes mielodisplásicas compreendem uma desorganização clonal da hematopoese, é marcada pela medula óssea hipercelular, displásica e por citopenias periféricas que podem vir seguidas por maturação, mas em alguns casos a medula óssea se apresenta hipocelular com células displásicas. Apesar de pouco conhecimento sobre patogênese da SMD, é admissível a ideia que ela se inicia em uma célula tronco que tenha sofrido um dano no DNA. A classificação da SMD se baseia nos conceitos de duas entidades: Grupo Franco-American Britânico (FAB) e Organização Mundial da Saúde (OMS). A FAB se baseou nas alterações morfológicas e citoquímicas do sangue periférico e medula óssea e a OMS na imunofenotipagem, genética, associada aos citados anteriormente. Ela pode ter origem primária (de novo) de causa desconhecida, ou secundária, que pode se iniciar após tratamento radioterápico, quimioterápico ou transplante de medula óssea autólogo. O prognóstico é altamente variável e depende das anomalias cromossômicas, alterações gênicas e epigenéticas e o diagnóstico é considerado difícil, pois a doença se assemelha com situações reacionais e doenças onco-hematológicas.

Palavras-chave: Síndrome mielodisplásica. Mielodisplasia. Citogenética. SMD. Hematopoese. Diagnóstico da SMD.

ABSTRACT

Hematopoiesis is an extremely ordered system responsible for the production of blood cells that give rise to erythrocytes, leukocytes and platelets. This process begins in Intrauterine life and begins with cells that make up the yolk sac in the first weeks of pregnancy. Myelodysplastic syndromes comprise a clonal disorganization of hematopoiesis, it is marked by hypercellular, dysplastic bone marrow and by peripheral cytopenias that may be followed by maturation, but in some cases the bone marrow is hypocellular with dysplastic cells. Despite little knowledge about the pathogenesis of SMD, the idea that it starts in a stem cell that has suffered DNA damage is admissible. The SMD classification is based on the concepts of two entities: British Franco-American Group (FAB) and World Health Organization (WHO). The FAB was based on the morphological and cytochemical changes of peripheral blood and bone marrow and the WHO on immunophenotyping, genetics, associated with those previously mentioned. It can have primary (again) origin of unknown cause, or secondary, which can start after radiotherapy, chemotherapy or autologous bone marrow transplantation. The prognosis is highly variable and depends on chromosomal abnormalities, genetic and epigenetic changes and the diagnosis is considered difficult, since the disease is similar to reaction situations and onco-hematological diseases.

1 INTRODUÇÃO

A hematopoese é um sistema extremamente ordenado e responsável pela produção das células sanguíneas, dela, resultam os eritrócitos, leucócitos e plaquetas⁷. Esse processo se inicia na vida Intrauterina a começar das células que compõem o saco vitelínico logo nas primeiras semanas de gestação, em seguida o fígado começa produzir eritrócitos e granulócitos e o baço produz os linfócitos. Após um tempo a medula óssea passa a produzir todas essas células¹⁹.

As Síndromes mielodisplásicas compreendem uma desorganização clonal da hematopoese, ela é marcada por medula óssea hipercelular, displásica e citopenias periféricas que podem vir seguida por falha na maturação, em alguns casos, a medula óssea se apresenta hipocelular com células displásicas, o que afeta seu tamanho, forma e organização^{6,20,5}. O processo patológico que estimula as anomalias hematológicas abrange o aumento do apoptose, que por sua vez, pode levar a leucemia mielóide aguda². A SMD é mais comum em idosos do sexo masculino com o pico por volta de 70 anos de idade, essa faixa etária é mais afetada em consequência do acúmulo gradual de danos ao genoma através de carcinógenos endógenos e exógenos ao longo da vida, na infância, raramente acontece,¹⁵.

Apesar de pouco conhecimento sobre patogênese da SMD, é admissível a ideia que ela se inicia em uma célula tronco que tenha sofrido um dano no DNA⁵. A célula progenitora hematopoética que sofreu mutações pode originar a inibição da diferenciação, levando a displasia, já os defeitos posteriores que atingem a proliferação mielóide, podem originar células aberrantes e LMA como já foi dito^{3,11}.

A citopenia periférica pode ser explicada com mais clareza pela hematopoese ineficaz do que pela baixa da atividade hematopoética, pois mesmo com o elevado grau de proliferação das células precursoras, existe muita apoptose, que invalida o ciclo celular dos precursores, impedindo a formação de células maduras em quantidade satisfatórias¹⁵.

A classificação da SMD se baseia nos conceitos de duas entidades: Grupo Franco-American Britânico (FAB) e Organização Mundial da Saúde (OMS). A FAB se baseou nas alterações morfológicas e citoquímicas do sangue periférico e medula óssea e a OMS na imunofenotipagem e genética, associada aos critérios citados anteriormente^{12,5,18}. As duas classificações não são perfeitas, mas, apresentam avanços no diagnóstico e caracterização dessa doença¹.

A origem pode ser primária (*de novo*) de causa desconhecida, ou secundária, que pode se iniciar após tratamento radioterápico, quimioterápico ou transplante de medula óssea autólogo. A primária (*de novo*) não possui a etiologia bem esclarecida, mas, sabe-se que pode estar relacionada exposição a solventes orgânicos, como benzeno, álcool, tabaco e radiação, pode apresentar de 30 a 50 % de anomalias cromossômicas, já a secundária apresenta cerca de 80% dessas anomalias. É de grande importância essa diferenciação, pois com isso é possível saber qual é mais severa e mais provável de se transformar em leucemia, ambos os casos mais comuns na doença de causa secundária¹⁷.

Pacientes portadores de SMD secundária, em geral são mais jovens, quando comparados os pacientes portadores de SMD primária. Além disso, manifestam citopenias mais graves, displasia de medula mais pronunciada, fibrose de medula, maior anormalidade cariotípica clonal e curso clínico desfavorável^{3,13}.

A OMS elaborou uma classificação valorizando a citogenética e as características patológicas dessa doença, segue os principais subtipos de SMD¹⁵:

- Anemia refratária sem sideroblastos em anel: 5-10% dos casos, caracterizada por citopenia de no mínimo uma linhagem em sangue periférico, menos de 15% de sideroblastos em anel, medula óssea normal ou hipercelular displásica, menos de 5% de mieloblastos¹⁴.
- Anemia refratária com sideroblastos em anel: 10-20% dos casos, caracterizada por citopenia de uma linhagem, medula óssea com mais de 15% de sideroblastos em anel e menos de 5% de mieloblastos¹⁶.
- Citopenia refratária com displasia multilinhagem: 24% dos casos, caracterizada por presença de bicitopenia ou pancitopenia no sangue periférico, medula óssea com displasia em no mínimo 10% de duas ou mais linhagens mieloides, menos de 5% de mieloblastos¹⁴.
- Anemia refratária com excesso de blastos: 40% dos casos são caracterizados por presença de 5% a 19% de mieloblastos na medula óssea¹².
- Síndrome 5q: É mais comum em pessoas do sexo feminino, morfológicamente pode ser observada anemia macrocitica com macróцитos ovais e megacariocitos monolobulados, medula óssea normo ou hipercelular com menos de 5% de mieloblastos, na citogenética pode ser visto a deleção do braço longo do cromossomo 5- del(5q)¹⁵.

- Síndrome Mielodisplásica não-classificada: São aquelas que não se encaixam nos critérios dos outros subtipos¹⁵.

O “International Prognostic Scoring System” (IPSS) se utiliza da porcentagem de blastos medulares, alterações cariotípicas e número de citopenias para estabelecer o prognóstico, ele é considerado o principal e mais usado sistema⁴.

Os sintomas em geral podem ser ausentes ou sintomas clássicos causados pelas citopenias causando uma baixa na qualidade de vida do paciente. Inicialmente, pode ser assintomática e descoberta accidentalmente através de um hemograma feito de forma rotineira^{18,13}.

As citopenias por SMD e as citopenias por doença não clonal são de difícil diferenciação, por isso é necessário interação de várias metodologias, de acordo com a OMS, a citomorfologia e a citogenética são a base do diagnóstico^{2,9}. Exames como hemograma, mielograma, biopsia de medula óssea e cariótipo de células de medula óssea por banda G, devem ser analisados para auxiliar no diagnóstico da doença¹⁰.

É considerado difícil o diagnóstico da SMD pois a doença se assemelha a situações reacionais e doenças onco-hematológicas¹⁵. A investigação pode ser realizada inicialmente através da morfologia celular do sangue periférico, onde serão visualizados eritrócitos macrocíticos ou dismórficos e hipocromicos, com diferentes formas, pontilhado basófilo, corpúsculo de Howell-Jolly e eritroblastos circulantes, com relação às plaquetas, essas alteram o PDW, pois são muito grandes ou muito pequenas¹⁸.

A análise numérica e citológica da medula óssea é fundamental para o diagnóstico, mesmo sendo dificultado pela intensidade de displasia aparente na lâmina¹⁵. Em uma minoria de indivíduos é encontrada uma medula óssea hipocelular, nesse caso o diagnóstico diferencial é de extrema importância para excluir anemia aplásica, tendo em vista que nessa anemia é visualizado um tecido hematopoético mais ou menos substituído por tecido adiposo, e ausência de megacariocitos, já na SMD, é comum uma distribuição irregular da hematopose, e presença de megacariocitos atípicos⁵.

Como medida de exclusão a outras doenças não clonais que as características se assemelham aos da SMD, devem ser investigados: ferro, ferritina, folato, vitamina b12, deficiência de CD55 e CD5, hormônios tireoidianos, algumas

sorologias, coombs direto, teste de HAM, disfunções metabólicas por insuficiência hepática ou renal^{14,18}.

A histopatologia da medula óssea é válido, esse método permite avaliar a celularidade medular a distribuição topográfica, maturação das linhagens, a avaliação de alterações estromais como necrose, fibrose dentre outros¹⁸.

A citogenética é muito bem empregada no auxilio do diagnóstico, ela analisa as alterações genéticas do cultivo celular, na SMD podem ser observadas alterações do cariótipo e marcadores clonais de malignidade, com esses estudos é possível observar uma perda parcial ou total de um cromossomo, além de trissomias e translocações em alguns casos. Algumas dessas alterações podem ser visualizadas pela citogenética convencional, mas, dependendo da alteração faz-se necessário o método de FISH¹². A análise do cariótipo é importante não só para o diagnóstico, mas também para o prognóstico, classificação, acompanhamento evolutivo e escolha terapêutica. As alterações na SMD afetam os cromossomos 5, 7, 8, 11, 13, 17, 20, 21 e X².

A hibridização *in situ* por fluorescência (FISH) é vista como forma de complementação para a citogenética, é útil para detectar grandes alterações ou aberrações cromossômicas, analisa as células tanto na interfase quanto na metáfase, diferente da citogenética onde a analise só acontece na metáfase. No entanto, serão pesquisadas somente anormalidades já conhecidas, por isso, esse método é utilizado para o acompanhamento de pacientes, assim, monitora a expansão clonal e detecta precocemente recidivas após tratamento atípicos^{5,18}.

A imunofenotipagem por citometria de fluxo auxilia na classificação, diagnóstico, prognóstico, estadiamento, monitoramento e análises fenotípicas das células hematopoéticas. Representa uma técnica multiparamétrica, emprega radiação a laser, fluxo hidrodinâmico e anticorpos monoclonais marcados por fluorescência, que irão determinar características estruturais e funcionais de partículas biológicas. Essa metodologia tem grande importância principalmente nos casos de pacientes com cariótipo normal e citopenias displásicas, pois ela tem manifestado assincronia de maturação e deficiência de CD10, ela confirma a presença de anormalidades fenotípicas em percusore CD34 e em plaquetas de sangue periférico, mostrou também que a diminuição anormal da reatividade para CD36 e CD61, ligada a expressão aberrante de CD34 pode ajudar no diagnóstico da patologia^{5,18,12}.

A citoquímica de células da medula óssea (peroxidases, esterases) e a biologia molecular (PCR e RT-PCR) também auxiliam, identificam os genes que fazem a translocação, esses métodos foram desenvolvidos de acordo a necessidade, pois o diagnóstico da SMD é extremamente complexo.^{5,18,12}.

O prognóstico é altamente variável e depende das anomalias cromossômicas, alterações gênicas e epigenéticas. Aqueles pacientes que apresentam baixo risco sobrevivem cerca de 3 a 7 anos após confirmação do diagnóstico, já os indivíduos com alto risco tem a sobrevida em torno de 1,5 anos⁸.

Como a maioria dos pacientes são de idade avançada, o tratamento mais realizado é o de suporte, visando manter a qualidade de vida do doente¹⁶. É esperado o controle de complicações do quadro como infecções, anemias e hemorragias. Em alguns casos a quimioterapia é aplicável, sempre analisando a condição clínica do indivíduo, pois essa, afeta também as células sadias e assim provoca efeitos colaterais. Transfusões de sangue e transplante de medula óssea também são indicadas em alguns casos¹². O uso da eritropoietina associada ao factor estimulador de colônias de granulocitos (G-CSF) pode ajudar na resposta eritróide¹⁶.

Diante do exposto o objetivo desse estudo é realizar um levantamento sobre as principais alterações fisiopatológicas e os métodos de diagnóstico mais utilizados na Síndrome Mielodisplásica, embasado em dados encontrados na literatura.

MATERIAIS E MÉTODOS

O presente estudo constituiu-se em uma revisão bibliográfica, que se refere a um processo analítico de trabalhos disponibilizados na literatura científica sobre o tema escolhido, permitindo assim um conhecimento mais amplo sobre o assunto.

Os dados desta revisão foram extraídos a partir de buscas de artigos científicos publicados entre os anos de 2006 a 2020, selecionados através das bases de dados Google acadêmico, Scielo e Lilacs, além de livros sobre o assunto.

CONCLUSÃO

Desta forma conclui-se com essa pesquisa que a SMD é uma doença clonal, originada de um defeito na célula progenitora, ela é mais comum em indivíduos idosos e pode, em alguns casos, progredir para Leucemia Mieloide Aguda.

O diagnóstico é complexo, e na grande maioria das vezes visa eliminação de outras doenças, pois possui sinais e sintomas que se assemelham a outras patologias neoplásicas e não neoplásicas, por isso, as técnicas usadas para diagnosticar a SMD devem ser analisadas minuciosamente, juntamente com o quadro clínico e os achados nos exames habituais e rotineiros realizados pelo paciente.

REFERÊNCIAS

1. Bortolheiro, T. C. (2006). 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*, 28(3), 194–197.
2. Chauffaille, M. de L. L. F. (2006). Alterações cromossômicas em síndrome mielodisplásica. *Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia*, 28(3), 182–187.
3. Chauffaille, M. de L. L. F. (2006). Alterações moleculares em síndrome mielodisplásica. *Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia*, 28(3), 188-193.
4. Cliquet, M. G., Vecina, A. F. C., Lucena, R. V., Junior, W. L. P. (2014). Perfil clínico-laboratorial e sobrevida dos pacientes com Síndrome Mielodisplásica atendidos no ambulatório de hematologia da FCMS-PUC-SP/CHS. *Revista da Faculdade de Ciências Médicas de Sorocaba* 30–34.
5. Costa, A. S. L., Anjos, M. E. F. dos, Beltrão, A. C. S., & Júnior, L. C. de B. (2010). *Diagnóstico das síndromes mielodisplásicas*. 1–8.
6. Diamantino, F. da E. R., Raimundo, P. M. O. da C., & Fidalgo, A. I. P. C. (2011). Síndrome de sweet e policondrite recidivante reveladores de síndrome mielodisplásica. *Anais Brasileiros de Dermatologia*, 86(4 SUPPL. 1), 173–177.
7. Dos Anjos, A. R., Alvares-Silva, M., & Borelli, P. (2000). Matriz extracelular e leucemia. *Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia*, 22(3), 404–412.
8. Freitas, P. C. (2011). Análise citogenética e molecular do gene FOXO3 em síndrome mielodisplásica. *Aleph*.
9. Araujo, H. V. de., Correia, R. P., Bento, L. C., Vaz, A. da C., Sousa, F. A., Alexandre, A. M., Schimidel, D., Pedro, E. de C., Ioshida, M. R., Barroso, R. de S., Bacal, N. S. (2019). Síndrome mielodisplásica: validação de ficha de escore multilinhagem por

- citometria de fluxo. *Instituto Israelita de Ensino e Pesquisa Albert Einstein*. 17(2), 1–8.
10. HEREDIA, F. F. (2012). Estudo de proteínas relacionadas ao fuso mitótico (aurora a e aurora b) e ponto de checagem mitótico (cdc20 e mad2l1) em pacientes portadores de Síndrome Mielodisplásica.
11. LOPES, M. R. (2012). Sistema imune e fmnl1 em Síndrome Mielodisplásica.
12. MACEDO, L. C., MATTOS, J. R., da SILVA, D. M. (2016). Síndrome Mielodisplásica: da suspeita ao diagnóstico definitivo. *SaBios-Revista de Saúde e Biologia*, 11(n. 1), 80–89.
13. Mendiburu, C. F. (2010). Expressão gênica em síndrome mielodisplásica do subtipo AREB.
14. Moraes, A. C. R., Licínio, M. A., Pagnussat, L., Del Moral, J. A. G., & Santos- Silva, M. C. (2009). Síndromes mielodisplásicas: aspectos moleculares, laboratoriais e a classificação OMS 2008. *Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia*, 31(6), 463–470.
15. Naoum, F. A., & Naoum, P. C. (2015). Hematologia Laboratorial-Leucócitos. *Edição da Academia de Ciência e Tecnologia*, 120-126.
16. Cortesão, E. M. B. R. (2010). Nutrição e alterações epigenéticas na síndrome mielodisplásica. *Faculdade de Medicina Universidade de Coimbra*.
17. Vecina, A. F. C., Lucena, R. V., Junior, W. L. P., Cliquet, M. G. (2013). Síndromes mielodisplásicas: aspectos clínico-laboratoriais e classificação prognóstica. *Revista Da Faculdade de Ciências Médicas de Sorocaba*, 15(2), 1–5.
18. Silva, E. B. da, & Nascimento, J. A. (2018). O diagnóstico das síndromes mielodisplásicas: revisão da literatura. *Revista Brasileira de Análises Clínicas*, 50(4), 315–320.

19. Silva, M. O., Leoi, L. C. T. (2010). Banco de sangue de cordão umbilical e placentário no Brasil. *Rede de Revistas Científicas da América Latina, Caribe , Espanha e Portugal*, 14, 125–141.
20. Tabak, D. G., Pereira, S. C. M., & Nogueira, M. C. (2010). Transplante de célula-tronco hematopoética para síndrome mielodisplásica. *Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia*, 32(SUPPL. 1), 66–70.