

## **Síndromes Mielodisplásicas e seus aspectos gerais**

**Mônica da Silva Rocha**

### **Introdução**

As síndromes mielodisplásicas (SMD) são distúrbios originados na célula-tronco (stem cell) da medula óssea, compreende um grupo heterogêneo de doenças hematopoéticas, com aspecto clínico e laboratorial altamente variável. É característica da doença a presença de citopenias associada à hiperplasticidade medular.

1900- A primeira descrição da doença.

1976-O grupo cooperativo franco-americano-britânico (FAB) separou as SMD das leucemias mieloide aguda (LMA).

1982-A FAB padronizou a nomenclatura e a doença recebeu várias denominações baseada em suas características marcantes utilizando critérios morfológicos, são eles:

Anemia refratária (AR); anemia refratária com sideroblasto em anel (ARSA); anemia refratária com excesso de blastos (AREB); anemia refratária com excesso de blastos em transformação (AREBT); e leucemia mielomonocítica crônica (LMMC).

1985-foi acrescentada a nomenclatura anterior critérios para diagnóstico diferencial das SMD de eritroleucemias (LMA-M6)

1988-O terceiro grupo cooperativo MIC (morfológico, imunológico e citogenético) ressalta a importância de um estudo mais detalhado tanto da SMD de *novo* como da SMD secundária e das LMA relacionadas à terapêutica.

1999-A Organização Mundial de Saúde (OMS) com os novos conhecimentos de marcadores imunofenotípicos, citogenéticos e moleculares das doenças onco-hematológicas propôs nova classificação dessas doenças, incluindo as SMD.

As células sanguíneas são produzidas e se desenvolvem na medula óssea. A medula óssea é um tecido líquido que preenche os grandes ossos do corpo. O *Microambiente medular* ou *estroma* é o tecido nutritivo composto por células,

vasos, nervos e fibras conjuntivas onde se encontra os precursores hematopoéticos.

No processo reprodutivo normal do organismo 1% das células sanguíneas são substituídas diariamente. A produção da medula óssea a cada 24h fabrica em torno de 200 bilhões de células vermelhas, 10 bilhões de células brancas e 400 bilhões de plaquetas, em substituição as que se tornaram velhas e foram destruídas pelo baço. A SMD torna a hematopoese ineficaz. Podendo causar o acúmulo de células imaturas (blastos) na medula óssea, incapazes de oxigenar os tecidos, combater microorganismos ou conter hemorragias.

As síndromes mielodisplásicas podem surgir de *novo* ou de maneira secundária (SMD-*t*) após tratamento com quimioterapia ou radioterapia ou ambos para outras neoplasias. A SMD secundária se apresenta de forma mais agressiva corresponde em torno de 10% do total dos casos.

A doença se apresenta com maior frequência em pacientes acima de 60 anos porém, pode ocorrer na infância. Em 30% dos casos evolui para Leucemia Mieloide Aguda.

A população brasileira tem atualmente um grande número de pessoas com idade superior a 60 anos demonstrando o envelhecimento da população e com isso sendo diagnosticado o aumento dos casos.

### Classificação FAB

O grupo Franco-Americano-Britânico (FAB) em 1982 classificou as SMD que recebeu adendo em 1985. Sem dúvida um progresso no conhecimento da doença. A classificação FAB esta padronizada nas alterações morfológicas presentes nas SMD, avaliando displasia em pelo menos duas linhagens hematopoéticas no sangue periférico (SP) ou na medula óssea (MO) a porcentagem de blastos; a porcentagem de sideroblasto em anel na MO; o número absoluto de monócitos no SP e a existência de bastonetes de Auer. Essa classificação teve como parâmetros necessários a contagem global dos leucócitos, o estudo do aspirado de MO e SP e a citoquímica da MO para detecção de ferro.

Nesta classificação os pacientes são divididos em cinco subgrupos: anemia refratária(AR), anemia refratária com sideroblasto 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) (Figura 1).

#### CLASSIFICAÇÃO FRANCO-AMERICANA-BRITÂNICA – 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 <sup>3</sup>	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

Figura 1 Rev.hematologia e hemoterapia 2006; 28(3) pág. 195.

## A classificação da OMS

Com os novos conhecimentos adquiridos no estudo das neoplasias a Organização Mundial da Saúde (OMS), elaborou outras classificações utilizando critérios morfológicos, de marcadores imunofenotípicos, citogenéticos e moleculares e tem sido aperfeiçoado com base em estudos clínicos e laboratoriais.

<b>ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE - OMS</b>		
<b>Tipo</b>	<b>Sangue Periférico</b>	<b>Medula óssea</b>
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 ≥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 ≥10% das células de duas ou mais linhagens, <5% de blastos e >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 <sup>3</sup>	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-

Figura 2 Rev.hematologia e hemoterapia 2006; 28(3) pág196.

## **Patogenia**

O mecanismo do desenvolvimento da doença apresenta fases diferentes, podemos citar os seguintes:

Pré-SMD → O início se dá através de exposição de indivíduos geneticamente predispostos a agentes genotóxicos ocupacionais e/ou ambientais e indução de resposta imune aberrante.

SMD Precoce → Os blastos na medula óssea é inferior a 10% , apoptose elevada, sobretudo à custa de citocinas pro-apoptóticas e ainda resposta imune mediada por células T.

SMD Tardia → Os blastos é superior a 10% na medula óssea e observa-se comprometimento na regulação do ciclo celular, ocorrendo o encurtamento das extremidades dos cromossomos.

SMD Fase avançada ou de progressão → Ocorre à perda ou inativação de genes supressores e instabilidade genômica com evolução para leucemia Aguda.

## **Diagnóstico em SMD**

A investigação se inicia quando as alterações celulares, são persistentes 4 a 8 semanas, inexplicáveis e refratárias ao tratamento. Podemos encontrar alguns ou todos os abaixo relacionados:

Hemoglobina < 11g/dl

Neutropenia < 1.500/mm<sup>3</sup>

Plaquetopenia < 1.000/mm<sup>3</sup>

Monocitose < 1.000/mm<sup>3</sup>

Reticulopenia

O fato de haver presença de citopenias periféricas associadas às alterações morfológicas, no entanto, não são dados suficientes para se diagnosticar doença clonal.

A Organização Mundial de Saúde relata que pacientes com idade acima de 80 anos são freqüentes nos dados clínicos, uma hemoglobina ≤ 12g/dl e homens ≤ 13g /dl.

A literatura relata que um grande percentual, ou seja, superior a 75% a anemia tem múltiplas causas. A queda da reserva medular com senescência não pode ser associada aos valores mais baixo encontrados nas dosagens da hemoglobina.

A diminuição do metabolismo, as modificações próprias da hematopoese do idoso, propicia o aparecimento de clones anormais e o desenvolvimento da doença.

Ficou estabelecida como critérios mínimos para diagnóstico a presença de displasia em pelo menos duas linhagens, alterações cromossômicas clonais e evolução para excesso de blastos ou LMA. A presença de displasia, por si, não é indício de doença clonal.

É necessário que em pacientes na fase precoce seja submetido a uma avaliação criteriosa com anamnese, exame físico, estudo no sangue periférico através do hemograma completo e contagem de reticulócitos, análise citológica, citoquímica e histopatológica da medula óssea.

Citopenias e/ou dispoese causada por doença não clonal:

Deficiências nutricionais de vitamina B12 e ácido fólico.

Exposição nas ultimas três ou quatros semanas, a substâncias tóxicas ou drogas citotóxicas e fatores de crescimento.

Alterações endócrinas.

Etilismo - O álcool apresenta um efeito tóxico e age suprimindo a produção das hemácias e plaquetas. A alteração da eritropoese é percebida com a presença do sideroblasto em anel. São observados outros fatores, que resultam em citopenias e alterações morfológicas podemos citar: restrição nutricional, prejuízo no ciclo entero-hepático de folato, mau absorção de vitamina B12 secundária à hipertensão portal. As alterações na composição lipídica da membrana torna a macrocitose um achado freqüente.

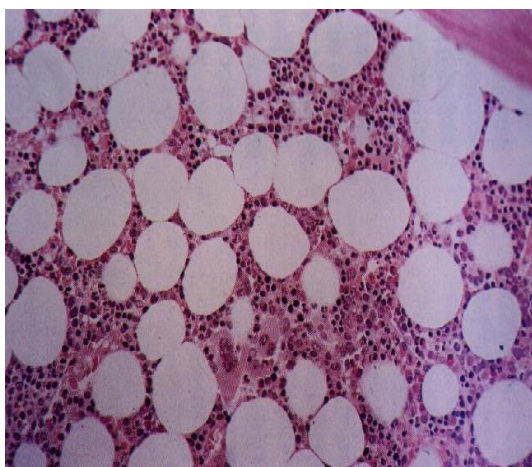
Alterações metabólicas causadas por doença hepática crônica e insuficiência renal.

Doenças inflamatórias crônica.

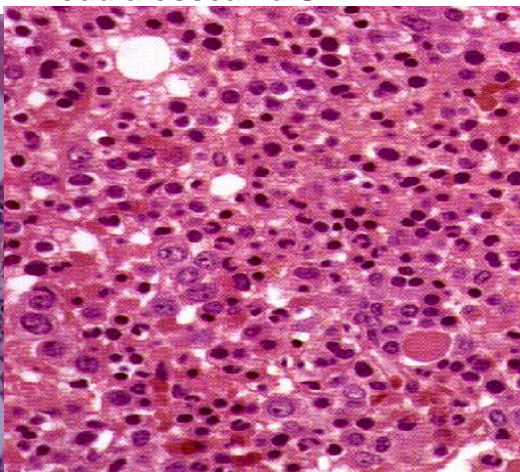
Infecções Virais: HIV, Hepatite, CMV, toxoplasmose, parvovirus B19.

Doenças auto-imune.

**Medula óssea normal**



**Medula óssea na SMD**



**Fotos do curso de hematologia laboratorial P.C.Naoum 2006**

## **Aspectos laboratoriais**

A investigação laboratorial nas alterações hematológicas no sangue periférico ou no aspirado da medula óssea tem que haver um bom critério na qualidade técnica para que não haja prejuízos na avaliação morfológica.

No sangue periférico recomenda-se análise de pelo menos 100 células e na medula óssea 250 células.

## **Alterações na Série Vermelha**

A diseritropoese no sangue periférico é um achado comum à anemia normocítica ou macrocítica, com presença de reticulopenia (com ocasional policromasia). Na maioria dos casos as hemácias macrocíticas, ocorrendo anisopoiquilocitose e pontilhado basófilo.

Na medula óssea o sideroblasto em anel se caracteriza pela presença de cinco ou mais grânulos contendo ferro e dispostos em círculo ocupando um terço do núcleo. Alterações megaloblastóide ou megaloblástica, multinuclearidade, fragmentação, lobulação do núcleo deficiência de hemoglobinizacão, pontilhado basófilo.

## **Alterações na Série Granulocíticas**

A disgranulopose no periférico como na medula óssea é um achado freqüente.

A pseudo-anomalia de Pelger-Heütet é a denominação dada a hipossegmentação dos neutrófilos. A hipogranulação mais hipossegmentação é denominada como formas pelgeroides. Este aspecto morfológico é típico das SMD. É comum disgranulações grosseiras e mal distribuídas, fragmentação da cromatina, donut cell (células em rosca), mieloblastos tipo I -II-III.

**As alterações dos monócitos** são mais observadas no sangue periférico com presença de promonocitos (formas imaturas), vacualizações, e formas grandes e/ou bizarras.

Na medula óssea podemos encontrar forma “mistas”, com citoplasma granular e núcleo monocitóide (denominado anteriormente de células paramielóides), promonócitos, vacualizações, atípias e formas aberrantes.

## **Alterações da série megacariocítica**

Na dismegacariopose do sangue periférico é observado megaplaquetas, formas hipogranulares e plaquetose (na síndrome 5q-). Na série megacariocítica e freqüente a hipocelularidade.

Na medula óssea é recomendado à análise de 10 megacariócitos. Na SMD encontramos megacariócitos displásicos que podem ser de três tipos: micromegacariócito, megacariócitos grandes mononucleados e megacariócitos com núcleos múltiplos e separados.

### **Citogenética**

O estudo citogenético desempenha uma grande importância, pois auxilia no diagnóstico, classificação, acompanhamento evolutivo, escolha terapêutica e um conhecimento maior no que se refere à biologia da doença.

Citogenética como definição se refere à parte da genética que estuda cromossomos e podemos dividi-la em clássica e molecular.

Citogenética clássica→A base do estudo esta na análise de cromossomos da célula em divisão, em particular na metáfase.

Citogenética molecular→A base do estudo é a análise do DNA.

Na SMD a presença de anormalidades clonais colabora para confirmar o diagnóstico, porém, a ausência não descarta a doença. As maiores incidências de anormalidades citogenéticas são encontradas nas SMD com maior percentagem de blastos e nas SMD-*t*.

Na SMD de *novo* encontramos aneuploidias, deleções mais as translocações são raras.

As anormalidades frequentes são nos seguintes cromossomos: 5, 7,8 ,11,13,20,21eX.

É comum na SMD encontrar a deleção do braço longo do cromossomo 5(5 q-) que pode atingir ate 20% dos casos. No cromossomo 7(-7) deleção completa ou parcial do braço longo, trissomia do cromossomo 8 (+8),deleção do braço curto do cromossomo 20 (20q -) e deleção do braço curto do cromossomo 12(12q-) no cromossomo 21, é encontrados trissomia e isocromossomo de braço longo do X. É importante ressaltar que a síndrome 5q- se caracteriza por anemia refratária em mulheres idosas e foi a primeira a ser descrita ,porem,é difícil a evolução para a leucemia aguda.

### **Imunofenotipagem**

A citometria de fluxo tem contribuído no diagnóstico e prognóstico das síndromes mielodisplásicas. A detecção de anormalidades nos antígenos celulares, no aumento de células CD34+ ou aumento de marcadores pró-apoptóticos ou mesmo células em apoptose na medula óssea são fatores importantes para ajudar um diagnóstico inequívoco nos casos mais peculiares.

Atualmente é possível se fazer mielograma por citometria de fluxo.

## **Suporte Hemoterápico**

Os indivíduos com SMD tornam-se dependentes de transfusões de 80a 90% dos casos motivado pela hematopoese ineficaz. A dependência de transfusões de hemocomponentes ocorre normalmente quando os pacientes não respondem aos fatores estimuladores de colônias.

Na literatura tem descrito que a maioria dos pacientes afetados com síndrome 5q-q acaba evoluindo para dependência de transfusões e pode ocorrer doenças auto-imune como anemia hemolítica.

É recomendado que hemoglobina  $\leq$  a 8,0g% para que seja indicada transfusão, porem o nível de hemoglobina adequado varia de acordo com características específicas de cada paciente, como idade, estilo de vida entre outras coisas avaliadas pelo medico. O nível considerado ideal para hemoglobina  $\geq$  a 10g% protegendo o mesmo contra danos cardíacos relacionados à anemia crônica.

A dependência transfusional esta correlacionada à piora da falência na medula óssea, levando as complicações hemorrágicas e infecções.

Nos casos de plaquetopenia e de acordo com o critério medico a transfusão é recomendada quando a contagem esta  $<$  a 20.000/mm<sup>3</sup> e que apresentam febre e/ou fenômenos hemorrágicos e que estejam em tratamentos agressivos. Quando o paciente apresentar plaquetas igual 20.000/mm<sup>3</sup> se não apresentar fenômeno hemorrágico, febre, infecção, tratamento agressivo não esta indicada transfusão de plaquetas.

Se possível transfundir hemocomponentes leucodepletados e CMV negativo em candidatos transplante de medula óssea.

## **Conclusão**

Nas síndromes mielodisplásica é importante a exclusão de patologias que cursam com displasia na MO. O diagnóstico seguro esta embasada em protocolo de exclusão.

Tanto a FAB como a OMS com as classificações morfológicas trouxeram conhecimentos para o diagnóstico e caracterização da doença.

A cura só e possível com o transplante de medula óssea(TMO) e o conhecimento da biologia da doença permite a melhora na qualidade de vida dos pacientes.A chance de cura com TMO é muito maior em pacientes abaixo de 20 anos.



## Referências Bibliográficas

Alessandrino EP, Amadori S, Cazzola M *et al.* Myelodysplastic syndromes: recentes advances. *Haematologica*, 2001; 86: 1.124-57.

Bortolheiro TC. Classificações morfológicas das síndromes mielodisplásicas: da classificação Franco-Americano (FAB) à classificação da Organização Mundial da Saúde (OMS). *Rev Hematol Hemoter.* 2006; 28 (3):194-197.

Cermak J, Michalova K, Brezinova J, Zemanova Z. A prognostic impact of separation of refractory cytopenia with multilineage dysplasia and 5q-syndrome from refractory anemia in primary myelodysplastic syndrome. *Leuk Res* 2003; 27: 1.085-90.

Chauffaille MLLF. A importância de citogenética em LMA e em SMD. Tese de Livre-docência 2003. Hematologia Unifwap/EPM.

Chauffaille MLLF. Anormalidades citogenéticas em leucemia Mieloide aguda, síndrome mielodisplásica, síndrome mieloproliferativa e anemia de Fanconi. In Lorenzi TF. Atlas de Hematologia: clínica hematológica ilustrada. Rio de Janeiro, Guanabara Koogan, 2006.

Lorand-Metze I. Contribuição da citometria de fluxo para o diagnóstico e prognóstico das síndromes mielodisplásicas. *Rev Hematol Hemoter.* 2006; 28(3): 178-181.

Magalhães SMM, Lorand-Metze I. Síndromes mielodisplásicas: protocolo de exclusão. *Rev Bras Hematol Hemoter* 2004; 26(4): 263-267.

Niero-Melo L, Resende LSR, Gatolla RD, Oliveira CT, Domingues MAC, Neto FAM. Diretrizes para diagnóstico morfológico em síndromes mielodisplásicas. *Rev Hematol Hemoter.* 2006; 28 (3): 167-174.

Tabak D.G. Transplante de medula óssea nas síndromes mielodisplásicas. *Rev Hematol Hemoter.* 2002; 24(3): 166-181.

Velloso ERP, Beitler B, Pozzi D *et al.* Primary myelodysplastic Syndromes: multivariate analysis of prognostic factors in brazilian pacientes. *Leuk Res* 1996; 21(S1): 14.

Velloso ERP. Síndromes mielodisplásicas de novo: fatores preditivos para sobrevida e transformação leucêmica, São Paulo, 1996. Tese de doutorado-Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo.

## **Resumo**

As síndromes mielodisplásicas (SMD) são distúrbios originados na célula-tronco (stem cell) da medula óssea, compreende um grupo heterogêneo de doenças hematopoéticas, com aspecto clínico e laboratorial altamente variável.

As síndromes mielodisplásicas podem surgir de novo ou de maneira secundária após tratamento com quimioterapia ou radioterapia ou ambos para outras neoplasias. A SMD secundária se apresenta de forma mais agressiva e se apresenta em 10% dos casos. A doença ocorre com maior frequência em pacientes acima de 60 anos porém é encontrado na infância.

**Palavras-Chave:** *Mielodisplasia, citopenias, medula óssea.*