

**ACADEMIA DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA - AC&T**  
**ESPECIALIZAÇÃO EM HEMATOLOGIA E BANCO DE SANGUE**

JAINÉ GABRIELA DA SILVA

**SÍNDROME MIELODISPLÁSICA APÓS EXPOSIÇÃO A TRATAMENTOS  
ONCOLÓGICOS**

SÃO JOSÉ DO RIO PRETO

2022

## **RESUMO**

Caracterizada por uma desordem clonal das Stem Cells, com hematopoiese ineficaz que levam a displasia de uma ou mais linhagem celular na medula óssea, a síndrome mielodisplásica secundária ocasionada à terapia com quimioterápicos e radioterápicos, podem surgir quatro a sete anos após o início da exposição a estes agentes leucemogênicos. Atinge principalmente pacientes jovens, com curso clínico mais agressivo em relação à síndrome mielodisplásica primária a incidência para transformação em leucemia mieloide aguda (LMA) é alta. Está associada à citopenias severas, displasias da três linhagens celulares, celularidade medular reduzida e fibroses. Apresentam também em 80% dos casos anormalidades citogenéticas, envolvendo principalmente os cromossomos 5 e 7. Na síndrome mielodisplásica secundária à terapia o prognóstico é considerado desfavorável.

**Palavras chave:** Síndrome Mielodisplásica Secundária; Síndrome Mielodisplásica; Síndrome Mielodisplásica Secundária à Terapia.

## INTRODUÇÃO

As síndromes mielodisplásicas (SMDs), são distúrbios onde ocorre a proliferação clonal de células tronco hematopoiéticas. É originada no microambiente da medula óssea a partir de mutações nas células progenitoras hematopoiéticas. À produção ineficaz e maturação anormal resulta na destruição celular antes mesmo destas alcançarem a circulação sistêmica, esta hemopatia apresenta displasia de uma ou mais linhagens na medula óssea, citopenias, aumento de mieloblastos tanto em sangue periférico quanto na medula óssea e instabilidade genética. O risco de evolução da SMD para leucemia mieloide aguda (LMA) ou muito raramente leucemia linfóide aguda (LLA) é mediada pela presença da instabilidade genética.

A etiologia das SMDs é classificada em primária e secundária, as SMDs primárias acomete frequentemente pacientes idosos na faixa dos 70 anos de idade, nestes casos a medula se apresenta com frequência hiperclular. Com etiologia não muito compreendida as SMDs primárias são associadas a infecções virais, exposição a benzenos, radiações ionizantes, mutações em genes participantes da sinalização celular, defeitos no mecanismo de reparo de DNA e raramente a anormalidades congênitas. Ocorre a partir do desenvolvimento de um clone anômalo de stem cells, este clone com defeitos de maturação e alterações proliferativas aumenta a apoptose levando as citopenias no início da doença. Enquanto que as SMDs secundárias se desenvolvem a partir da exposição à radioterapia e quimioterapia (agentes alquilantes), caracteristicamente a medula se apresenta parcialmente fibrótica e hipocelular. É considerada de curso clínico mais agressivo que as SMDs primárias, o seu desenvolvimento é a partir de quatro a sete anos após exposição aos agentes.

A sintomatologia dos pacientes portadores de síndromes mielodisplásicas é inespecífica podendo apresentar fadiga, palidez, fraqueza, infecções devido à leucopenia e complicações hemorrágicas resultantes da plaquetopenia. Os sintomas estão relacionados à insuficiência das linhagens afetadas. A incidência mundial de casos é de 2 a 12 / 100 mil habitantes anualmente, na faixa etária superior a 70 anos o número de casos aumenta 50 / 100 mil habitantes. As síndromes mielodisplásicas secundárias à terapia (SMDt) correspondem a 10% do total de casos.

A avaliação inicial para o diagnóstico inclui exames de sangue periférico, aspirado de medula óssea com reação de Perls, estudo histopatológico da medula óssea com avaliação da trama de fibras reticulíneas, análise citogenética e citometria

de fluxo. Em casos especiais outras investigações estão indicadas, tipagem para HLA-DR 15 (SMD hipocelular), pesquisa de translocação envolvendo 5q31-33 ou rearranjo do gene PDGFR $\beta$  (leucemia mielomonocítica crônica), nos casos com trombocitose avaliação da mutação JAK-2 V617F.

## **OBJETIVO**

O presente artigo tem como principal objetivo a elucidação e compreensão sobre a síndrome mielodisplásica secundária ao tratamento oncológico. Apresentando qual a terapêutica possui maior probabilidade para evolução das SMDs e por consequência o desenvolvimento da LMA.

## **CLASSIFICAÇÃO DAS SÍNDROMES MIELODISPLÁSICAS SECUNDÁRIAS**

Consideradas de curso clínico mais agressivo a síndrome mielodisplásica secundária está relacionada frequentemente com anomalias citogenéticas complexas, cerca de 80% dos casos e podem ser divididas em dois tipos:

**Tipo clássico:** Com início tardio, geralmente sete anos após exposição aos agentes alquilantes de classificação AREB (aumento de blastos) e citogenética apresentando alterações complexas com envolvimento do cromossomo 7.

**Tipo rapidamente progressivo:** Relacionada principalmente a exposição de inibidores de Topoisomerase, com maior propensão a evolução para LMA, as alterações citogenéticas são expressão da proteína p53 e translocações do 11q23 e 21q22.

## **ASPECTOS CITOLÓGICOS EM SANGUE PERIFÉRICO E MEDULA ÓSSEA**

O aumento de blastos pode ocorrer nas SMDs, porém, não excedem 20% da contagem diferencial de no mínimo 200 leucócitos no sangue periférico e 500 na medula óssea. A presença de displasia pode aparecer em esfregaço de sangue periférico e pode envolver uma ou mais linhagens hematopoiéticas, para ser significativa deve afetar 10% de uma linhagem celular na medula óssea.

No eritrograma do esfregaço pode exibir macrocitose, anisocitose, pontilhado basófilo, corpúsculos de Pappenheimer e poiquilocitose com presença de células em alvo, acantócitos, eliptócitos, estomatócitos, esquizócitos e dacriócitos. Nos precursores eritrocíticos medulares os achados abrangem anomalias nucleares, que

consiste em brotamentos, pontes internucleares, células com mais de um núcleo, cariorrexe, cromatina anormal (fina ou densa) e megaloblastose. Anomalias citoplasmáticas com vacuolizações e sideroblastos anelados.

As alterações no leucograma do esfregaço sanguíneo incluem neutropenia, neutrófilos com hiperssegmentação nuclear, corpúsculos de Dohle, hipogranulação, presença de células imaturas e de pseudo Pelger-Huet. A presença de células pseudo Pelger-Huet sugere fortemente uma síndrome mielodisplásica subjacente. Pode apresentar diminuição dos grânulos e lobulação nuclear reduzida nos eosinófilos e basófilos. Estas anomalias também são vistas na medula óssea juntamente com o tamanho reduzido dos precursores granulocíticos que podem estar localizados centralmente ao invés de seu local habitual paratrabecular.

O aparecimento de trombocitopenias, plaquetas gigantes, redução ou ausência de granulações são manifestações do plaquetograma do esfregaço sanguíneo. Na medula óssea são observados micromegacariócitos, com núcleos anormais múltiplos e amplamente separados ou podem possuir redução ou ausência de lobulação.

## **FISIOPATOLOGIA DA SÍNDROME MIELODISPLÁSICA SECUNDÁRIA À TERAPIA**

Anormalidades citogenéticas como -5, del (5q), -7, del (7q), del (13q), del (17p) e -18 ocorrem em cerca de 80% dos casos de SMDt. Também apresentam maior incidência de mutações no gene P53, maior instabilidade microssatélite predispondo a instabilidade genética.

Os quimioterápicos Melphalan e Ciclofosfamida estão associados ao risco para o desenvolvimento da SMDt em efeito dose dependente. Os efeitos dos agentes alquilantes causam perdas de todo o braço e deleções nos cromossomos 5 e 7. A exposição a estes agentes tornam mais suscetíveis às quebras na região do centrômero, revelando as alterações genéticas observadas.

São descritas duas vias para SMDt após exposição aos agentes alquilantes, a primeira envolve a del(7q) e -7, onde ocorre a mutação do genes RAS e hipermetilação da região promotora do P15, a segunda via envolve del (5q) e -5 em que pode ocorrer mutação do gene P53.

## **INCIDÊNCIA DE SMD/LMA SECUNDÁRIAS ASSOCIADAS AOS PROTOCOLOS QUIMIOTERÁPICOS MINISTRADOS EM DIVERSAS NEOPLASIAS**

Josting e Cols analisaram 5.411 casos de linfoma de Hodgkin tratados com os esquemas quimioterápicos: ABVD, COPP/ABVD e BEACOPP e detectaram uma incidência global de 0,08% (46 pacientes) de SMD/LMA secundária ao tratamento. Um caso de SMDt relacionado ao uso de Cladribina utilizado no tratamento de linfoma de baixo risco, foi descrito recentemente em um paciente de 68 anos de idade apresentando cariótipo normal.

Na França por um período de 16 anos, Fenaux e Cols analisaram mulheres em tratamento de câncer de mama, os estudos avaliaram o regime quimioterápico utilizado, foram descobertos 44 casos de SMDt e 138 casos de LMA secundária e detectado um risco relativo de 14.1 para o uso de inibidores de topoisomerase em especial o Mitoxantrona e 2.9 para o uso de antracíclicos ( $P < 0,05$ ). Demonstrando assim, pela primeira vez, que o risco para disfunção medular com o uso de inibidores de topoisomerase é maior quando comparado ao antracíclicos.

O tratamento para câncer de mama atualmente utiliza protocolos com Epirrubicina (Epi) como droga adjuvante junto com maiores doses de Ciclofosfamida (Ciclo). Praga e Cols analisaram 7.110 mulheres em tratamentos com essa combinação quimioterápica e detectaram uma incidência de 0,55% de casos de SMD/LMA secundária, conforme o aumento das doses das duas substâncias, há aumento da incidência, 0,37% para doses de Epi+Ciclo  $\leq 720 \text{ mg/m}^2 + < 6.3 \text{ mg/m}^2$  e valor de 4,97% para doses superiores.

Foram analisados 2.603 pacientes alemães portadores de SMD por Knipp e Cols, detectaram que 133 (5,1%) casos eram relacionados à quimioterapia (QT) e / ou agentes imunossupressores e radioterapia (RT), pacientes com mediana de idade de 64 anos, sendo 61 homens e 72 mulheres. As mais comuns neoplasias primárias foram: 16% mieloma múltiplo, 15% neoplasia de mama, 14% linfoma não-Hodgkin e 6% linfoma de Hodgkin. 53% dos pacientes receberam somente QT, 20% dos pacientes receberam somente RT e 27% receberam tratamento combinado, com latência no período de 70 meses, 126 meses e 51 meses, respectivamente, para o desenvolvimento de SMD secundária. Com sobrevida estimada de nove meses para estes pacientes. Após recentes descobertas de casos de SMD secundária a Azatioprina (Aza), Knipp e Cols sugerem que seu uso prolongado aumenta o risco de desenvolvimento de SMD secundária em cem vezes em relação à SMD primária na população geral.

A quimioterapia mieloablativa seguida de resgate com transplante autólogo de medula vem sendo uma escolha de tratamento para linfomas de alto e baixo grau, linfomas agressivos com recaídas e linfomas indolentes. Porém com esta alternativa terapêutica vem surgindo o aparecimento de SMD/LMA secundárias aos regimes de condicionamento. A incidência varia desde 1% a 12% de SMD/LMA em uma média de seis anos de seguimento. Essa variação é dependente dos regimes utilizados e também pela terapêutica e doses previamente utilizada pelos pacientes.

## **CONCLUSÃO**

A partir de uma revisão realizada em diversos artigos publicados nas principais plataformas de pesquisas acadêmicas, relato o custo benefício de alguns protocolos de quimioterapia no tratamento para neoplasias. Os agentes quimioterápicos possuem efeitos mutagênicos que podem culminar em disfunção medular e por consequência o desenvolvimento de SMD/LMA secundárias, apresentando prognóstico desfavorável para o paciente. A intensidade dos esquemas quimioterápicos com objetivos voltados a cura, protocolos de condicionamento para transplantes de medula óssea e o aumento da sobrevida dos pacientes oncológicos esclarece o aumento da incidência de casos nos últimos anos.

## **REFERÊNCIAS**

1. PINHEIRO, Ronald F.; CHAUFFAILLE, Maria de Lourdes LF. Síndrome mielodisplásica secundária à quimio ou radioterapia: SMD relacionada a

tratamento. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, v. 28, p. 201 - 203, 2006.

2. VASSALLO, José; MAGALHÃES, Silvia MM. Síndromes mielodisplásicas e mielodisplásicas/mieloproliferativas. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, v. 31, p. 267 - 272, 2009.
3. MORAES, Ana Carolina R. et al. Síndromes mielodisplásicas: aspectos moleculares, laboratoriais e a classificação OMS 2008. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, v. 31, p. 463 - 470, 2009.
4. TKACHUK, Douglas C.; HIRSCHMANN, Jan V. **Wintrobe's atlas of clinical hematology**. Tradução: Mônica Brito. Rio de Janeiro: Editora Revinter Ltda, 2015. p. 95 - 105.