

SÍNDROMES MIELODISPLÁSICAS: ASPECTOS CLÍNICO-LABORATORIAIS E CLASSIFICAÇÃO PROGNÓSTICA

MYELODYSPLASTIC SYNDROMES: CLINICAL LABORATORY ASPECTS AND PROGNOSTIC CLASSIFICATION

Antonianna Furtado Cavalcante Vecina¹, Rafael Vicente Lucena², Wagner Lapa Pinheiro Júnior², Marcelo Gil Cliquet¹

RESUMO

As síndromes mielodislásicas (SMD) compreendem um espectro de doenças mieloides clonais (neoplásicas) que se caracterizam por hematopoiese ineficaz (displásica), citopenias e tendência à evolução para leucemias agudas. Devido à variabilidade das apresentações clínicas, os pacientes com SMD foram inicialmente agrupados com base nas alterações morfológicas características - classificação do grupo Franco-Americano-Britânico (FAB). Essa classificação foi recentemente aperfeiçoada pela Organização Mundial da Saúde (OMS), que incorporou dados de imunofenotipagem e citogenética aos parâmetros clínicos e morfológicos utilizados na classificação FAB. O Índice Prognóstico Internacional (IPSS) complementou esta classificação ao levar em consideração percentual de blastos medulares, grupo de risco citogenético e número de citopenias para a definição de grupos distintos quanto ao prognóstico.

Descritores: síndromes mielodislásicas, prognóstico, doenças hematológicas.

ABSTRACT

Myelodysplastic syndromes (MDS) comprise a spectrum of clonal myeloid diseases (neoplastic) that are characterized by ineffective hematopoiesis (dysplastic), cytopenias and an evolution trend for acute leukemias. Due to the variability of clinical presentations, patients with MDS were initially grouped based on morphological features - the group classification French-American-British (FAB). This classification has been recently improved by the World Health Organization (WHO) that incorporated immunophenotyping and cytogenetic data of the clinical and morphological parameters used in the FAB classification. The International Prognostic Index (IPSS) complemented this classification taking into account the percentage of marrow blasts, cytogenetic risk group and number of cytopenias to define distinct groups in terms of prognosis.

Key-words: myelodysplastic syndromes, prognosis, hematologic diseases.

INTRODUÇÃO DE REVISÃO

As síndromes mielodislásicas (SMD) compreendem um espectro de doenças mieloides clonais (neoplásicas) que acometem preferencialmente indivíduos idosos e se caracterizam por hematopoiese ineficaz, citopenias, distúrbios qualitativos de uma ou mais linhagens de células do sangue periférico, anormalidades cromossômicas e uma predileção variável de evolução para leucemias mieloides agudas.¹⁻³

A SMD pode surgir como doença primária (de novo), de causa desconhecida, ou secundária, após tratamento radioterápico ou com quimioterapia.⁴⁻⁵ Há grandes diferenças entre a SMD primária e a secundária (SMD-t), como, por exemplo, a taxa de transformação para leucemia aguda e a severidade da displasia da medula, ambas maiores na SMD-t.

A grande maioria dos casos de SMD é adquirida e se desenvolve devido ao acúmulo de danos ao DNA das células tronco hematopoiéticas. Estes danos podem ocorrer através de ganhos ou perdas cromossômicas, translocações ou mutações pontuais.¹⁻²

O diagnóstico se baseia em dados clínicos, morfológicos (aspirado e biópsia medular) e citogenéticos, além da exclusão de outras doenças como se segue:

Rev. Fac. Ciênc. Méd. Sorocaba, v. 15, n. 2, p. 1 - 5, 2013

1. Professor (a) do Depto. de Medicina - FCMS/PUC-SP

2. Acadêmico do curso de Medicina - FCMS/PUC-SP

Recebido em 15/12/2012. Aceito para publicação em 20/2/2013.

Contato: rafael_vicente@live.com

Dados clínicos	Idade avançada: 80% casos/assintomáticos: 7% - 50% casos. Astenia, emagrecimento, infecções, febre de origem indeterminada. Hepatoesplenomegalia: infrequente, exceto em LMMC. Antecedentes RT/QT: SMD-t
Aspirado medular	MO hiperclular: 80% dos casos, displasia em 1 ou mais linhagens Diseritropoese: anemia normo/macrofítica com reticulocitopenia (SP), alterações megaloblastoide/megaloblástica, multinuclearidade, fragmentação, lobulação do núcleo, deficiência de hemoglobinizacão/pontilhado basófilo, sideroblastos em anel. Disgranulopose: hiposegmentação de neutrófilos (pseudo-anomalia de Pelger-Huet), hipersegmentação, hipogranulação e grânulos anômalos, aumento de blastos, aumento de monócitos (LMMC). Dismegacariopose: micromegacariócitos, megacariócito mononuclear, megacariócito com núcleo múltiplo e separado.
Biópsia medular	Hiperclularidade da MO: 70% - 80% dos casos. Fibrose medular importante: 10% dos casos, ALIP. Dismegacariopose Aumento de células CD34 e CD117
Citogenética	Anormalidades clonais: AR e ARSA (20% - 40% dos casos), AREB e AREBt (60% - 80% dos casos), SMD-t(> 80% dos casos). Anormalidades mais frequentes: 5q-(27%), +8 (20%), -7 (15%), 12p-
Exclusão de patologias	Doenças autoimunes, renais, hepáticas, deficiência de B12, folato, infecções virais (parvovirus, HIV), drogas, quimioterápicos, etanol, G-CSF.

O Consenso de Viena de 2007 estabeleceu alguns critérios mínimos para o diagnóstico de SMD6, conforme exposto na Tabela 1.

Tabela 1. Critérios diagnósticos de SMD (critérios A e pelo menos 1 critério do grupo B, ou na ausência de critérios B, os critérios C devem ser aplicados).

Pré-requisitos (A)
Citopenia persistente de 1 ou mais linhagem; Hb < 11 g/dl, neut: < 1500/mm ³ , plaq < 100.000/mm ³ ; Exclusão de outras doenças hematológicas e não hematológicas como causa de citopenia/dislplasia.
Critérios decisivos (B)
Displasia no mielograma de pelo menos 10% das células da linhagem eritroide, neutrofílica ou megacariocítica >15% de sideroblastos em anel; 5% - 9% de blastos no mielograma; Anormalidade citogenética típica (Convenciona ou FISH).
Cocritérios (C) (pacientes que preenchem A, mas não B, mas que apresentam clínica típica)
Anormalidade fenotípica das células da MO indicativa de população monoclonal eritroide ou mielóide. Alterações moleculares na via de sinalização celular. Perda parcial ou total dos antígenos de maturação e/ou presença de células imaturas no SP.

A análise do cariótipo de pacientes com SMD auxilia no diagnóstico, prognóstico, classificação, acompanhamento evolutivo e escolha terapêutica. Alterações citogenéticas clonais ocorrem em 30% a 60% das SMD primárias e em 80% a 90% das SMD-t. Não existem anormalidades específicas nas SMD, havendo predomínio de aneuploidias e deleções cromossômicas. As anormalidades mais frequentemente observadas incluem a deleção do braço longo do cromossomo 5 (5q-), trissomia do 8 (+8), monossomia do cromossomo 7 (-7), deleção do braço longo dos cromossomos 11 (11q-), 20 (20q-), 7 (7q-) e deleção do braço curto do cromossomo 12 (12p-).⁵ O efeito cumulativo destas anormalidades acaba por alterar o ciclo celular, a morte celular programada e as vias de sinalização de fatores de crescimento.^{3,7}

Morfologicamente, a série eritroide apresenta como anormalidade característica no sangue periférico a ovalomacrocitose. Embora possa ser visto poiquilocitose, anisocromia, dimorfismo, pontilhados basófilos e eritroblastos circulantes.

A medula óssea, geralmente hiperclular, exibe hiperplasia eritroide com aspecto megaloblastoide, multinuclearidade, vacuolização citoplasmática e presença de sideroblastos. Os neutrófilos apresentam anomalias como hiposegmentação e

hipogranulação, em associação com taxas aumentadas de precursores de granulócitos na medula. Megacariócitos anormais incluindo micromegacariócitos, formas mononucleares ou com múltiplos núcleos dispersos são achados comuns na medula óssea, levando à presença de plaquetas gigantes e fragmentos de megacariócitos no sangue periférico.⁸ Em subtipos de SMD com menos de 5% de mieloblastos, há uma alta frequência de células entrando em apoptose, contrastando com outros subtipos que apresentam números maiores de mieloblastos e cujas taxas de apoptose são menores.⁹

Os sintomas experimentados pelos pacientes com SMD são relacionados com o tipo e severidade das citopenias do sangue periférico. Muitos pacientes são assintomáticos. Outros podem apresentar fadiga e diminuição da tolerância a exercícios, em grande parte devido à anemia.

A anemia é caracteristicamente macrofítica, embora possa ser normocítica ou até microfítica, e tipicamente reticulocitopênica. Com uma menor frequência, os pacientes apresentarão hemorragia relacionada com a trombocitopenia, ou infecções bacterianas relacionadas com a granulocitopenia. Manifestações autoimunes tais como vasculite e artrite, embora incomuns, podem complicar o curso da doença.

No exame físico, a alteração mais frequente é a palidez, às vezes nota-se petéquias e equimoses. Adenomegalia e hepatoesplenomegalia são excepcionais.¹

A classificação Franco-Americana-Britânica (FAB),¹⁰ descrita em 1982, baseia-se nas alterações morfológicas observadas na SMD, considerando significativa displasia em pelo menos duas linhagens hemopoéticas (no sangue ou na medula óssea), presença ou ausência de sideroblastos em anel, número de

blastos no sangue e na medula e presença de bastonetes de Auer. Deste modo, os pacientes são classificados em cinco subgrupos (Tabela 2): anemia refratária (AR), anemia refratária com sideroblastos em anel (ARSA), anemia refratária com excesso de blastos (AREB), leucemia mielomonocítica crônica (LMMC), anemia refratária com excesso de blastos em transformação (AREB-T).

Tabela 2 - Classificação FAB

Tipo	Sangue periférico	Medula óssea
Anemia Refratária (AR)	Blastos ≤ 1%	Blastos < 5%
Anemia refratária com sideroblastos em anel (ARSA)	Blastos ≤ 1%	Blastos < 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 ≥ 5%	Blastos > 20% e < 30% ou com bastonetes de Auer

A classificação FAB permite delinear grupos de baixo risco (AR e ARSA), risco intermediário (AREB) e alto risco (AREB-T) com rápida transformação para LMA e, apesar de ser bem aceita pelos clínicos e patologistas nos últimos 25 anos, evidenciaram-se algumas importantes falhas: o grande número de blastos na AREB e na LMMC aproximava-as das LMA, a LMMC apresentava características de SMD e de DMPC (doenças mieloproliferativas crônicas), o uso incorreto do termo anemia refratária para outras citopenias que não a anemia,

definição da síndrome do 5q- e o fato de não se levar em conta a intensidade e o número das citopenias na evolução da doença.

A classificação da Organização Mundial da Saúde (OMS)¹¹ para SMD, publicada em 2001 (Tabela 3), associa a imunofenotipagem e a genética aos parâmetros clínicos, morfológicos e citoquímicos utilizados na classificação FAB (Tabela 2). A diminuição do número de blastos para LMA de 30% para 20% foi a maior alteração, desaparecendo, assim, a categoria AREB-T.

Tabela 3. Classificação OMS

Tipo	Sangue Periférico	Medula Óssea
Anemia Refratária (AR)	Anemia, blastos < 1%	Displasia apenas na linhagem eritoblástica, < 5% de blastos
Anemia refratária com sideroblastos em anel (ARSA)	Anemia Ausência de blastos	Displasia apenas na linhagem eritoblástica, < 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%	Displasia uni ou multilinhagem, 10% - 19% de blastos
Síndrome mielodisplásica inclassificável	Citopenias, Blastos raros ou ausentes	Displasia unilinhagem (granulocítica ou megacariocítica), blastos < 5%
Síndrome mielodisplásica com del (5q) isolada	Anemia, plaquetas normais ou elevadas, < 5% blastos	Megacariócitos hipolobados, < 5% blastos, 5q- isolado na citogenética, sem Auer

Nesta classificação, a AREB foi dividida em dois grupos, AREB-1, com blastos 5% - 9% na medula, e AREB-2, com blastos entre 10% - 19%. Nos casos com menos de 5% de blastos, pacientes com displasia apenas na linhagem eritoblástica e os com displasia multilinhagem, devem ser distinguidos devido ao impacto comprovado no prognóstico.

A ARSA também foi dividida em duas categorias, com ou sem displasia multilinhagem, definida como displasia em mais de 10% das células de cada linhagem.

A síndrome do 5q- foi colocada a parte por corresponder a um grupo de bom prognóstico. A LMMC, por suas características, foi removida da classificação de SMD e colocada numa nova categoria, doenças mieloproliferativas/mielodisplásicas. Casos que não se encaixam em nenhuma das categorias são alocados no subtipo SMD inclassificável.⁴

No ano de 2008, a classificação da OMS foi reformulada,¹² abrangendo, atualmente, sete subgrupos, como mostra a Tabela 4.

Tabela 4. Classificação OMS (2008)

Tipo	Sangue Periférico	Medula Óssea
Citopenias refratárias com displasia de única linhagem (CRDU) - Anemia refratária (AR) - Neutropenia refratária (NR) - Trombocitopenia refratária (TR)	Citopenia única ou bicitopenia Blastos ausentes ou raros (<1%)	Displasia de única linhagem: ≥ 10% das células em uma linhagem mielóide < 5% de 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%) Ausência de bastonete de Auer Monócitos < 1000/mm ³	Displasia em ≥ 10% das células de duas ou mais linhagens mielóides, < 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% blastos Ausência de bastonete de Auer Monócitos < 1000/mm ³	Displasia de única ou múltiplas linhagens, 5% a 9% de blastos Ausência de bastonetes de Auer
Anemia refratária com excesso de blastos -2 (AREB-2)	Citopenia(s) 5% a 19% de blastos Monócitos < 1000/mm ³	Displasia de única ou múltiplas linhagens, 10% a 19% de blastos Bastonetes de Auer presente ou não
Síndrome mielodisplásica - inclassificável (SMD-I)	Citopenia(s), ≤ 1% de blastos	Displasia em < 10% das células em uma ou mais linhagens mielóides acompanhada de anormalidades citogenéticas presuntivas de SMD, < 5% de blastos.
Síndrome mielodisplásica com del (5q) isolada	Anemia, plaquetas normais ou elevadas, < 1% de blastos	Megacariócitos hipolobados < 5% de blastos Anormalidade citogenética: del (5q) isolada. Ausência de Auer.

O principal e mais utilizado sistema prognóstico, o “International Prognostic Scoring System” (IPSS) ou Sistema de Escore Prognóstico Internacional, leva em consideração as seguintes variáveis: percentagem de blastos medulares, alterações cariotípicas e número de citopenias.¹³

As alterações cariotípicas foram definidas como de bom prognóstico (cariótipo normal ou com anormalidades isoladas 5q-,

20q-, -Y), mau prognóstico (três ou mais anormalidades ou alteração do cromossomo 7) ou prognóstico intermediário (demais anormalidades).

As citopenias foram definidas como Hb < 10g/dl, neutrófilos < 1.800/mm³ e plaquetas < 100.000/mm³. Baseando-se nessas variáveis o IPSS consegue definir quatro grupos distintos quanto ao prognóstico (Tabelas 5 e 6).^{5,8}

Tabela 5. Sistema de escore prognóstico internacional (IPSS): variáveis e pontuação

Variável / Ponto	0	0,5	1,0	1,5	2,0
Blastos MO (%)	< 5	5-10	-	11-20	21-30
Cariótipo	Bom	Intermediário	Mau		
No. Citopenias	0,1	2,3			

De acordo com a pontuação das três variáveis, foram criados quatro grupos de risco a seguir:

- Risco Baixo = pontuação = 0
- Risco Intermediário 1 = pontuação = 0.5 - 1.0
- Risco Intermediário 2 = pontuação = 1.5 - 2.0

- Alto Risco = pontuação ≥ 2.5

O IPSS ainda alocou a idade como uma variável de risco, criando curvas de sobrevida e transformação leucêmica para os quatro grupos de risco de acordo com a idade superior ou inferior a 60 anos.^{5,8}

Tabela 6. Grupos de risco de acordo com o IPSS, mediana de sobrevida e risco de transformação leucêmica

Grupo de risco	Escore	Sobrevida (anos) < 60 anos	25% transformação para LMA (anos) < 60 anos
Baixo	0	5,7	9,4
Intermediário 1	0,5 - 1,0	3,5	3,3
Intermediário 2	1,5 - 2,0	1,2	1,1
Alto	≥ 2,5	0,4	0,2

A abordagem terapêutica do paciente com SMD é baseada na idade, condições clínicas e fatores de prognóstico. Geralmente os pacientes nos grupos de risco Baixo e Intermediário 1 apresentam sobrevida prolongada e, portanto, a melhora nos índices hematológicos (transfusão de concentrados de hemácias, seguidos da quelação do ferro, transfusão de plaquetas, fatores de crescimento hematopoéticos) garantem uma melhor qualidade de vida.

Os pacientes nos grupos Intermediário 2 e Alto risco necessitam de tratamento que visa suprimir o clone leucêmico, aumentando a expectativa de vida. Para esses pacientes, o transplante alogênico de células-tronco hematopoéticas, único tratamento curativo para a SMD, pode representar a melhor opção, algumas vezes precedido por quimioterapia e agentes hipometilantes (5 - azacitidina e decitabina).^{5,8}

REFERÊNCIAS

1. Munker R, Hiller E, Glass J, Paquette R, editores. *Modern hematology: biology and clinical management*. 2th ed. Totowa: Humana; 2007. p. 195-205.
2. Kaushansky K, Lichtman MA, Beutler E, Kipps TO, Seligsohn U. *Williams hematology*. 7th ed. New York: McGraw-Hill; 2005.
3. Lorand-Metze I. Síndrome mielodisplásica, sua importância no nosso meio. *Rev Bras Hematol Hemoter*. 2006;28(3):165.
4. Bortolheiro TC. Classificação morfológica das síndromes mielodisplásicas: da classificação Franco-Americana-Britânica (FAB) à classificação da Organização Mundial da Saúde (OMS). *Rev Bras Hematol Hemoter*. 2006;28(3):194-7.
5. Velloso E, Aldred V, Chamone D. Síndromes mielodisplásicas. In: Martins M, Carrilho F, Alves V, Castilho E, Cerri G, Wen C, editores. *Clínica médica*. São Paulo: Manole; 2009. v. 3, p. 267-82.
6. Valent R, Nornt HP, Bennett JM, Fonatsck C, Germing U, Greenberg P, et al. Definitions and standards in the diagnosis and treatment of the myelodysplastic syndromes: Consensus statements and report from a working conference. *Leuk Res*. 2007;31(6):727-36.
7. Chauffaille MLLF. Alterações cromossômicas em síndrome mielodisplásica. *Rev Bras Hematol Hemoter*. 2006;28(3):182-7.
8. List A, Sandberg A, Doll D. Myelodysplastic Syndromes. In: Greer J, Foerster J, Rodgers G, Paraskevas F, Glader B, Arber D, Means R Jr., editores. *Wintrobe's clinical hematology*. 12th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2009. p. 1956-87.
9. Niero-Melo L, Resende LSR, Gaiolla RD, Oliveira CT, Domingues MAC, Moraes Neto FA. Diretrizes para diagnóstico morfológico em síndromes mielodisplásicas, *Rev Bras Hematol Hemoter*. 2006;28(3):167-74.
10. Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT, Flandrin G, Galton DAG, Gralnick HR, et al. Proposals for the classification of the myelodysplastic syndromes. *Br J Haematol*. 1982;51:189-99.
11. Vardiman JW, Harris NL, Brunning RD. The WHO classification of the myeloid neoplasms. *Blood*. 2002;100:2292-302.
12. Swerdlow SH; International Agency for Research on Cancer World Health Organization. *WHO classification of tumors of hematopoietic and lymphoid tissues*. 4th ed. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2008.
13. Apa AG, Gutz CNRM. Fatores prognósticos nas síndromes mielodisplásicas. *Rev Bras Hematol Hemoter*. 2006;28(3):198-200.