

SÍNDROMES MIELODISPLÁSTICAS (SMD)

MARIA CHRISTINA P. MAIOLI
MARIA HELENA F.O. DE SOUZA

Este trabalho foi elaborado a partir do material de revisão bibliográfica da tese de doutorado “Avaliação do Método de Imunofenotipagem por Citometria de Fluxo no Diagnóstico das Doenças Displásicas em Adultos e Criança (SMD, LMA-relacionada à Mielodisplasia, LMMC e LMMJ)”, apresentado em janeiro de 2011, no PGCM pelo autor e encontra-se disponível, na íntegra, na biblioteca da FCM/ UERJ. Foram considerados, para o presente artigo, apenas os dados referentes às síndromes mielodisplásticas acrescidos de um breve relato sobre o tratamento, visto não ter sido este tópico apresentado na dissertação.

RESUMO

As síndromes mielodisplásticas (SMD) são um grupo heterogêneo de doenças clonais da célula-tronco hematopoética caracterizando-se por hematopoese displásica, citopenias periféricas e risco de progressão para leucemia mieloide aguda (LMA). O diagnóstico baseia-se na clínica, nos achados citomorfológicos da medula óssea (MO) e citogenéticos. Esta revisão aborda os aspectos epidemiológicos, fisiopatológicos e clínicos relevantes ao seu diagnóstico e tratamento.

PALAVRAS-CHAVE: *Síndrome mielodisplástica; SMD; LMA; Displasias celulares; Revisão.*

INTRODUÇÃO

As síndromes mielodisplásticas (SMD) são um grupo de doenças que permanecem enigmáticas apesar da grande evolução científica ocorrida nos últimos anos. Foram identificadas no início do século XX como anemia crônica refratária que, frequentemente, evoluía para um quadro de leucemia aguda mieloide (cerca de 20 a 40% dos casos). Os pacientes eram predominantemente idosos, apresentavam medula óssea hiper celular e megablástica, porém refratária à reposição de cianocobalamina ou ácido fólico. Alguns pacientes apresentavam sideroblastos em anel. O curso clínico era arrastado, acompanhado de pancitopenia, grande necessidade transfusional e invariavelmente fatal^{1,2}.

As SMD receberam várias denominações ao longo dos anos: anemia refratária (1938), anemia pré-leucêmica (1949/1953), anemia sideroblástica adquirida (1956), leucemia aguda indolente (1963) ou simplesmente pré-leucemia³. Mesmo no século XXI, a falta do entendimento pleno da patogênese é um fator que limita a nossa capacidade de diagnosticar, classificar, definir o prognóstico e estabelecer o melhor tratamento para as SMD. A resolução dessas questões, portanto, tornou-se um dos grandes desafios da moderna hematologia.

EPIDEMIOLOGIA

Dados precisos da incidência das SMD primária ou de novo, não são conhecidos. Estima-se que, entre a população da América do Norte e Oeste da Europa, a proporção seja de 3,3 a 4,5 casos por cada 100.000 indivíduos (não se levando em consideração a idade)⁴. Afeta predominantemente idosos com a média de idade entre 70 e 80 anos⁵. É incomum em indivíduos com menos de 50 anos, aumentando entre aqueles com 60 a 69 anos, tornando-se mais frequente naqueles com idade superior a 70 anos (0,5; 7,1 a 15 e >20 por 100.000 habitantes/ano, respectivamente)^{6,7}. Existem trabalhos na China⁸ e no Japão⁹ que sugerem uma diferença na frequência de SMD nos países do Leste (Ásia) quando comparados aos do Oeste (Europa e EUA). Nesses estudos, a doença foi observada em indivíduos mais jovens (53-57 anos) com predomínio de subtipos de melhor prognóstico.

É mais comum em homens numa proporção de 2:1 e, mesmo sem o ajuste de idade, é duas a três vezes mais frequente do que a LMA⁴.

Na infância, é incomum, sendo responsável por menos de 5% de todas as neoplasias hematológicas em pacientes com menos de 14 anos de idade, embora tenha uma incidência maior em crianças com síndrome de Down¹⁰. Alguns subtipos encontrados nos adultos, simplesmente não ocorrem na infância, como é o caso da síndrome del(5q) e da anemia refratária com sideroblastos em anel, cuja presença nos leva a excluir a síndrome de Pearson (doença causada por uma deleção do DNA mitocondrial)¹¹.

Embora a etiologia da SMD primária ainda seja desconhecida, alguns a relacionam ao uso de cigarro, à exposição ao benzeno e a outros solventes químicos utilizados na agricultura. A frequência de neo-

plasias hematológicas na história familiar sugere a influência de um fator genético². A SMD secundária, ao contrário da forma primária ou de novo, está intimamente relacionada ao uso prévio de medicamentos quimioterápicos e/ou irradiações comumente utilizadas no tratamento de doenças neoplásicas prévias.

APRESENTAÇÃO CLÍNICA

As manifestações clínicas são inespecíficas e relacionam-se em geral ao(s) grau(s) de citopenia(s) e de displasia(s) existentes: fadiga, astenia e tonteira devido à anemia; febre, infecção e sangramentos, consequentes da neutropenia e trombocitopenia, respectivamente. O início da doença, assim como a intensidade dos sintomas, é variável, podendo ser assintomática e reconhecida a partir de hemogramas feitos com outros propósitos. Em outros casos, o quadro pode ser abrupto e agressivo, em geral acompanhado de um número aumentado de blastos. Adenomegalia, hepatomegalia e esplenomegalia são infrequentes e, quando presentes, sugerem a associação com doenças infecciosas, inflamatórias ou a evolução para leucemia.

ACHADOS LABORATORIAIS

No hemograma, observamos anormalidades numéricas e morfológicas características (Fig.1).

As citopenias (anemia, neutropenia e trombocitopenia) nem sempre se relacionam à linhagem hematopoética displásica observada na MO¹².

A anemia (Hb<11 g/dL), encontrada na maioria dos pacientes adultos, é do tipo hipoproliferativo com uma resposta reticulocitária inadequada. Pode ser macro ou normocítica, menos comumente do tipo

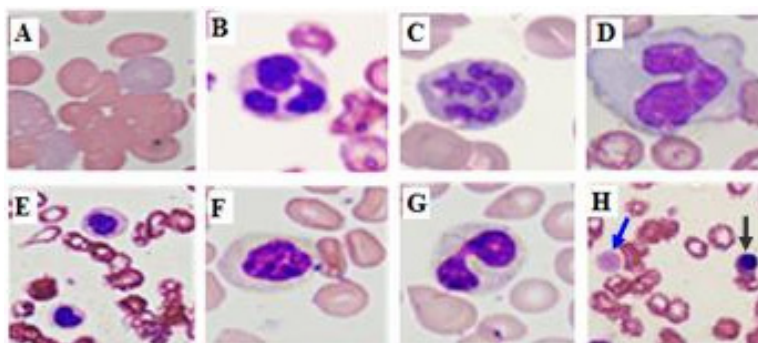


Figura 1. a) anisocitose, dismorfia; b) neutrófilo hipogranular; c) neutrófilo hipersegmentado; e) monócito atípico; f) pseudo Pelger - Huet tipo I; g) pseudo Pelger-Huet tipo II; h) macroplaqueta (seta azul) e eritroblasto (seta preta).

hipocrômico. A neutropenia (granulócitos neutrófilos $<1,5 \times 10^9/L$) e a trombocitopenia (plaquetas $<100 \times 10^9/L$) estão presentes em associação à anemia, em cerca de 50% desses pacientes e em menos de 5%, como manifestações isoladas¹³. Na presença de neutrofilia, trombocitose ou monocitose, deve ser feito o diagnóstico diferencial com as doenças mieloproliferativas (DMP) como a leucemia mieloide aguda ou crônica, trombocitemia essencial, leucemia mielomonocítica crônica ou ainda a possibilidade de doenças inflamatórias ou infecciosas. Os casos com deleção do braço longo do cromossomo 5 [$del(5q^-)$], como anormalidade citogenética isolada, estão frequentemente associados a mulheres idosas, com trombocitose no SP e hiperplasia displásica dos megacariócitos na MO, um prognóstico melhor e sensibilidade à lenalidomida (um derivado da talidomida).

As anormalidades displásicas na série eritroide, caracterizam-se por um padrão dismórfico constituído por hemácias normocrômicas e hipocrômicas. Anisocitose e poiquilocitose podem estar presentes, assim como macrocitose, ponteados basofílicos com ou sem a presença de eritroblastos.

Nos granulócitos, é característica a diminuição ou a ausência de grânulos no

citoplasma dos neutrófilos, assim como a hipossegmentação nuclear, esta conhecida como forma “Pelgeroide” ou “pseudo Pelger-Huet”. Menos comum é a hipersegmentação que pode conferir ao núcleo uma forma bizarra, exibindo pontes cromatínicas anormais. Monócitos anormais, vacuolados ou imaturos podem ser encontrados na SMD, embora se deva afastar a possibilidade de neoplasia mielomonocítica.

O número de mieloblastos, com ou sem bastões de Auer, quando presente, não deve ser maior que 19%, o que configuraria um quadro de LMA¹².

As plaquetas apresentam-se como formas gigantes podendo ser hipogranulares.

AVALIAÇÃO DA MEDULA ÓSSEA

O mielograma permite identificar a existência de displasia em uma ou mais linhagens celulares. As anormalidades numéricas podem ser observadas no mielograma, mas devem ser confirmadas pela biópsia óssea. As displasias são diagnosticadas quando as anormalidades estão presentes em 10% das células das linhagens eritroide e mieloide, quando forem contadas 500 células nucleadas da MO e, pelo

menos, 30 megacariócitos tenham sido analisados⁹.

Na linhagem eritroide, as anormalidades caracterizam-se por formas megaloblastoides, com retardo maturativo e assincronismo de maturação núcleo-citoplasmático. Eritroblastos com vacúolos no citoplasma, multinuclearidade, cariorexis, células com núcleos atípicos de tamanhos diferentes, pontes internucleares e fragmentos de núcleos, são outras displasias encontradas (Fig.2).

A presença de sideroblastos em anel, que são identificados pela presença de 5 ou mais grânulos siderofílicos circundando pelo menos 1/3 da circunferência do núcleo dos eritroblastos, é um achado característico, obtido quando o esfregaço é corado pelo azul da Prússia (coloração de Perls)¹⁴ (Fig.2-H).

O número de mieloblastos, na MO e no SP, é hoje a pedra angular na classificação das SMD. O percentual de blastos

deve ser determinado durante a contagem de, pelo menos, 500 células nucleadas da MO e deve ser igual ou inferior a 19% nas SMD e maior que 20% nas LMA¹⁴.

Os megacariócitos na SMD podem ter núcleos hipolobulados ou hiperlobulados, com os lóbulos aparentemente desconectados entre si, assemelhando-se aos osteoclastos. Também é característica a presença de microformas, os micromegacariócitos (Fig.3).

A biópsia da MO deve ser realizada em todos os pacientes com suspeita de SMD, sendo essencial para a análise da celularidade global e específica das linhagens celulares da MO, assim como para o estudo da microarquitetura medular¹⁵. Geralmente, é hiper celular podendo ser normocelular. As formas agressivas de SMD apresentam agregados (3-5 células) ou agrupamentos (>5 células) de blastos (CD34 positivo) localizados na região central da medula óssea, afastados

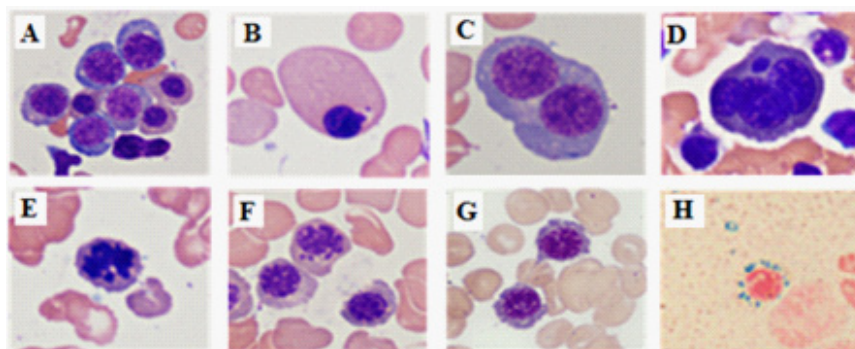


Figura 2. a) eritroblastos com assincronismo núcleo citoplasmático; b) micronúcleos; c) célula binucleada; d) células multinucleadas; e) cariorexis; f) fragmentação nuclear; g) ponte internuclear; h) sideroblasto em anel.

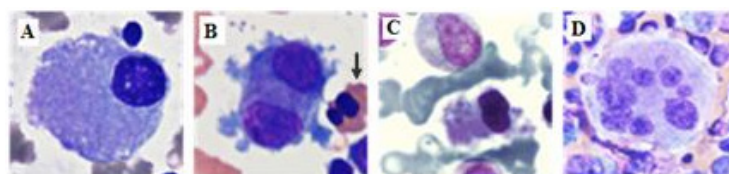


Figura 3. a) megacariócitos hipolobulados; b) megacariócito bilobulado plaquetogênico (seta: eritroblastos binucleado); c) micromegacariócitos; d) hiperlobulação atípica.

das trabéculas ósseas, sendo chamados de ALIP (*atypical localization of immature progenitor cells*)¹⁶. Esse termo está caindo em desuso sendo substituído por ‘acúmulos focais de células precursoras positivas para o CD34’¹⁵. Em 80% das biópsias, são observadas displasias megacariocíticas, assim como algumas anormalidades não percebidas no mielograma como: a desorganização da arquitetura hematopoética, a distribuição anormal das células eritroides e a infiltração perivascular de eosinófilos e linfócitos¹⁶. A biópsia é particularmente útil nos casos de SMD hipoplásica, que corresponde a, aproximadamente, 10% dos casos. Este grupo não apresenta significância prognóstica per se, devendo ser feito o diagnóstico diferencial com anemia aplástica, mielopatia tóxica e doenças autoimunes^{17,18}. Os micromegacariócitos são difíceis de serem diferenciados dos granulócitos pela coloração habitual de hematoxilina-eosina, por isso, utiliza-se o CD61 ou o anticorpo contra o Fator VIII (Fig.4).

CLASSIFICAÇÃO DAS SMD

Como mencionado anteriormente, a primeira classificação das SMD ocorreu apenas em 1976, quando o Grupo Cooperativo Francês-Americano-Britânico (FAB) se reuniu para sistematizar a classificação das leucemias agudas. Foram identificadas duas novas categorias de doenças malignas clonais: anemia refratária com excesso de

blastos (AREB) e a leucemia mielomonocítica crônica (LMMC), que passaram a fazer parte de uma enfermidade independente das leucemias denominadas “síndromes dismieloipoéticas”. Em 1982, o grupo FAB propôs uma classificação sistematizada para as, então, renomeadas síndromes mielodisplásticas (SMD), levando em conta alguns parâmetros considerados de importância prognóstica como a percentagem de blastos no SP e/ou MO, a presença de sideroblastos em anel, de bastões de Auer e o percentual de monócitos⁷.

Foram definidos 5 subtipos de SMD: 1) anemia refratária (AR); 2) anemia refratária com sideroblastos em anel (ARSA); 3) anemia refratária com excesso de blastos (AREB); 4) anemia refratária com excesso de blastos em transformação (AREB-t) e 5) leucemia mielomonocítica crônica (LMMC) (Tab.1).

A classificação FAB para SMD dominou o cenário acadêmico até os anos 2000 e permanece sendo utilizada para o monitoramento de estudos quanto à elegibilidade clínica, critérios de resposta e nos códigos e listas das agências reguladoras. Em 2001, foi substituída por classificação proposta pela Organização Mundial de Saúde (OMS), posteriormente atualizada em 2008. Esta, baseando-se na classificação FAB, introduziu novos conceitos derivados da combinação de critérios morfológicos, imuno-histoquímicos, genéticos e clínicos, determinando a identificação de novas categorias de SMD^{2,19}.

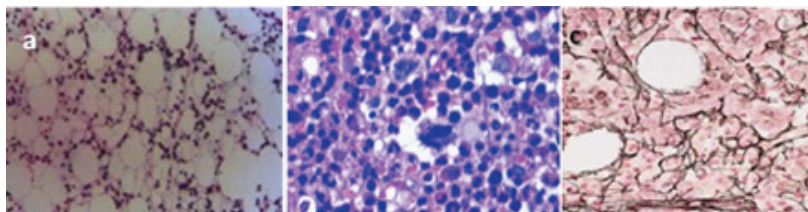


Figura 4. Exames histopatológicos da medula óssea. a) hipocelularidade; b) hipercelularidade; c) aumento da fibrose reticulínica. HE, 40X (figuras b e c retiradas da aula de SMD de Salvino MA, 2011).

Tabela 1. Classificação das SMD (FAB/1982).

Tipo de SMD	Blastos na MO (%)	Blastos no SP (%)	Outros	Transformações em LMA (%)
AR	< 5	≤1	-	0 - 20
ARSA	< 5	≤1	>15% sideroblastos em anel	10 - 35
AREB	5 - 20	<5	-	50 +
LMMC	0 - 20	<5	monócitos > 1.000/L	40 +
AREB-t	21 - 29	≥5	bastões de Auer	60 - 100

AR: anemia refratária; ARSA: anemia refratária com sideroblastos em anel; AREB: anemia refratária com excesso de blastos; LMMC: leucemia mielomonocítica crônica; AREB-t: anemia refratária com excesso de blastos em transformação.

Nessa classificação, os subtipos foram separados pelo número de linhagens displásicas identificadas na MO, pelas citopenias periféricas, pela quantidade de blastos na SP e na MO, pela presença de sideroblastos em anel e pela presença de anormalidades citogenéticas recorrentes, em especial a del(5q) que se constituiu em um subtipo independente. A presença das anormalidades displásicas com 19% ou mais de blastos no SP ou na MO dos pacientes, no diagnóstico ou durante a evolução do quadro, caracteriza a presença um tipo de leucemia mieloide aguda (LMA) designada pela OMS como mielodisplasia relacionada à leucemia mieloide aguda - MDR-LMA. A leucemia mielomonocítica crônica (LMMC) deixou de fazer parte das SMD, passando para o grupo das doenças mielodisplásica/mieloproliferativa (SMD/DMP). Para os casos que não se encaixam em nenhum dos subtipos propostos foi criado o subtipo inclassificável. Recentemente foi sugerido o termo “*idiopathic cytopenia of uncertain significance - ICUS*”, para os casos em que a presença de citopenia constante e persistente (maior do que 6 meses), sem associação com outras doenças e sem displasias significativas ou anormalidade citogenética¹.

A OMS incluiu na classificação das SMD (em caráter provisório) o subtipo RCC (*refractory cytopenia in childhood-*

cytopenia refratária da criança). Os subtipos AREB e AREB-t permanecem mantendo o percentual de blastos entre 20 ou 30%, visto que ao contrário dos adultos, na infância não se observou diferença prognóstica quando esse valor foi modificado para até 19%². Também se observa que, ao contrário dos adultos, a SMD na criança é muito mais frequentemente precedida por outras anormalidades como quimioterapia ou radioterapia, anemias aplásticas ou doenças congênitas como anemia e síndrome de Fanconi, síndrome de Down, neutropenia congênita (S. Kostmann), Shwachman-Diamond, disqueratose congênita, trombocitopenia amegacariocítica, S. de Bloom, monossomia congênita do cromossomo 7 ou 5q⁻.²⁰

CRITÉRIOS DIAGNÓSTICOS MÍNIMOS

Sabendo que não existe nenhum exame capaz de identificar todos os subtipos de SMD com segurança e pela dificuldade em estabelecer o diagnóstico quando o paciente apresenta citopenia com discretas alterações displásicas e/ou nenhuma anormalidade citogenética recorrente (presentes em 30 a 50% dos pacientes) foram propostos os critérios mínimos para o diagnóstico (ainda não plenamente aceitos pela OMS). São eles:

A. Pré-requisitos: (ambos devem estar presentes)

a.citopenia acentuada e constante (por um período mínimo de 6 meses) de, pelo menos, uma das três linhagens hematopoéticas (eritroide, granulocítica ou plaquetária);

b.exclusão de qualquer doença, hematológica ou não, como causa primária de citopenia/displasia.

B. Critério relacionado à SMD (decisivo): (pelo menos, um dos três deve estar presente)

a.displasia morfológica de 10% de todas as células das seguintes linhagens da MO: eritroide, neutrofílica ou megacariocítica. Ou >15% de sideroblastos em anel;

b.anormalidades citogenéticas recorrentemente relatadas nas SMD [-7, 5q-, -5, -7, +8, 20q-, -Y, 11q-, 12p-, t(11q23)];²¹

c.contagem constante de blastos entre 5-19%.

C. Critérios secundários:

Em pacientes com subdiagnóstico ou resultados questionáveis em “B” mas com outra condição clínica típica de SMD (p.ex.: anemia macrocítica dependente de transfusão), testes adicionais podem ser aplicados para reconhecimento da SMD ou de uma condição “altamente suspeita” de SMD. São eles: citometria de fluxo; teste HUMARA - *human androgen receptor gene*; técnicas de *microarray*, cultura de células e análise de mutações - p.ex.: mutações do gene RAS¹. Desses, apenas a citometria de fluxo está disponível na maioria dos laboratórios, entretanto, sem ser utilizada de rotina para o diagnóstico de SMD.

Apesar de todos esses cuidados, existirão casos em que apenas com a evolução do quadro clínico e a repetição periódica dos exames acima, se conseguirá chegar ao diagnóstico.

FATORES PROGNÓSTICOS

A classificação FAB permitiu estratificar os pacientes e desta forma, identificar fatores que tivessem valores prognósticos capazes de prever tanto a sobrevida quanto o risco de transformação leucêmica. Assim, em 1997, através de um estudo de metanálise, foram identificados três fatores de risco independentes (contagem de blastos, anormalidades citogenéticas e citopenias, considerando a idade), que permitiram criar um sistema prognóstico, Sistema Internacional para avaliação Prognóstica (*International Prognostic Scoring System- IPSS*) que pudesse ser posteriormente comparado aos métodos de classificação preexistentes (Tab.2). Posteriormente, a OMS propôs algumas modificações, estabelecendo o WPSS (*World Health Organization-Prognostic Scoring System*)²² (Tab.3).

Recentemente, alguns estudos têm chamado a atenção sobre a importância da existência de comorbidades como fator isolado e independente da idade, na determinação do prognóstico, influenciando negativamente a sobrevida média desses pacientes²⁴.

ANORMALIDADES CITOGENÉTICAS

O cariótipo das células da MO continua sendo um dos mais importantes marcadores de prognóstico além de ser imprescindível ao diagnóstico das SMD. São observadas anormalidades em cerca de 30-50% dos pacientes. A frequência das anormalidades pode variar em função do subtipo de SMD, podendo ser muito baixa ou inexistente nos casos de anemia refratária, até mais de 80%, nos casos de AREB1 ou AREB2.

A grande maioria das anormali-

Tabela 2. Classificação das SMD (OMS-2008)².

Classificação	Achados no SP	Achados na MO
Citopenia refratária com displasia em uma linhagem (CRDU)	Uni ou bicitopenia <1% blastos	Displasia em uma linhagem, <5 de blastos
Anemia refratária com sideroblastos em anel (ARSA)	Anemia sem blastos	Displasia eritroide isolada, <5% de blastos, ≥15% sideroblastos em anel
Citopenia refratária com displasia em múltiplas linhagens (CRDM)	Citopenia(s) < 1% blastos ² < 1x10 ⁹ /l monócitos	Displasia em duas ou mais linhagens celulares, <5% de blastos ² , sem bastão de Auer
Anemia refratária com excesso de blastos -1 (AREB-1)	Citopenia(s) <5% blastos sem bastão de Auer <1x10 ⁹ /l monócitos	Displasia em uma ou em múltiplas linhagens 5-9% de blastos ² sem bastão de Auer
Anemia refratária com excesso de blastos-2 (AREB-2)	Citopenia(s) 5-19 de blastos Bastão de Auer ± < 1x10 ⁹ /l monócitos	Displasia em uma ou várias linhagens 10-19% de blastos Bastão de Auer +/- ³
Síndrome mielodisplásica não classificável (SMD-N)	Citopenias ≤ 1% blastos ² sem bastão de Auer	Displasia inequívoca em < de 10% das células de uma ou mais linhagens da MO, anormalidades citogenéticas (presuntiva de SMD) , <5% blastos
SMD associada com del (5q) isolada (SMD-5q)	Anemia Plaquetas N ou ↑ ≤1% blastos	Megacariócitos normais a aumentados, com hipolobulação do núcleo, < 5% de blastos del(5q) isolada, sem bastão de Auer
Citopenia refratária da criança (CRC;provisório)	Citopenias <2% de blasto	Displasia em múltiplas linhagens, <5% de blastos

dades genéticas identificadas nas SMD, correspondem, a ganhos ou perdas de grandes segmentos dos cromossomos, sendo os mais frequentes -7, -5q ou -5, +8 e 20q (Fig.5). É importante enfatizar que essas alterações correspondem a eventos secundários na patogênese da doença. Translocações balanceadas recorrentes são

infrequentes nas SMD de novo²⁰. Algumas anormalidades citogenéticas apresentam correlação estrita com a clínica, como é o caso da deleção intersticial do cromossomo 5q, cujos pontos de quebra descritos variam de q13 a q33. Estudos de mapeamento da CDR (*commonly deleted regions*) do 5q , resultaram na identificação de associa-

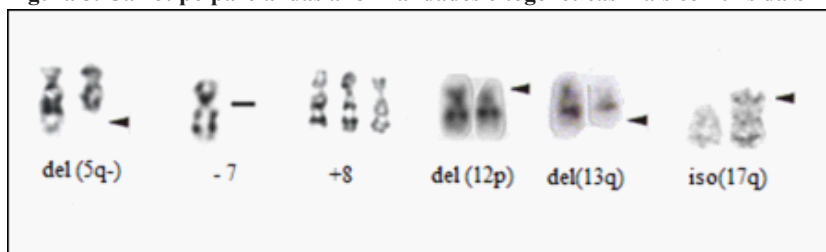
Figura 5. Cariótipo parcial das anormalidades citogenéticas mais comuns da SMD.

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

		Valor dos escores			
Por IPSS	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	-	-	-
		Valor dos escores			
Por WPSS	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.

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

ção do ponto de quebra na região proximal 5q31.2 com alto risco de transformação leucêmica enquanto que na região distal 5q33.1 está associado à síndrome do 5q- e baixo risco de transformação em LMA²⁴. Neste segmento cromossômico também foram identificadas perdas de genes associados à trombocitose (haploinsuficiência do miR-145 e miR-146) e à anormalidade da diferenciação da linhagem eritroide e da apoptose (haploinsuficiência do RPS14).

Outra anormalidade citogenética que tem expressão na clínica é a deleção do braço curto do cromossomo 17 (17p-) que está associada à LMA e à SMD secundária à terapia, caracterizando-se por intensa disgranulopoese (neutrófilos com pseudo Pelger-Huet), tendo um prognóstico ruim. Um cariótipo com múltiplas anormalidades cromossômicas (cariótipo complexo > 3 anormalidades) também costuma estar associado a subtipos mais agressivos

com alto risco de evolução para leucemia e, portanto, com sobrevida menor.

ANÁLISE PELA CITOMETRIA DE FLUXO

A citometria de fluxo (CF) possui um grande potencial para ser utilizada no diagnóstico das SMD por ser um método confiável para análise quantitativa e qualitativa das células hematopoéticas. Entretanto ainda não existe concordância entre os vários grupos internacionais, em função da falta de sistematização dos parâmetros que serão utilizados. Vários estudos multicêntricos estão em andamento para tentar estabelecer essas questões e desenvolver um escore diagnóstico para a SMD²⁵.

Ao longo dos anos, vários trabalhos têm demonstrado que a imunofenotipagem por citometria de Fluxo (ICF), foi capaz de identificar as várias anormalida-

des morfológicas observadas no exame da MO. Em 2001, Stetler-Stevenson et al. utilizando um painel de anticorpos monoclonais (AcMo) amplo o bastante para que cobrisse as três linhagens celulares da MO, demonstraram que a técnica era sensível e específica para o diagnóstico das anormalidades celulares características das SMD (assincronismo de maturação: CD11b/CD16 e CD13/CD16; hipogranularidade: SSC/CD45)²⁶. O reconhecimento do padrão normal de comportamento das células das várias linhagens da MO, em especial a eritroide, granulocítica, monocítica e dos precursores mieloides e linfóides, permitiu que os desvios da normalidade pudessem ser reconhecidos por esse método. Entre os granulócitos pode-se observar a presença de granularidade anormal (SSC/CD45); mieloblastos anormais (CD34, CD38 e CD117); diminuição da expressão do CD45; expressão anormal do CD11b/HLA-DR ou CD13/CD16; perda do CD33, desvio assincrônico e a presença de CD34 ou CD56 ou antígenos linfóides (CD7, CD5, CD19). Entre os monócitos, foi observada a perda do CD13, CD33 e CD14, HLA-DR²⁷. Na linhagem eritroide, observa-se a baixa expressão de CD71 e assincronismo de maturação (CD45/CD71 e CD45/GlyA)²⁶. A falta de anticorpos específicos e problemas no preparo das amostras dificultam o estudo da linhagem megacariocítica. Embora o método não seja protagonista no diagnóstico e prognóstico das SMD, muitos têm proposto sua inclusão nos procedimentos diagnósticos, em especial nos casos sem anormalidades citogenética ou com pouca displasia celular.

TRATAMENTO

O tratamento das SMD evoluiu significativamente nos últimos anos a par-

tir do conhecimento dos vários processos biológicos envolvidos na fisiopatologia da doença, o que vem permitindo melhor racionalização das estratégias terapêuticas²⁵.

A escolha da modalidade de tratamento depende do subtipo da SMD, do IPSS, da idade e das condições clínicas do doente.

Para os pacientes de baixo risco (IPSS: risco baixo e intermediário-1) que são assintomáticos e não dependem de transfusão, podemos apenas nos restringir à observação e ao tratamento de suporte. O sucesso desse tratamento traduz-se na melhoria da qualidade de vida desses pacientes com poucos riscos de complicações.

As opções de tratamento específico incluem: a lenalidomida (uma droga imunomoduladora) para pacientes com del(5q); agentes estimuladores da eritropoetina (*erythropoietin stimulating agent* - ESA) como a epoetina alfa ou dabepoetina para pacientes com baixo nível sérico de eritropoetina (500mU/ml ou menos) e baixa necessidade transfusional, que pode ser usada isolada ou em associação ao fator estimulador de colônia de granulócitos (G-CSF); terapia imunossupressiva como globulina antitímocitos, com ou sem ciclosporina para pacientes com altos níveis de eritropoetina e MO hipocelular, idade inferior a 60 anos, tipo HLA DR15 ou a presença de hemoglobinúria paroxística noturna. Alternativamente azacitidina ou decitabina podem ser considerados²⁸.

O transplante alogênico de células-tronco hematopoéticas (TCTH) não é recomendado em pacientes de baixo risco de doença, mesmo se forem jovens, pois o risco antecipado da mortalidade precoce associada ao transplante não se sobrepõe ao potencial benefício da sobrevida obtida pelo tratamento, em relação à sobrevida esperada sem ele.

O suporte transfusional, com hemácias ou plaquetas, assim como o uso

apropriado de antibióticos é frequentemente necessário. A anemia pode requerer inúmeras transfusões, que levam à sobrecarga de ferro. Devido ao alto custo e aos efeitos colaterais, a terapia com quelantes do ferro (deferroxamina, deferasirox) ainda é controversa. Está indicada quando o valor de ferritina sérica for igual ou maior do que 2500ng/ml (embora alguns considerem o valor maior ou igual a 1000ng/ml), quando houver transfusão de 2 Unidades de concentrado por mês em um ano, ou na iminência da realização de transplante²⁹.

Para pacientes com alto risco de doença (risco alto e intermediário-2), que possuam doadores de MO e que tenham idade e condição clínica satisfatória, o TCTH permanece sendo a única opção curativa a ser considerada.

Para os demais, as opções incluem azacitidina ou decitabina; monoquimioterapia (hidroxiureia, mercaptopurina, clofarabina, etoposide ou doses baixas de arabinosídeo); protocolos com drogas experimentais (ácido valproico associado ao ácido all-trans-transretinoico, vorinostat e etinostat - inibidores da desacetilação das histonas); poliquimioterapia para LMA, embora a recaída seja frequente e a morbimortalidade muito alta³⁰.

CONCLUSÃO

Na medida em que melhoram as técnicas citogenéticas e moleculares, aumenta a possibilidade de identificação de novos marcadores, novos testes diagnósticos e novas opções terapêuticas. Com base nessas informações, será possível desenhar novos algoritmos que auxiliem a melhorar o prognóstico, a sobrevida e a qualidade de vida desses pacientes.

REFERÊNCIAS

1. Valent P, Horny HP, Bennett JM, 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 Jun; 31(6): 727-36.
2. Brunning RD, Orazi A, Germing U, et al. Myelodysplastic syndromes/neoplasms, overview. In: Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H, Thiele J & Vardiman JW (eds.). *World Health Organization Classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues*. 4th. Lyon: IARC Press, 2008; 88-93.
3. Steensma DP. The changing classification of myelodysplastic syndromes: what's in a name? *Hematology (Am Soc Hematol Educ Program)* 2009; 645-55. Review.
4. Rollison DA, Howlander N, Smith MT, et al. Epidemiology of myelodysplastic syndromes and chronic myeloproliferative disorders in the United States, 2001-2004, using data from the NAACCR and SEER programs. *Blood* 2008; 112(1): 45-52.
5. Ma X, Does M, Raza A, Mayne ST. Myelodysplastic syndromes: Incidence and survival in the United States. *Cancer* 2007; 109(8): 1536-42.
6. Aul C, Gattermann N & Schneider W. Age-related incidence and other epidemiological aspects of myelodysplastic syndromes. *Br J Haematol* 1992a; 82(2): 358-67.
7. Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT et al. The French-American-British (FAB) co-operative group. Proposals for the classification of the myelodysplastic syndromes. *Br J Haematol* 1982; 51: 189-99.
8. Irons RD, Wang X, Gross AS, et al. Prevalence of MDS subtypes in Shanghai, China: A comparison of the World Health Organization and French American British classification. *Leuk Res* 2006; 30(7): 769-75.
9. Matsuda A, Germing U, Jinnai L, et al. Improvement of criteria for refractory cytopenia with multilineage dysplasia according to the WHO classification based on prognostic significance of morphological features in patients with refractory anemia according to the FAB classification. *Leukemia* 2007; 21: 678-86.
10. Starý J, Baumann I, Creuzig U, et al. Getting the numbers straight in pediatric MDS: distribution of subtypes after exclusion of Down syndrome. *Pediatric*

- Blood Cancer 2008; 50: 435-36.
11. Germing U, Aul C, Niemeyer CM, Haas R, Bennett JM. Epidemiology, classification and prognosis of adults and children with myelodysplastic syndromes. *Ann Hematol* 2008; 87: 691-99.
12. Verburgh E, Achten R, Louw VJ, et al. A new categorization of low-grade myelodysplastic syndromes based on the expression of cytopenia and dysplasia in one versus more than one lineage improves on the WHO classification. *Leukemia* 2007; 21: 668-77.
13. Groupe Français de Morphologie Hématologique. French registry of acute leukemia and myelodysplastic syndromes. Age distribution and hemogram analysis of 4496 cases recorded during 1982-1983 and classified according to FAB criteria. *Cancer* 1987; 60(6): 1385-94.
14. Mufti GJ, Bennett JM, Goasguen J, et al. Diagnosis and classification of myelodysplastic syndrome: International Working Group on Morphology of myelodysplastic syndrome (IWGM-MDS) consensus proposals for the definitions and enumeration of myeloblasts and ring sideroblasts. *Haematologica* 2008; 93: 1712-17.
15. Horny H-P, Sotlar K, Valent P. Diagnostic value of histology and immunohistochemistry in myelodysplastic syndromes. *Leuk Res* 2007; 31(12): 1609-16.
16. Tricot G, De Wolf-Peeters C, Vlietinck R, Verwilghen RL. Bone marrow histology in myelodysplastic syndromes. II. Prognostic value of abnormal localization of immature precursors in MDS. *Br J Haematol* 1984; 58: 217-25
17. Greenberg PL, Young NS, Gattermann J, et al. Myelodysplastic syndromes. *Hematology Am Soc Hematol (Educ Program)* 2002; 136-61.
18. Orazi A, Albitar M, Heerema NA, et al. Hypoplastic myelodysplastic syndromes can be distinguished from acquired aplastic anemia by CD34 and PCNA immunostaining of bone marrow biopsy specimens. *Am J Clin Pathol* 1997; 107: 268-74.
19. Vardiman JW, Harris NL, Brunning DR, et al. The World Health Organization (WHO) classification of myeloid neoplasms. *Blood* 2002; 100(7): 2292-302.
20. Freedman MH. Congenital marrow failure syndromes and malignant hematopoietic transformation. *Oncologist* 1996; 1:354-60.
21. Haase D, Schanz J, Tuechler H, et al. Update cytogenetic risk features in MDS – present state. *Leuk Res* 2009; 33: S9-S10.
22. Malcovati L, Della-Porta MG, Pascutto C, et al. Prognostic factors and life expectancy in myelodysplastic syndromes classified according to WHO criteria: a basis for clinical decision making. *J Clin Oncol* 2005; 23:7594-603.
23. Naqvi K, et al. Association of Comorbidities With Overall Survival in Myelodysplastic Syndrome: Development of a Prognostic Model. *JCO* 2011; 29(16): 2240-6.
24. Bejar R, Levine R, Ebert BL. Unraveling the Molecular Pathophysiology of Myelodysplastic Syndromes. *JCO* 2011; 29(5):504-15.
25. Della Porta MG, Picone C, Pascutto C, et al. Multi-centre validation of a reproducible flow cytometric score for the diagnosis of low-risk myelodysplastic syndromes: results of a European Leukemia NET study. *Haematologica* 2012 [Epub ahead of print].
26. Stetler-Stevenson MA, Arthur DC, Jabbour N, et al. Diagnostic utility of flow cytometric immunophenotyping in myelodysplastic syndrome. *Blood* 2001; 98(4): 979-87.
27. Van de Loosdrecht AA, Alhan C, Béné MC, et al. Standardization of flow cytometry in myelodysplastic syndromes: report from the first European Leukemia Net working conference on flow cytometry in myelodysplastic syndromes. *Haematologica* 2009 Aug; 94(8): 1124-34.
28. Navada SC, Silverman LR. Therapeutic Modalities for Patients with Lower-Risk Myelodysplastic Syndromes. *Curr Hematol Malig Rep* 2011; 6: 5-12.
29. Leitch HA. Controversies surrounding iron chelationtherapy for MDS. *Blood Rev* 2011; 25:17-31.
30. Garcia-Manero B. Myelodysplastic syndromes:2011 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am J Hematol* 2011; 86:491-98.

ABSTRACT

Myelodysplastic syndromes (MDS) are a heterogeneous group of clonal diseases of hematopoietic stem cell characterized by dysplastic hematopoiesis, peripheral cytopenias and risk of progression to acute myeloid leukemia. The diagnosis is based

on clinical, cytomorphological findings in bone marrow (BM) and cytogenetics. This review covers the epidemiological, pathophysiological and clinical relevance to the diagnosis and treatment.

KEYWORDS: Myelodysplastic syndromes; MDS; AML; Cellular dysplasia; Review.

TITULAÇÃO DOS AUTORES

ARTIGO 1: A IMPORTÂNCIA DOS QUESTIONÁRIOS PARA AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DE VIDA

LETÍCIA N. C. DEL CASTILLO

Mestre - PGCM/FCM/UERJ;
Fisioterapeuta.

GUSTAVO LEPORACE

Mestrando - Engenharia Biomédica/COPPE/UFRJ;
Fisioterapeuta - Laboratório de Biomecânica e Comportamento.

THEMIS M. CARDINOT

Doutora - FM/USP;
Professora Adjunta - IB/UFRRJ.

ROGER A. LEVY

Doutor - Ciências Biológicas/UFRJ;
Professor Adjunto - FCM/UERJ.

LISZT P. OLIVEIRA

Doutor - FCM/UERJ;
Professor Adjunto - FCM/UERJ.

ARTIGO 2: EPIDEMIOLOGIA DA SARCOIDOSE NO BRASIL E NO MUNDO

VINÍCIUS L. SILVA

Mestre - PGCM/FCM/UERJ.

ROGÉRIO RUFINO

Vide Editorial.

CLÁUDIA HENRIQUE DA COSTA

Doutora - UFRJ;
Professora Adjunta e Coordenadora - Disciplina de Pneumologia e Tisiologia/FCM/UERJ.

ARTIGO 3: SÍNDROMES MIOLODISPLÁSTICAS (SMD)

MARIA CHRISTINA PAIXÃO MAIOLI

Professora Adjunta - Disciplina de Hematologia/FCM/UERJ.

MARIA HELENA FARIAS ORNELLAS DE SOUZA

Professora Associada - Departamento de Patologia e Laboratório/FCM/HUPE/UERJ.

ARTIGO 4: PREVALÊNCIA DE DOENÇA CELÍACA EM PACIENTES DISPÉPTICOS SEM DIARRÉIA

DIALINA C. M. MACHADO

Mestre - PGCM/FCM/UERJ;
Professora - Disciplina de Gastroenterologia e Endoscopia/FCM/UERJ.

ANA TERESA PUGAS CARVALHO

Professora Adjunta - Disciplina de Gastroenterologia e Endoscopia Digestiva/FCM/UERJ.

DAURITA DARCI DE PAIVA

Doutora - Medicina Tropical pela Fundação Oswaldo Cruz;
Professora Adjunta - Anatomia Patológica/FCM/UERJ.

LÚCIA TURAZZI CARVALHO

Especialização - Microbiologia e Imunologia/UFRJ;
Biomédica - Laboratório de Imunologia/ HUPE/ UERJ.

ARTIGO 5: TÉCNICAS HISTOPATOLÓGICAS SEMIQUANTITATIVAS E DE ANÁLISE DE IMAGENS DIGITAIS NA AVALIAÇÃO DO ESTADIAMENTO DE PACIENTES PORTADORES DE HEPATITE CRÔNICA PELOS VÍRUS B E C

CARLOS F.F. CAMPOS

Mestre - PGCM/FCM/UERJ;
Médico Patologista - Hospital Federal de Bonsucesso.

DAURITA D. PAIVA

Vide Artigo 4.

PARANAGUÁ S. MOREIRA

Mestre - Anatomia Patológica/UFRJ;
Professor Adjunto/UERJ.

HUGO P. P. BARBOSA

Mestre - PGCM/FCM/UERJ;
Médico Pós-graduando/UERJ.

RENATA PEREZ

Doutora em Gastroenterologia pela UFSP;
Professora Adjunta da UFRJ.

CARLOS TERRA

Doutor em Medicina - Universidade de Barcelona;
Professor Visitante da UERJ.

LUIZ F. F. ARECO

Mestre - PGCM/FCM/UERJ
Médico.

FÁTIMA A. F. FIGUEIREDO

Pós-Doutora em Ecoendoscopia Terapeutica no
Insituto Paoli-Calmettes-França;
Médica da Endoscopia Digestiva do Hospital Uni-
versitário Clementino Fraga Filho da UFRJ.

**ARTIGO 6: AVALIAÇÃO DE FATORES DE
RISCO PARA O ESPESAMENTO MÉDIO-
INTIMAL DA CARÓTIDA EM MULHERES
HIPERTENSAS**

MICHELLE TRINDADE

Doutoranda - PGCM/FCM/UERJ;
Nutricionista.

RENATA B. MARTUCCI

Professora Adjunta do Instituto de Nutrição da
UERJ;
Nutricionista.

ADRIANA K. BURLÁ

Doutora - PGCM/FCM/UERJ;
Médica.

WILLE OIGMAN

Professor Titular do Departamento de Clínica Mé-
dica da FCM/UERJ.

MÁRIO F. NEVES

Vide Editorial.

DENIZAR V. ARAÚJO

Vide Editorial.

**ARTIGO 7: ALTERAÇÃO DA FUNÇÃO DIAS-
TÓLICA COMO EFEITO DO TRATAMENTO DO
CÂNCER DE MAMA**

MAURÍCIO P. COSTA

Mestre - PGCM/FCM/UERJ;
Supervisor Médico - Instituto Nacional do Câncer-
INCA/HC III.

MÁRCIA BUENO CASTIER

Doutora em Cardiologia - USP;
Professora Adjunta/UERJ;
Chefe do Setor de Ecocardiografia do Serviço de
Cardiologia/UERJ.

**ARTIGO 8: TRATAMENTO DA INCONTINÊN-
CIA URINÁRIA DE ESFORÇO POR MEIO DA
ELETROESTIMULAÇÃO FUNCIONAL DOS
MÚSCULOS DO ASSOALHO PÉLVICO**

RODRIGO M. P. DANTAS

Mestre - PGCM/FCM/UERJ;
Especialista em Geriatria e Gerontologia;
Fisioterapeuta.

CÉLIA P. CALDAS

Pós-doutora - UNIFESP;
Vice-diretora - Programa Universidade Aberta da
Terceira Idade/UERJ.

**ARTIGO 9: DESEMPENHO DA ULTRASSO-
NOGRAFIA TRANSVAGINAL NO DIAGNÓSTI-
CO DA ENDOMETRIOSE INFILTRATIVA PRO-
FUNDA DE COMPARTIMENTO POSTERIOR**

JULIANA V. DE MENDONÇA

Mestre - PGCM/FCM/UERJ;
Especialista em Ginecologia e Obstetrícia (Habili-
tação em Videoesteroscopia).

MARCO AURÉLIO P. DE OLIVEIRA

Professor Adjunto - Ginecologia/FCM/UERJ;
Chefe do Departamento/DGO;
Coordenador do Laboratório de Endometriose/
HUPE/UERJ.

**ARTIGO 10: RESPOSTA CLÍNICA À VARDE-
NAFILA EM HIPERTENSOS COM DISFUNÇÃO
ERÉTIL VASCULOGÊNICA**

VALTER JAVARONI

Doutor - PGCM/FCM/UERJ;
Médico Urologista.

MÁRIO Q. MIGUEZ

Médico Radiologista/HUPE/UERJ.

WILLE OIGMAN

Vide Artigo 6.

MARIO F. NEVES

Vide Editorial.