

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

SÍNDROMES MIELODISPLÁSICAS:  
CLASSIFICAÇÕES E PROGNÓSTICO LEUCÊMICO.

PAULA KAROLINE SFORDI DA SILVA

MARINGÁ - PARANÁ  
2023

## RESUMO

As síndromes mielodisplásicas (SMDs) correspondem a um grupo heterogêneo de doenças clonais que apresentam uma medula óssea normocelular ou hiperclular, displasias em pelo menos uma linhagem das células sanguíneas e uma ou mais citopenias no sangue periférico. Em alguns casos, essa doença pode evoluir para leucemias agudas. O Grupo Franco-Americano Britânico (FAB) em 1982 e a Organização Mundial da Saúde (OMS) em 2008 apresentaram classificações para SDM com o intuito de auxiliar no diagnóstico e Sistema Internacional de Escore Prognóstico (IPSS), é o principal sistema relacionado ao prognóstico, e foi descrito em 1997. As classificações e os sistemas prognósticos tem como objetivo definir melhor as síndromes mielodisplásicas em relação à sobrevida global, risco de transformação leucêmica e critérios para iniciar diversos tipos de tratamento. Nesta revisão bibliográfica serão abordados as características e classificações das síndromes mielodisplásicas com o intuito de compreender o prognóstico e evolução das Síndromes Mielodisplásicas em Leucemia Aguda

## **INTRODUÇÃO**

As síndromes mielodisplásicas (SMDs) correspondem a um grupo heterogêneo de doenças clonais originadas das células-tronco hematopoiéticas que possuem vários tipos de manifestações clínicas e patológicas, podendo ocorrer em indivíduos de todas as idades, principalmente em adultos e idosos.

O risco de ter SMDs aumenta de acordo com o envelhecimento devido a aquisição de mutações somáticas que podem ocasionar a expansão clonal e dominância de determinadas células hematopoiéticas, e possivelmente por causa da exposição a toxinas ambientais, como por exemplo, o benzeno, radiação e quimioterápicos. É frequente, também, a presença de anomalias cromossômicas, como deleções, duplicações e anomalias estruturais.

As SMDs são distúrbios clonais que apresentam uma medula óssea normocelular ou hiperclular (excepcionalmente hipocelular), displasias em pelo menos uma linhagem das células sanguíneas (diseritropoiese, disgranulopoiese, dismegacariocitopoiese) e uma ou mais citopenias no sangue periférico. Clinicamente, podem se manifestar como citopenias persistentes e refratárias causadas pela presença de hematopoiese ineficaz, com possibilidade, em alguns casos, de evolução para leucemias agudas, devido ao número aumentado de blastos. Esse grupo de distúrbios também foi denominado síndromes dismielopoieticas ou “pré-leucêmicas” por causa da alta proporção de casos que acabam evoluindo para leucemia. É uma doença geralmente de evolução lenta, cujo prognóstico baseia-se principalmente nos achados citogenéticos.

As SMDs podem ser classificadas em dois grupos: primária e secundária. A primária manifesta-se sem uma etiologia definida. Há estudos que suspeitam da causa se tratar de desordens genéticas, em que há mutação do gene 7, que está associado à via de sinalização celular e possíveis defeitos nos mecanismos de reparo do DNA, o que significaria um fator de risco para o desenvolvimento da SMD. Já a secundária está relacionada a tratamentos quimioterápicos, principalmente com agentes alquilantes ou radioterápicos (geralmente após anos de exposição). São raros os casos de SMD secundária, porém é avaliada como mais agressiva que a primária.

## **CLASSIFICAÇÃO FAB E OMS**

Com intuito de auxiliar no diagnóstico, em 1982, o Grupo Franco-Americano Britânico (FAB) apresentou uma classificação baseada em aspectos morfológicos do sangue periférico e medula óssea. Pela classificação de FAB, a SMD é dividida em subtipos, sendo esses a Anemia refratária (AR), Anemia refratária com sideroblastos 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).

Na AREB e LMMC, no sangue periférico são encontrados menos de 5% de blastos, já em AR e ARSA é encontrado menos que 1%, enquanto que em AREB-t são encontrados mais de 5%. Sideroblastos em anel em medula óssea são encontrados em menos de 15% em pacientes do subtipo AR, enquanto que são encontrados mais de 15% em ARSA; já em LMMC, no sangue periférico encontra-se mais de 1.000 mm<sup>3</sup> de monócitos, e blastos na medula óssea são encontrados menos de 5% em AR e ARSA, enquanto que em AREB estão presentes cerca de 5%-20%, e em AREB-t encontram-se de 21% a 30% e em LMMC cerca de 1% a 20%. (TABELA 1.)

Tabela 1 - Classificação de FAB e suas características, segundo os aspectos morfológicos do sangue periférico e da medula óssea

	Anemia refratária (AR)	Anemia refratária com sideroblastos em anel (ARSA)	Anemia refratária com excesso de blastos (AREB)	Anemia refratária com excesso de blastos em transformação (AREB-t)	Leucemia mielomonocítica crônica (LMMC)
Blastos no Sangue Periférico (SP)	< 1%	< 1%	< 5%	> 5%	< 5%
Blastos na Medula Óssea (MO)	< 5%	< 5%	5 - 20%	21 - 30%	1 - 20%
Sideroblastos em anel (MO)	< 15%	> 15%	----	----	----
Monócito/mm <sup>3</sup>	----	----	----	----	> 1000mm <sup>3</sup>

Em 2001, a Organização Mundial da Saúde (OMS) fez uma extensão da classificação de FAB, na qual utilizou dados de imunofenotipagem, genéticos, clínicos, citomorfológicos e citoquímicos, dividindo a SMD em oito subtipos, havendo, em 2008, uma reformulação, e atualmente é formada por sete subtipos:

- Citopenias refratárias com displasia de única linhagem (CRDU), que incluem a anemia refratária (NR), neutropenia refratária (NR), trombocitopenia refratária (TR).
- Anemia refratária com sideroblastos em anel (ARSA).
- Citopenia refratária com displasia de múltiplas linhagens (CRDM).
- Anemia refratária com excesso de blastos -1 (AREB-1).
- Anemia refratária com excesso de blastos - 2 (AREB-2).
- Síndrome mielodisplásica - não classificável - (SMD - NC).
- Síndrome mielodisplásica associada com del(5q) isolada.

## DIAGNÓSTICO DAS SÍNDROMES MIELODISPLÁSICAS

O diagnóstico das Síndromes Mielodisplásicas é definido por meio de parâmetros clínicos, dados do hemograma, da citologia da medula óssea, cariótipo e também, pela imunofenotipagem.

No sangue periférico ao analisar o hemograma, geralmente observa-se citopenias que podem estar isoladas ou em associação. A série vermelha pode apresentar alterações como anemia, macrocitose, hipocromia, anisocitose, poiquilocitose, e também pode ser encontrado pontilhado basófilo, corpúsculo de Howell-Jolly e eritroblastos circulantes. Na série branca, pode-se encontrar leucopenia, hipogranulação, hipossegmentação com dois lobos (Pseudo-Pelger-Huet) e/ou com um lobo (Pelger-Huet). Pode ocorrer a presença de blastos em até 20% do total de leucócitos. E nas plaquetas pode-se observar plaquetopenia com presença de megaplaquetas.

Na citologia da medula óssea, é possível verificar a displasia em mais de 10% das células de uma ou mais linhagens e o aumento do número de blastos, que podem chegar a 19%. Porém com a evolução da doença, os blastos podem chegar acima de 20% transformando a SMD em leucemia aguda. A medula óssea encontra-se hiperclular ou normocelular, entretanto essas células sofrem apoptose antes de atingir a circulação periférica, explicando as citopenias.

O cariótipo é fundamental para avaliar numericamente e morfolologicamente os cromossomos, identificando monossomias e deleções, entre outras alterações que podem determinar a alteração clonal de 30% a 80% dos casos e também, indicar o prognóstico e classificar os grupos de risco, e assim, o paciente pode ser submetido a um tratamento mais individualizado.

A imunofenotipagem além de diferenciar citopenias reacionais e as causadas pela SMD, também é responsável por diagnosticar e avaliar o prognóstico da doença, uma vez que permite identificar as anormalidades fenotípicas relacionadas à linhagem e maturação de diversas séries hematopoiéticas, especialmente em pacientes com cariótipo normal, baixa contagem de blastos e baixa taxa de displasia.

## **CLASSIFICAÇÕES PARA PROGNÓSTICO**

As classificações e os sistemas prognósticos tem como objetivo definir melhor as síndromes mielodisplásicas em relação à sobrevida global, risco de transformação leucêmica e critérios para iniciar diversos tipos de tratamento. Os principais fatores prognósticos estudados são: idade, mielodisplásica primária ou secundária, número de blastos medulares, número de citopenias periféricas, número de linhagens hematopoiéticas displásicas, imunofenotipagem, expressão gênica molecular, citogenética, dependência e carga transfusional.

O Sistema Internacional de Escore Prognóstico (IPSS), é o principal sistema relacionado ao prognóstico, e foi descrito por Greenberg, em 1997. Esse sistema classifica o paciente em baixo, intermediário 1, intermediário 2 e alto risco, de acordo com as citopenias,

com o risco citogenético e com a quantidade de blastos na medula óssea como são mostrados nas Tabelas 2 e 3.

Em geral, uma contagem de blastos superior a 5% eleva o risco de desenvolvimento leucêmico.

**Tabela 2. Sistema Internacional de Escore Prognóstico (IPSS): Variáveis de prognósticos**

Pontos	0	0,5	1,0	1,5	2,0
Blastos na MO (%)	<5%	5-10%	–	11-20%	21-30%
Cariótipo	Bom	Intermediário	Ruim		
Citopenias	0-1	2-3			

Fonte: NIMER, S.D., 200815

**Tabela 3. Sistema Internacional de Escore Prognóstico (IPSS): Classificação de grupos de risco**

Grupo de risco	Pontos (IPSS)	Sobrevida (anos)	Tempo de Progressão para LMA (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

Fonte: NIMER, S.D., 200815

Em relação a citogenética, a análise do cariótipo é essencial para o auxílio no diagnóstico, prognóstico, classificação, acompanhamento evolutivo, escolha terapêutica e melhor entendimento da biologia da SMD, uma vez que as alterações cromossômicas são observadas em 30% a 50% dos casos de SMD primária, ao diagnóstico, e entre 80% e 90% das secundárias.

As alterações cromossômicas são clonais, não ocorrem ao acaso e tem, em geral, a perda de material genético, o que sugere a inativação de genes supressores tumorais necessários para o desenvolvimento de células mielóides normais. Não se sabe se as alterações cromossômicas detectadas em SMD são eventos iniciais que levam ao desenvolvimento da doença (causa) ou se são apenas fenômenos secundários (consequência). De qualquer forma, elas apontam que, em nível molecular, há uma série de aspectos ainda por serem entendidos.

Como outras variáveis, além do cariótipo, também têm valor, foi proposto um escore, o International Prognostic Scoring System (IPSS), que tem em consideração o cariótipo, o número de citopenias e a porcentagem de blastos na medula óssea para separar os pacientes com as diversas alterações em grupos de comportamento evolutivo dessemelhante. Três categorias citogenéticas foram estabelecidas nesse escore: bom prognóstico, a qual inclui cariótipo normal, nulissomia Y, deleção 5q e deleção 20q isoladas; prognóstico desfavorável, com os cariótipos complexos (com mais de três anormalidades) e alterações do cromossomo 7, tanto deleção como monossomia; e prognóstico intermediário, na qual foram alocadas todas as demais anomalias não encaixadas acima.

Entretanto, graças ao valor prognóstico demonstrado com o uso da classificação da OMS, alguns autores consideraram que seria interessante associar o IPSS à OMS e estabeleceram o chamado WPSS. O WPSS, por sua vez, permitiu a observação de diferenças na medida de sobrevida nos cinco grupos de risco e na probabilidade de transformação em leucemia, melhorando, por conseguinte, a capacidade de estratificação dos pacientes e revelando-se uma ferramenta útil para a decisão terapêutica.

## **OBJETIVO**

Elucidar as características e classificações das síndromes mielodisplásicas com o intuito de compreender o prognóstico e a evolução das Síndromes Mielodisplásicas em Leucemia Aguda, por meio de levantamento bibliográfico.

## **MATERIAIS E MÉTODOS**

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

Os dados deste artigo foram extraídos a partir de buscas de artigos científicos publicados entre os anos de 2005 a 2022, selecionados através das bases de dados Google acadêmico e Scielo, além de livros sobre o assunto.

## **CONCLUSÃO**

A partir de uma revisão realizada em artigos publicados nas principais plataformas de pesquisas acadêmicas e livros é possível inferir que as síndromes mielodisplásicas são distúrbios em que a hematopoiese é ineficaz, há displasia medular e ocorre citopenias. Com isso há um número aumentado de blastos sendo formados na medula. E se não tratada, a doença pode progredir a ponto de os blastos leucêmicos tomarem conta da medula e a doença se transformar em leucemia aguda.

Sabendo disso, um sistema de pontuação para o prognóstico de sobrevida e do risco de transformação leucêmica aguda foi desenvolvido com base no percentual de blastos, citogenética e extensão das citopenias. Em geral, uma contagem de blastos superior a 5% eleva o risco de desenvolvimento de leucemia aguda. Quando essa contagem é superior a 10%, aumenta ainda mais o risco.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Richard A McPherson, Matthew R Pincus. Diagnósticos Clínicos e Tratamentos por Métodos Laboratoriais de Henry. Manole Ltda, Barueri,2019.

Silva PH, Alves HB, Comar SR, Henneberg R, Merlin JC, Stinghen ST. Hematologia Laboratorial, teoria e procedimentos. Artmed, Porto Alegre, 2016

Ribeiro CL, Cruz AD. Importância do diagnóstico citogenético convencional como fator prognóstico na síndrome mielodisplásica. PUC GOIÁS- biblioteca digital de Teses e Dissertações,2009. Disponível em: <http://tede2.pucgoias.edu.br:8080/handle/tede/2430>.

Apal GA, Gutl CNRM. Fatores prognósticos nas síndromes mielodisplásicas.Rev. Bras. Hematol. Hemoter. 28 (3) • Set 2006. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S1516-84842006000300009>.

Lígia NM, Lucilene SRR, Rafael DG, Cláudia TO, Maria ACD. Diretrizes para diagnóstico morfológico em síndromes mielodisplásicas. Rev. bras. hematol. hemoter. 2006;28(3):167-174. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S1516-84842006000300003>.

Daniel GT, Simone CMP, Marta CN. Transplante de célula-tronco hematopoética para síndrome mielodisplásica. Rev. Bras. Hematol. Hemoter. 2010;32(Supl. 1):66-70. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S1516-84842010005000016>.

Chauffaille MLLF. Alterações cromossômicas em síndrome mielodisplásica. Rev. bras. hematol. hemoter. 2006;28(3):182-187. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S1516-84842006000300006>.

Racanelli AP,, Falconi MA, Alves SCR, Lorand-Metze I, Ruberti M.Alterações morfológicas no hemograma nas síndromes mielodisplásicas: sua relação com os tipos OMS e as alterações encontradas na imunofenotipagem. J Health Sci Inst. 2014;32(1):12-7.

Silva,EB; Nascimento, JA. O diagnóstico das síndromes mielodisplásicas: revisão da literatura. Rev. bras. anal. clin ; 50(4): 315-320, 20190410. tab. Disponível em: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/biblio-995958>.