

# DIAGNÓSTICO DAS SÍNDROMES MIELODISPLÁSICAS<sup>1</sup>

## DIAGNOSIS OF MYELODYSPLASTIC SYNDROMES<sup>1</sup>

Andréa Silvestre Lobão COSTA<sup>2</sup>, Maria Eugenia Furtado dos ANJOS<sup>3</sup>, Ana Cristina Simões BELTRÃO<sup>4</sup> e Lacy Cardoso de Brito JÚNIOR<sup>5</sup>

### RESUMO

**Objetivo:** discutir as recentes contribuições encontradas na literatura para o campo do diagnóstico das SMD. **Método:** pesquisa da literatura sobre o tema, destacando as principais ferramentas diagnósticas disponíveis na atualidade e sua aplicação no diagnóstico complementar e de exclusão das SMD. **Considerações finais:** nos últimos anos, tem havido um melhor conhecimento da etiopatogenia e características clínicas das SMD. Em virtude disso, o diagnóstico se tornou mais preciso, o que pode ter ocasionado um aumento no registro dessas desordens e não um real aumento da incidência.

**Descritores:** síndromes mielodislásicas e diagnóstico.

### INTRODUÇÃO

As síndromes mielodislásicas (SMD) compõem um grupo heterogêneo de desordens clonais da célula progenitora hematopoética, que freqüentemente progridem para Leucemia Mielóide Aguda (LMA) em cerca de 40% dos pacientes<sup>21</sup>. Representam uma condição neoplásica e são caracterizadas por alterações na proliferação, maturação e apoptose dos precursores da série eritróide, mielomonocítica e megacariocítica<sup>1</sup>. Devido ocorrer apoptose intramedular aumentada<sup>20</sup>, uma ou mais citopenias podem ser observadas no sangue periférico, associadas a uma medula óssea usualmente normo ou hiperclular (hematopoiese ineficiente), embora a medula óssea seja hipocelular em cerca de um quarto dos pacientes<sup>2</sup>, com células exibindo anormalidades morfológicas, conhecidas como características displásicas, afetando seu

tamanho, forma e organização. As SMD podem ter origem idiopática (primária) ou secundária a tratamento quimioterápico, radioterápico e transplante de medula óssea (TMO) autólogo<sup>23</sup>.

Vários esforços para classificar a doença têm sido feitos, iniciando-se com o Grupo Franco Americano Britânico (FAB) que propôs em 1982 uma classificação baseada em aspectos morfológicos do sangue periférico e medula óssea (MO), a qual permitiu um diagnóstico mais preciso de doenças antes consideradas muito difusas<sup>3</sup> (tabela I).

Em 1999 foi proposta nova classificação das SMD pela Organização Mundial de Saúde (OMS), que representa uma extensão da proposta da FAB, com várias modificações (quadro I)<sup>9</sup>.

Essas síndromes cursam como doenças oligossintomáticas, de difícil

<sup>1</sup> Trabalho realizado no Laboratório de Patologia Geral – Imunopatologia e Citologia do Instituto de Ciências Biológicas da Universidade Federal do Pará (UFPA)

<sup>2</sup> Biomédica da Fundação Centro de Hematologia e Hemoterapia do Pará (HEMOPA) e do Laboratório Central do Estado do Pará (LACEN).

Especialista em Hematologia Clínica com ênfase em Citologia Hematológica (ICB – UFPA)

<sup>3</sup> Biomédica do Laboratório de Análises Clínicas do Hospital Ophir Loyola (HOL).

Especialista em Hematologia Clínica com ênfase em Citologia Hematológica (ICB – UFPA)

<sup>4</sup> Médica do Serviço de Hematologia do HOL.

Mestre em Hematologia pela Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP)

<sup>5</sup> Biomédico responsável pelo Laboratório de Patologia Geral – Imunopatologia e Citologia do Instituto de Ciências Biológicas da Universidade Federal do Pará (UFPA).

Gerente do Núcleo de Ensino e Pesquisa da Fundação HEMOPA.

Mestre e Doutor em Ciências Médicas com ênfase em Patologia Experimental pela Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto – USP.

diagnóstico diferencial com outras causas de anemia e plaquetopenia, numa faixa etária onde encontramos uma maior incidência de

insuficiência renal, hipotireodismo e hepatite C<sup>4</sup>.

**Tabela I** – Classificação FAB das SMD<sup>3</sup>.

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

**Quadro I** – Classificação da OMS<sup>9</sup>:

Síndrome mielodisplásica:		Doença mieloproliferativa/mielodisplásica:	
AR	Com sideroblastos em anel	LMMC	
	Sem sideroblastos em anel	LMC atípica	
Citopenia refratária com displasia de várias linhagens		LMC juvenil	
AREB		LMA relacionada à SMD:	
Síndrome 5 q-		Com displasia de várias linhagens	Com SMD prévia
SMD inclassificável			Sem SMD prévia
LMA e SMD secundária a terapia:	Relacionada à agente alquilante		
	Relacionada à epipodofiloxina		
	Outros		

Apesar de dados epidemiológicos confiáveis nestas desordens serem deficientes, muitos hematologistas observam um aumento da prevalência e incidência das SMD. Entretanto, não está claro se a incidência dessas desordens está realmente aumentando ou se há uma melhora e maior atenção no diagnóstico<sup>6</sup>.

As SMD são doenças geriátricas, com mais de 80% dos pacientes com idade acima de 60 anos e apenas 8 a 10% com menos de 50 anos no ato do diagnóstico. Esta faixa etária é mais acometida devido o acúmulo gradual e ao acaso de danos ao genoma, por parte de carcinógenos endógenos e exógenos, no decorrer da vida<sup>3</sup>. São raríssimas nos jovens. Acometem em geral, mais indivíduos do sexo masculino e a maioria dos casos é idiopático<sup>2,6,7</sup>.

O diagnóstico das SMD essencialmente morfológico, baseado na

presença de características displásicas de uma, duas ou das três linhagens mielóides no sangue periférico e na medula óssea<sup>1</sup>.

## OBJETIVO

Este estudo visa discutir as recentes contribuições encontradas na literatura para o diagnóstico das SMD.

## MÉTODO

Pesquisa da literatura sobre o tema, destacando as principais ferramentas diagnósticas disponíveis na atualidade e sua aplicação no diagnóstico complementar e de exclusão das SMD.

## REVISÃO DA LITERATURA

### Morfologia celular

Pacientes com SMD geralmente são diagnosticados com uma inexplicável anemia

e número normal ou diminuído de reticulócitos, geralmente acompanhados de trombocitopenia ou, menos comumente, leucopenia. Entretanto, os pacientes são freqüentemente assintomáticos e é descoberta a doença durante um exame clínico rotineiro ou exames laboratoriais de check-up<sup>6</sup>.

O diagnóstico inicial é feito pela contagem de células do sangue periférico e exame cuidadoso de esfregaços sangüíneos e da medula óssea corados pelo método de Romanowsky<sup>6</sup>. Apesar de haver anemia, a medula óssea geralmente é rica em eritroblastos, os quais podem dificultar a separação entre LMA tipo M<sub>6</sub> e AREB em transformação. A pancitopenia é um achado freqüente.

Os eritrócitos são, via de regra, macrocíticos ou dimórficos e ocasionalmente hipocrômicos. Pode-se encontrar ovalócitos, dacriócitos ou acantócitos, pontilhado basofílico, corpúsculos de Howell-Jolly e eritroblastos circulantes. Estes eritroblastos podem apresentar assincronia de maturação núcleo-citoplasmática, à semelhança do que ocorre na anemia megaloblástica. Pode-se também observar mitoses anômalas, núcleos bizarros, lobulados, cariorrexe (apoptose) e vacuolização citoplasmática<sup>16,29</sup>.

Os granulócitos geralmente estão em número reduzido, e podem apresentar hipogranulação, além de núcleo único ou bilobulado (Anomalia de Pelger-Huet). Quanto às plaquetas podem ser anormalmente grandes ou pequenas e em geral sua contagem é baixa, entretanto em 10% dos casos é alta<sup>10</sup>.

### **Citogenética e FISH**

A cariotipagem convencional emprega diferentes técnicas de bandeamento cromossômico (bandas G, Q, e R) e permanece um componente padrão no diagnóstico de pacientes com suspeita de SMD<sup>11</sup>. Entre 30 e 60% dos pacientes com SMD possuem um cariótipo normal. Por consenso, pelo menos de 20 a 25 metáfases devem ser analisadas do material de medula óssea. Em certos casos (claras demonstrações de aberrações clonais), até mesmo 10 metáfases podem ser suficientes<sup>11</sup>.

A hibridização *in situ* por fluorescência (FISH) é útil na complementação da citogenética para a detecção de aberrações cromossômicas. Sua vantagem é o fato de poder avaliar as células tanto na intérfase, quanto na metáfase (a citogenética clássica só utiliza a metáfase), sendo por isso, um método mais sensível. Por outro lado, apenas as anormalidades já conhecidas serão pesquisadas, pois são utilizadas sondas específicas<sup>12</sup>. Portanto, ele é reservado para o acompanhamento de pacientes com SMD, permitindo tanto a monitoração da expansão clonal, quanto a detecção precoce de recidivas após o tratamento<sup>12</sup>.

### **Imunofenotipagem e outros testes**

Outros testes que auxiliam o diagnóstico incluem a citoquímica de células da medula óssea (peroxidases, esterases), imunofenotipagem (por citometria de fluxo), citogenética e utilização da biologia molecular<sup>6</sup>.

A imunofenotipagem por citometria de fluxo é uma técnica bem caracterizada para a classificação e prognóstico dos diversos subtipos de leucemias<sup>22</sup>. Essa metodologia tem sido empregada no diagnóstico diferencial das SMD e das desordens não clonais, especialmente nos casos em que o paciente apresenta cariótipo normal e citopenias displásicas pouco características<sup>1</sup>, uma vez que ela tem demonstrado assincronia de maturação e deficiência de CD10<sup>4</sup>.

Segundo Sandes *et al.*, 2008, a imunofenotipagem por citometria de fluxo multiparamétrico tem demonstrado a presença de anormalidades fenotípicas em precursores CD34 e em células mielóides e eritróides em maturação de pacientes com SMD. O grupo observou a presença de anormalidades fenotípicas em plaquetas de sangue periférico destes pacientes e demonstrou que a redução anormal da reatividade para CD36 e CD61, associada à expressão aberrante de CD34 podem ser de potencial utilidade diagnóstica das SMD<sup>24</sup>.

Em relação à citoquímica, a incorporação da coloração de Perls como

auxílio ao diagnóstico de SMD, nos exames rotineiros de MO em pacientes com mais de 40 anos, é também de grande utilidade em caso de anemia associada a citopenia, uma vez que segundo Bacal<sup>13</sup>, a maioria dos casos de seu estudo, que apresentavam aumento de sideroblastos em anel, não foi encaminhada com suspeita de SMD. Além disso, trata-se de uma técnica de manejo fácil e ágil. Além dos testes utilizados para o diagnóstico já mencionados tem-se utilizado, não usualmente, a ressonância magnética. Dois estudos demonstraram que a ressonância magnética da espinha dorsal ou do fêmur tem um padrão típico da medula em SMD, diferente daqueles observados nas aplasias, portanto ela é útil nos casos em que há dificuldade no diagnóstico<sup>5</sup>.

### Diagnóstico diferencial

A medula óssea da maioria dos pacientes é normo ou hiper celular. Contudo, nos casos de medula hipocelular, faz-se necessário o diagnóstico diferencial com a anemia aplásica, o que geralmente é muito difícil<sup>14</sup>. Na anemia aplásica se observa um tecido hematopoético mais ou menos uniformemente substituído por tecido adiposo, e as células residuais são eritroblastos, linfócitos e plasmócitos, não se observando megacariócitos. Na SMD hipocelular, muitos casos apresentam uma distribuição irregular da hematopoese (áreas aplásicas alternando com áreas até hiper celulares), presença de focos de granulopoese mais ou menos acentuada e megacariócitos atípicos, muitas vezes formando grupos<sup>29</sup>.

Trabalhos recentes têm demonstrado a importância maior do estudo da medula óssea mediante biópsia, uma vez que os aspirados medulares não mostram as alterações presentes no estroma, que influenciam na fisiopatologia da insuficiência medular. Souza<sup>25</sup>, estudando o papel da biópsia de medula óssea no prognóstico e na sobrevida de pacientes com SMD, observou sobrevida significativamente menor dos pacientes com SMD e mielofibrose quando comparada com a de pacientes sem mielofibrose<sup>25</sup>.

Nas doenças auto-imunes, especialmente no lúpus eritematoso sistêmico, também é comum encontrar citopenias. O mecanismo fisiopatológico mais comumente aceito é o da destruição de células sanguíneas (principalmente hemácias, mas também granulócitos e plaquetas) por auto-anticorpos.

Pacientes que apresentam SMD com fibrose na medula óssea (15-20% dos casos, especialmente na AREB e SMD secundária, onde a fibrose é mais intensa) também são de difícil diagnóstico por causa da semelhança com a doença metaplasia mielóide idiopática com mielofibrose. Nestes casos, deve-se realizar o diagnóstico diferencial, considerando-se que na SMD hiperfibrótica não ocorre hepatoesplenomegalia, ao contrário da mielofibrose primária<sup>4</sup>.

Nas medulas ósseas normais as células granulocíticas e monocíticas indiferenciadas (blastos) são encontradas, preferencialmente, junto às trabéculas ósseas. Os precursores eritroblásticos e megacariocitários, ao contrário, ocupam mais as zonas não trabeculares. Na SMD, os blastos mielóides e monocitários costumam aparecer agrupados na região intertrabecular, fora de seus locais normais de maturação, não associados a vasos e nem à trabéculas ósseas. Esse aspecto é denominado ALIP (*abnormal localization of immature precursors*) e é considerado importante para o diagnóstico e prognóstico da doença. Embora nem todos considerem o ALIP como fator prognóstico definitivo, este achado na biópsia evidencia a presença de blastos a partir dos quais poderá se expandir o processo leucêmico<sup>15</sup>.

As SMD são por definição desordens de caráter clonal, característica esta demonstrada por diferentes técnicas, incluindo cariotipagem, isoenzimas glicose-6-fosfato desidrogenase, estudos de inativação do cromossomo X, e técnicas de DNA. Contudo, muitas vezes não é possível evidenciar esta característica através da citogenética ou da biologia molecular. Por outro lado, em vários distúrbios não-clonais, pode-se encontrar atipias celulares na medula e citopenias no sangue periférico<sup>28</sup>. Em virtude disso, sempre que um paciente

apresentar citopenia de uma ou mais séries, no qual não há alterações morfológicas do tecido hematopoético (como sideroblastos em anel, aumento de blastos...) e o cariótipo for normal, é necessário fazer diagnóstico diferencial para excluir doenças não-clonais.

Ainda que vários estudos apontem o envolvimento clonal das linhagens mielóide, linfóide e eritróide, ainda é controverso se a linhagem linfóide é também clonalmente afetada. Contudo, alguns admitem que a alteração possa aparecer também nas células linfóides<sup>27</sup>, originando uma leucemia bifenotípica ou leucemia linfoblástica.

A fim de se excluir outras hipóteses diagnósticas, é importante saber se o paciente faz uso de medicamentos, dosar o ferro, folato e vitamina B<sub>12</sub>, investigar função renal, hepática e tireoidiana, fazer sorologia para HIV (na infecção pelo HIV observa-se com frequência citopenias isoladas e até pancitopenia com medula óssea hiperclonal), CMV e doenças auto-imunes<sup>26</sup>.

O diagnóstico para mielodisplasias só é confirmado após acompanhamento e constatação de que o estado anêmico do paciente não se alterou com os tratamentos tradicionais<sup>16</sup>.

Os sideroblastos em anel, além das SMD, podem ser encontrados em anemias congênitas e mitocondriopatias, e de forma reversível no consumo crônico de álcool, deficiência de cobre e ingestão de diversas drogas, tais como isoniazida, cloranfenicol, zinco e chumbo<sup>4</sup>.

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

Nos últimos anos, tem havido um melhor conhecimento da etiopatogenia e características clínicas das SMD. Em virtude disso, o diagnóstico se tornou mais preciso, o que pode ter ocasionado um aumento no registro dessas desordens e não um real aumento da incidência.

## SUMMARY

### DIAGNOSIS OF MYELODYSPLASTIC SYNDROMES

Andréa Silvestre Lobão COSTA, Maria Eugenia Furtado dos ANJOS, Ana Cristina Simões BELTRÃO e Lacy Cardoso de Brito JÚNIOR

**Objectives:** to discuss the recent contributions found in the literature for the area on diagnosis of the MDS. **Method:** literature screening on the subject, detaching the main available diagnostic tools in the present time and its application in the complementary diagnosis and of the MDS exclusion. **Final considerations:** currently, the knowledge on the etiopatogeny and clinical characteristics of the MDS has improved. In virtue of this, the diagnosis has become more accurate, what may have caused an increase in the register of these disorders and not real increase of the incidence.

**Key Words:** myelodysplastic syndromes and diagnosis.

## REFERÊNCIAS

1. Lorand-Metze I, Ribeiro E, Lima Csp *et al.* Detection of hematopoietic maturation abnormalities by flow cytometry in myelodysplastic syndromes and its utility for the differential diagnosis with non-clonal disorders. *Leuk Res* 2007; 31:147-155.
2. Cheson Bd. The Myelodysplastic Syndromes. *Oncologist* 1997; 2:28-39.
3. Pinto GR. Síndromes Mielodisplásicas. Monografia apresentada para obtenção de título de especialista em Análises Clínicas com ênfase em Hematologia. Belém, Centro de Ensino Superior do Pará. 2003.
4. Zago, Ma. Falcão, Rp. In: Hematologia: fundamentos e prática, 1 ed. São Paulo: Editora Atheneu, 2004.

5. Sanz Gf, Sanz Ma, Vallespi T. Etiopathogeny, prognosis and therapy of myelodysplastic syndromes. *Hematol Cell Ther* 1997; 39: 277-294.
6. Mufti GJ. Pathobiology, classification, and diagnosis of myelodysplastic syndrome. *Best Pract Res Clin Haematol* 2004; 17(4):543-57.
7. Catenacci Dvt, Schiller GJ. Myelodysplastic Syndromes: A comprehensive review. *Blood Reviews* 2005; 19:301-319
8. Failace R. In: Hemograma: manual de interpretação. 4.ed.-Porto Alegre: Artmed, 2003.
9. Jaffe Es, Harris NI, Vardiman J. World Health Organization classification of neoplastic diseases of the hematopoietic and lymphoid tissues. 2001
10. Hoffbrand Av, Pettit Je, Moss Pah. In: Fundamentos em Hematologia, 4ed. Porto Alegre: Artmed 2004 cap 13, pg 195
11. Valent P, Horny H-P, Bennet 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
12. Manual Fleury de Diagnóstico em Hematologia, 2004. Disponível em [http://www.institutofleury.org.br/educacao/manuais/manual\\_hemato/capitulo9.htm](http://www.institutofleury.org.br/educacao/manuais/manual_hemato/capitulo9.htm) - Acessado em 6 de novembro de 2006
13. Bacal Ns, Guerra Jcc, Lázaro Rj, *et al.* Avaliação da importância da cloração de Perls na rotina de mielogramas de pacientes com anemia associada a uma ou mais citopenias no sangue periférico. *Rev. bras. hematol. Hemoter.* 2005
14. Stetler-Stevenson M, Arthur Dc, Jabbour N, *et al.* Diagnostic utility of flow cytometric immunophenotyping in myelodysplastic syndromes 2001; 98:979-987.
15. Lorenzi, TF. Manual de Hematologia – Propedêutica e Clínica. 3ª Edição. Medsi. 2003. ISBN 85-7199-335-1.
16. Diagnóstico morfológico em síndromes mielodisplásicas. Disponível em: <http://www.portalfarmacia.com.br/farmacia/principal/conteudo.asp?id=2246> - Acessado em 29 de setembro de 2009.
17. Síndromes Mielodisplásicas. Disponível em: <http://anatpat.unicamp.br/tasmds.html> - Acessado em 29 de setembro de 2009.
18. Síndromes mielodisplásicas – protocolo de exclusão. Disponível em [http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S1516-84842004000400006&script=sci\\_arttext](http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S1516-84842004000400006&script=sci_arttext) – Acessado em 29 de setembro de 2009.
19. Pinto, GR *et al.* Síndromes mielodisplásicas: revisão dos esquemas de classificação. *Rev. para. med;*18(3):41-47, jul.-set. 2004. tab.
20. Camargo, AC *et al.* Biclonalidade cromossômica em síndrome mielodisplásica primária: Relato de três casos. *Rev bras .hematol.hemoter.*, novembro 2008;**30**, suplemento 4:9-222
21. Pozzo, AR *et al.* Contribuição da citogenética clássica e molecular (FISH) na indicação para o transplante de células-tronco hematopoéticas alogeneico em crianças com síndrome mielodisplásica primária. *Rev. bras. hematol. hemoter.* Novembro 2008;**30**, suplemento 4:9-222
22. Oliveira, D. Ornellas, MH. A imunofenotipagem no estudo das síndromes mielodisplásicas. *Rev. bras. hematol. Hemoter.*, novembro 2004;**26**, suplemento 2:1-166
23. Souto, EX *et al.* Síndrome mielodisplásica secundária a tratamento quimioterápico, radioterápico e TMO autólogo em paciente com diagnóstico de Linfoma de Hodgkin. *Rev. bras. hematol. Hemoter.*, novembro 2004;**26**, suplemento 2:1-166
24. Sandes, AF *et al.* Displasia megacariocítica e plaquetária em pacientes com SMD detectada através de imunofenotipagem por citometria de fluxo multiparamétrico. *Rev. bras. hematol. Hemoter.*, novembro 2008;**30** suplemento 4:9-222
25. Souza, Jm. Abdelhay E. A biópsia de medula óssea em síndromes mielodisplásicas primárias e o seu papel no prognóstico e na sobrevida. *Rev. bras. hematol. Hemoter.*, novembro 2006; **28**, suplemento 2:1-221
26. Lorand-Metze I, Magalhães, SMM. Myelodysplastic Syndrome: Diagnostic Protocol. *Rev. bras. hematol. Hemoter.* vol 26 n°4. São José do Rio Preto. Oct/Dec 2004.
27. Ribeiro, E *et al.* Alterações da maturação dos linfócitos B medulares em síndromes mielodisplásicas. *Rev. bras. hematol. Hemoter.*, novembro 2004; 26, suplemento 2:1-166
28. Síndromes mielodisplásicas. Disponível em <http://anatpat.unicamp.br/tasmds.html> - Acessado em 05 de outubro de 2009.

29. Niero-Melo, L et al. Diretrizes para diagnóstico morfológico em síndromes mielodisplásicas. Rev. bras. hematol. hemoter. 2006;**28**(3):167-174

**Endereço para Correspondência**

Andrea Silvestre Lobão Costa

Fundação Centro de Hematologia e hemoterapia do Pará. Gerência de Hematologia.

Trav. Pe. Eutíquio, 2109, Batista Campos - 66033-000 - Belém - PA - Brasil

Fone/Fax: (91) 3242-9100 ramal 247

Endereço eletrônico: andrea\_lobao@yahoo.com.br

Recebido em 05.01.2009 - Aprovado em 16.04.2010

