

INVESTIGAÇÃO DA EVOLUÇÃO CLÍNICA DE PACIENTES COM SÍNDROME MIELODISPLÁSICA DOS TIPOS ANEMIA REFROTÁRIA COM EXCESSO DE BLASTOS DO TIPO 1 E 2

AUTORES

Mariana Lacerda Buzatto
Vivian De Luca Serpa Cetano
Discentes da União das Faculdades dos Grandes Lagos - UNILAGO

Maria Etelvina Pinto Fochi
Natália Martin
Paula Curi de Freitas Favaro
Docentes da União das Faculdades dos Grandes Lagos - UNILAGO

RESUMO

A Síndrome Mielodisplásica (SMD) é caracterizada por displasias e produção ineficaz de células sanguíneas, sendo mais incidente em pacientes idosos. Um dos tipos de SMD é a Anemia Refratária com excesso de Blastos que é, segundo a OMS, dividida em dois tipos, AREB-1 e AREB-2. Pacientes com AREB representam cerca de 40% dos casos de SMD e possuem prognóstico ruim, com baixa sobrevida e risco alto de progressão para LMA. O objetivo desse estudo foi investigar a evolução clínica de pacientes com SMD Primária dos tipos AREB 1 e 2. Foram avaliados 20 pacientes com AREB. À análise dos exames laboratoriais foram observados pacientes com hipocelularidade global na medula óssea, normocelularidade e displasia celular, dispoese. Com exceção de um paciente que evoluiu para LMA, todos os pacientes, após três anos, continuaram com o diagnóstico de AREB de acordo com a classificação da OMS, evidenciando que o prognóstico para doentes com AREB é extremamente heterogêneo.

PALAVRAS - CHAVE

AREB, Mielodisplasia, Análise laboratorial, Evolução clínica.

1.INTRODUÇÃO

A Síndrome Mielodisplásica (SMD) compreende um grupo diversificado de doenças hematológicas caracterizadas por displasias e ineficácia na produção de células sanguíneas, com maior incidência em pacientes idosos. Normalmente são caracterizadas por pancitopenias em sangue periférico e uma medula óssea com alteração celular, com modificações displásicas de tamanho, forma e organização celular, podendo acumular células imaturas denominadas, blastos leucêmicos (JUNIOR, IVO, PONTES, 2013; ASTER, 2016). Elas abrangem uma série de condições hematológicas caracterizadas por citopenias crônicas acompanhadas de maturação celular anormal. A doença é frequentemente progressiva, com evolução para leucemia mielóide aguda (LMA) em cerca de 30% dos pacientes (TABAK, PEREIRA, NOGUEIRA 2010).

A variabilidade clínica da SMD, a diversidade de fenótipos histopatológicos e a heterogeneidade citogenética tornam o diagnóstico desafiador para o médico. A maioria dos pacientes adultos primários com síndrome mielodisplásica apresenta características de insuficiência da medula óssea. Em cerca de um terço dos pacientes, há transformação leucêmica. Muitas vezes, a SMD é difícil de reconhecer, pois os sintomas podem se assemelhar aos de outras doenças (NARAYANAN, 2017).

Inicialmente a SMD era vista como uma doença infecciosa. Em 1900 foi descrita pela primeira vez por Leube como "leukanamie" (anemia progressiva para leucemia aguda). Décadas depois, pacientes com anemia macrocítica desenvolveram leucemia aguda e assim foram descritas as características clínicas mais comuns. Até os anos 70, o diagnóstico de "pré-leucemia" foi utilizado, porém muitos pacientes iam a óbito antes de evoluir para leucemia aguda por complicações das citopenias. Assim, o termo síndrome mielodisplásica foi introduzido (MALCOVATI, NIMER, 2008).

SMD pode ser primária, *de novo*, surgindo pela primeira vez sem qualquer doença precedente ou secundária devido a tratamentos anteriores, como quimioterapia, radioterapia ou medicamentos imunossupressores. Fatores ambientais ou ocupacionais como exposição à radiação ionizante, agrotóxicos, pesticidas ou solventes industriais como benzeno, estão associados com o aumento de risco de SMD (SAMIEV, et al, 2014).

A incidência de SMD é crescente, de acordo com a idade, variando de 4,1 a 12,6 novos casos/100.000 habitantes/ano. A partir de 60 anos essa incidência aumenta para 20 a 50 casos/100.000 habitantes/ano. (JUNIOR, IVO, PONTES 2013; SULTAN, IRFAN, NARISA, 2016). A idade média dos indivíduos acometidos varia entre 60 e 70 anos, sendo caracterizada pela associação de hematopoese displásica e citopenias periféricas. A SMD é uma condição, atualmente, considerada a doença onco-hematológica mais comum em idosos, superando as leucemias agudas e crônicas que atingem as linhagens mielóides e linfóides (JUNIOR, 2011).

Pacientes com menos de 14 anos de idade raramente são acometidos por SMD, que correspondem menos de 5% das neoplasias hematológicas. No Brasil a incidência anual não é conhecida, já que existem problemas tanto no diagnóstico quanto no cadastramento de dados (MENDIBURU, 2009; SULTAN, IRFAN, NARISA, 2016).

Acúmulo de danos no DNA das células tronco hematopoéticas, que ocorrem através de ganhos ou perdas cromossômicas, translocações ou mutações pontuais, são as principais causas de surgimento da SMD(VECINA et al, 2013).

A classificação da Organização Mundial da Saúde (OMS) associa as alterações genéticas aos parâmetros clínicos, morfológicos e citoquímicos com o objetivo de prover critérios para o diagnóstico e prognóstico. Portanto, a OMS classifica a SMD em oito tipos: Anemia refratária (AR); Anemia refratária com sideroblastos em anel

(ARSA); Citopenia refratária com displasia em uma linhagem (CRDU); Citopenia refratária com displasia de multilinhagem (CRDM); Anemia refratária com excesso de blastos 1 (AREB-1); Anemia refratária com excesso de blastos 2 (AREB-2); SMD sem classificação e SMD associada com del (5q) isolada (GERMING et al, 2012; VARDIMAN, 2012).

Atualmente, o prognóstico dos pacientes é classificado de acordo com o IPSS (International Prognostic Scoring System), que divide a SMD em quatro grupos, de acordo com o número de citopenias, percentual de mieloblastos na medula óssea e anomalias citogenéticas. Apesar do IPSS não conseguir identificar, dentre os pacientes com baixo risco (IPSS baixo ou intermediário-1), os de pior prognóstico, é um bom escore para aqueles com alto risco (IPSS alto risco e intermediário-2). Baseando-se no IPSS, os pacientes de risco alto ou intermediário-2 têm indicação de tratamento agressivo, como o transplante de células troco hematopoéticas, visto o alto risco de evolução para leucemias, má resposta aos tratamentos convencionais e alta mortalidade (TABAK, PEREIRA, NOGUEIRA 2010; NEGRIN, 2016).

A SMD é um transtorno clonal progressivo que afeta principalmente adultos, inicia-se como anemia refratária (AR) que pode evoluir para uma fase blástica (ou seja, AR com excesso de blastos, RAEB) ou mesmo uma leucemia mieloide aguda (LMA) (BENTO et al, 2017).

A Anemia Refratária com excesso de Blastos pode, segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), ser dividida em dois tipos, AREB-1, os pacientes apresentam citopenia no sangue periférico, menos de 5% blastos e contagem de monócitos inferior a 1,000/ μ L, já na biópsia de medula óssea apresenta displasia em uma ou em multilinhagens e 5% a 9% de blastos. Em AREB-2 também mostram citopenia e monócitos inferior a 1000/ μ L, porém a porcentagem de blastos é de 5% a 19% em sangue periférico. Em análise de medula óssea exibem resultado semelhante ao de AREB1 modificando apenas a contagem de blastos que é de 10% a 19% (GHARIANI, et al, 2013). O diagnóstico, portanto, é feito com base na história clínica, na presença de células e de displasia em mais de 10% das células de uma linhagem mielóide na medula óssea, anemia e outras citopenias no sangue periférico (AMARAL, 2012; VECINA et al, 2013).

Os pacientes com AREB representam cerca de 40% dos casos de SMD e possuem prognóstico ruim, com sobrevida média de poucos meses e risco alto (40 a 50%) de progressão para LMA. No entanto, o prognóstico é muito heterogêneo, tanto para sobrevida como para o risco de evolução, provavelmente devido à variação no percentual de blastos. Mesmo assim, AREB é considerada um tipo de risco alto no sistema IPSS de classificação (MENDIRU, 2009, GHARIANI et al, 2013).

O objetivo desse estudo foi investigar a evolução clínica de pacientes com Síndrome Mielodisplásica Primária dos tipos AREB 1 e 2 avaliando o prognóstico.

2.MÉTODO

Previamente, 50 pacientes, com um diagnóstico confirmado de Síndrome Mielodisplásica de acordo com a classificação da OMS, sem tratamento quimio e/ou radioterápico, SMD primária, foram analisados.

Através da análise do mielograma, hemograma, biópsia da MO e cariótipo, os pacientes foram separados de acordo com o tipo de SMD e os com Anemia Refratária com Excesso de Blastos 1 e 2 foram avaliados. Após três anos, foi realizado o estudo da investigação da evolução clínica dos indivíduos em comparação com os dados iniciais.

3.RESULTADOS E DISCUSSÃO

Anemia Refratária com Excesso de Blastos 1 e 2 são tipos de SMD avançados com um elevado potencial de progressão para leucemia mielóide aguda. Aproximadamente 30% desses pacientes, principalmente os de alto risco, vão progredir e desenvolver LMA que é conhecido como SMD-LMA e está associada com mau prognóstico (GENG et al, 2012).

Perfil demográfico

Inicialmente foram analisados 50 pacientes com SMD de qualquer tipo, entre eles 20 foram classificados como Anemia Refratária com Excesso de Blastos, destes 12 com AREB-1 e oito com AREB-2.

A média de idades desses pacientes foi de 53,05 anos, variando entre 3 e 76. Nos pacientes classificados como AREB-1 a idade média foi 52,75 anos, entre os casos com AREB-2 foi de 53,5 anos. Foram observadas oito mulheres (40%), sendo a idade mais alta 74 anos e a mais baixa três anos. Entre os homens, 12 (60%) pacientes, a maior idade foi 76 anos e a menor 22 anos.

Em AREB 1 foram encontrados sete (58,3%) mulheres, com idades entre 3 e 70 anos, e cinco (41,7%) homens com idades entres 41 e 70. Em análise de AREB 2 observou-se uma (12,5%) mulher, com 74 anos e sete (87,5%) homens variando a idade entre 22 e 76.

Achados laboratoriais e clínicos

À análise citogenética, apenas dois (10%) pacientes apresentaram alterações no cariótipo, sendo as duas alterações causadas por perda cromossômica, o paciente 10, apresentou deleção do cromossomo 22 e a paciente 14, observou-se a deleção do cromossomo 7. Após três anos, não houve alteração de nenhum cariótipo.

Periodicamente os exames laboratoriais e clínicos são refeitos, e estes foram analisados novamente ao final do terceiro ano do diagnóstico inicial.

Analisando o mielograma e biópsia de medula óssea, foram observados 10 (50%) pacientes com hipocelularidade global, quatro (20%) pacientes com hipocelularidade, dois (10%) pacientes com normocelularidade e displasia celular, um (5%) paciente com dispoese no setor megacariocítico, um (5%) paciente com dispoese em todos os setores e dois (10%) não apresentaram resultados nessa análise.

Ao hemograma, a pancitopenia foi encontrada em três pacientes, leucopenia também em três pacientes, neutropenia observada em um paciente, leucocitose, igualmente, em um paciente e um hemograma não apresentou alterações.

Tabela 1 Caracterização da casuística quanto ao sexo, idade, cariótipo e diagnóstico de AREB 1 e 2.

Paciente	Sexo	Idade	Cariótipo	Classificação
1	M	70	46,XY	AREB1
2	F	58	46,XX	AREB1
3	M	41	46,XY	AREB1
4	M	45	46,XY	AREB1
5	M	22	46,XY	AREB2
6	F	74	46,XX	AREB2
7	F	65	46,XX	AREB1
8	F	70	46,XX	AREB1
9	M	45	46,XY	AREB1
10	M	66	45,XY,-22[3]/46,XY[13]	AREB2

11	M	76	46,XY	AREB2
12	M	22	46,XY	AREB2
13	M	57	46,XY	AREB2
14	F	3	45,XX,-7[20]	AREB1
15	F	63	46,XX	AREB1
16	F	66	46,XX	AREB1
17	M	50	46,XY	AREB1
18	F	57	46,XX	AREB1
19	M	46	46,XY	AREB2
20	M	65	46,XY	AREB2

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, observados nos tipos AREB-1 e AREB-2 (MAIOLI, SOUZA, 2012).

Na SMD existe uma variabilidade clínica significativa que reflete a diversidade e complexidade dos defeitos genéticos subjacentes e que também, depende do tipo de células sanguíneas e medulares afetadas. 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. (SEYMOUR, et al, 2014).

A hipocelularidade observada nos tipos de SMD apresenta significado clínico e resultados não bem compreendidos e é mais frequente nos tipos AREB-1 e AREB-2 (CERQUOZZI, et al, 2015). Os pacientes com hipocelularidade tendem a ser menos anêmico do que pacientes com medula óssea normocelular ou hiperclular, mas apresentam neutropenia (SEYMOUR, et al, 2014).

Além disso, a análise clínica pode não detectar anomalias em até 20% das amostras (MAIOLI, SOUZA, 2012).

Geralmente indivíduos com AREB 1 e 2 têm pior prognóstico. AREB tem uma maior probabilidade de evoluir para leucemia mielóide aguda com a sobrevivência média inferior a 24 meses. Quanto mais avançada estiver a doença ao início do tratamento, pior será o prognóstico (SULTAN, IRFAN, NARISA, 2016).

De todos os indivíduos com AREB-2, apenas o paciente 12, evoluiu para LMA, e este apresentava ao mielograma uma hipocelularidade global.

Pacientes classificados como AREB-2 normalmente apresentam blastos no seu limite inferior. Já aqueles mais evoluídos, com maior número de blastos na medula óssea e sangue periférico são tratados como LMA, visto que o tratamento se mostra mais eficaz. Desse modo, pode se justificar o fato de apenas um paciente estar em tratamento para LMA.

O National Comprehensive Cancer Network (NCCN) auxilia na escolha do tratamento baseado no estado geral do paciente, IPSS e outras características da doença. O Transplante de células tronco hematopoéticas alogênico é uma opção de tratamento para pacientes classificados como risco intermediário -2, alto (NEGRIN, 2016).

Anemia Refratária com excesso de blastos 1 e 2 são classificadas de risco alto segundo IPSS, indicativo de transplante, mas nenhum dos pacientes realizou esse procedimento, pois não existe uma convenção do melhor tratamento para pacientes com SMD.

O sistema de classificação ótimo seria aquele que compreendesse todas as características do doente, baseado nas alterações a nível molecular, capaz de prever a história natural da doença, e elucidada sobre as potenciais respostas a terapêuticas específicas. O que se prevê um grande desafio devido à heterogeneidade característica das SMD (AMARAL, 2012).

4.CONCLUSÕES

Aproximadamente metade dos pacientes de SMD classificados com o tipo AREB 1 e 2 apresentou idade maior que 60 anos, confirmando os dados de estudos observados. Caracterizando uma doença de idosos.

Segundo estudos a média de incidência do tipo AREB em SMD é de 40%, assim como observado nesse estudo em que 20 pacientes, dentre os 50 analisados primeiramente, apresentaram essa classificação.

Com exceção do paciente que evoluiu para LMA, todos os pacientes, após três anos, continuaram com o diagnóstico de AREB de acordo com a classificação da OMS. Evidenciando que o prognóstico para doentes com AREB é extremamente heterogêneo, mesmo sendo classificado como de pior prognóstico, e pode ser, portanto, significativamente afetado pelas características intrínsecas da doença.

5.REFERÊNCIAS

AMARAL, S. I. D.; Um olhar sobre a biologia e a clínica das síndromes mielodiplásicas – Implicações no diagnóstico e avaliação do prognóstico; Artigo de Revisão Área científica de Hematologia, março 2012

ASTER, J. C.; STONE, R. M.; Clinical manifestations and diagnosis of the myelodysplastic syndromes, UpToDate, April/2016

BENTO, LC., CORREIA, R. P., MANGUEIRA, L. P., BARROSO, R. S., ROCHA, F. A., BACAL, N. S., MARTI, L.C. The Use of Flow Cytometry in Myelodysplastic Syndromes: A Review. Front Oncol. v. 7, n. 270, 2017.

CERQUOZZI S.; ALKHATEEB H. B.; BINDER M.; ZBLEWSKI D.; HASHMI S. K.;PATNAIK M. M.; HOGAN W. J.; LITZOW M. R.; AL-KALIL; Clinical Outcome of Hypomethylating Agents in Hypocellular MDS: Mayo Clinic Experience; Blood vol. 126, n.23, 2015.

GHARIANI, I.; BRAHAM, N.; HASSINE, M.; KORTAS, M.; La classification des syndromes myélodysplasique; Ann Biol Clin 2013; 71(2): 139-44

GENG, S.; WENG, J.; DU, X.; LAI, P.; HUANG, X.; CHEN, S.; YANG, L.; LI, Y.; Comparison of the Distribution and Clonal Expansion Features of the T-Cell gd Repertoire in Myelodysplastic Syndrome-RAEB and RAEB with Progression to AML, DNA and Biology, vol. 31, n.10, 2012

GERMING, U.; KOBBE, G.; HAAS, R.; GATTERMANN, N.; Myelodysplastic Syndromes: Diagnosis, Prognosis, and Treatment; Dtsches Arzteblatt International, v.110, n.46, p. 783-793, Nov. 2013.

JÚNIOR, M. A. F.; IVO, M. L.; PONTES, E. R. C. J.; Sobrevida e evolução leucêmica de portadores de síndromes mielodiplásicas; Caderno de saúde coletiva vol.21 no.2 Rio de Janeiro Apr./June 2013

JÚNIOR, M. A. F.; Síndromes Mielodisplásicas: Enfoque Epidemiológico e Clínico em Serviço de Referência de Alta Complexidade, Campo Grande 2011

MALCOVATI, L.; NIMER, S.; Myelodysplastic syndromes: diagnosis and staging *Cancer control*, v.15, Suppl:4-13, Out. 2008.

MAIOLI, M. C. P.; SOUZA, M. H. F. O.; Síndromes Mielodisplásicas; *Revista HUPE* vol.11 n.1, Mar. 2012.

MENDIBURU, C. F.; Expressão Gênica em Síndrome Mielodisplásica do Subtipo AREB, Outubro 2009

NARAYANAN, S. Clinical, hematological, and cytogenetic profile of adult myelodysplastic syndrome in a tertiary care center, *J Blood Med*. v. 23, n.8, p.21-27, Fev 2017.

NEGRIN, R. S.; Hematopoietic cell transplantation in myelodysplastic syndromes, *UpToDate*, April/2016

SAMIEV, D.; BHATT, V.; ARMITAGE, J. D.; MANESS, L. J.; AKHTARI, M.; A Primary Care Approach to Myelodysplastic Syndromes, *Korean J Fam Med* v. 35, n. 3, p.111-8, May 2014.

SEYMOUR, J. F.; BENNETT, J. M.; LIST, A. F.; MUFTI, G. J.; GORE, S. D.; FENAUX, P.; SANTINI, V.; HETZER, J.; SONGER, S.; SKIKNE, B. S.; BEACH, C. L.; Bone marrow hypocellularity does not affect tolerance or efficacy of azacitidine in patients with higher-risk myelodysplastic syndromes, *British Journal of Haematology*, 165, 49–56, Jan/2014

SULTAN, S.; IRFAN, S. M.; NARISA, S. J.; Spectrum of the WHO Classification De Novo Myelodysplastic Syndrome: Experience from Southern Pakistan; *Asian Pac J Cancer Prev*, 17 (3), 1049-1052, 2016

TABAK, D. G.; PEREIRA, S. C. M.; NOGUEIRA, C. M.; Transplante de célula-tronco hematopoética para síndrome mielodisplásica; *Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia*, vol.32 supl.1 São Paulo May 2010

VARDIMAN, J.; The classification of MDS: From FAB to WHO and beyond. *Leukemia Reseach*, v. 36, n.12, p. 1453-8, Dez 2012.

VECINA, A. F. C.; LUCENA, R. V.; JUNIOR, W. L. P.; CLIQUET, M. G.; Síndromes Mielodisplásicas: Aspectos Clínico-Laboratoriais E Classificação Prognóstica, *Rev. Fac. Ciênc. Med. Sorocaba*, 2013