

Artigo / Article

Síndromes mielodisplásicas – Protocolo de exclusão

Myelodysplastic syndrome: diagnostic protocol

Silvia Maria M. Magalhães¹
Irene Lorand-Metze²

As síndromes mielodisplásicas (SMD) são doenças hematológicas clonais com apresentação heterogênea que resultam em insuficiência medular progressiva e evolução para leucemia aguda. A anemia é um achado comum na apresentação. Nos pacientes idosos, a anemia não é atribuída ao processo normal de senescência, portanto, uma etiologia pode ser identificada na maioria dos casos. A presença de citopenias associadas a alterações displásticas medulares podem também ser devidas a condições não clonais secundárias e reversíveis. Alterações citogenéticas são observadas numa proporção de pacientes portadores de SMD contribuindo para o diagnóstico diferencial e prognóstico. A avaliação laboratorial para demonstração de clonalidade não está rotineiramente disponível. O diagnóstico de SMD é, portanto, um diagnóstico de exclusão, por vezes firmado após um período mínimo de seguimento. Considerando a teoria de múltiplas etapas proposta para a patogênese, os pacientes considerados de baixo grau, com alterações displásticas mínimas, podem apresentar dificuldade no diagnóstico. A deficiência de vitamina B12 e/ou folato, a exposição recente a metais pesados, terapia citotóxica ou fatores de crescimento devem ser considerados fatores de exclusão absolutos. O etilismo, doenças inflamatórias crônicas, auto-ímmunes, insuficiência hepática ou renal, disfunções hormonais e infecções virais, incluindo SIDA, devem ser descartados ou interpretados com cautela. Algumas doenças da célula-tronco pluripotencial devem também ser consideradas no diagnóstico diferencial. A exclusão de hemoglobinúria paroxística noturna e anemia aplástica pode ser difícil em casos de SMD hipocelular. Em resumo, a presença de alterações displásticas, por si, não estabelece o diagnóstico de SMD e um protocolo de exclusão deve ser rotineiramente realizado. Rev. bras. hematol. hemoter. 2004;26(4):263-267.

Palavras-chave: Síndromes mielodisplásicas; diagnóstico; anemia; citopenias.

Introdução

As síndromes mielodisplásicas (SMD) são doenças hematológicas clonais com apresentação clínica e laboratorial heterogêneas. O acúmulo seqüencial de lesões genômicas resulta na proliferação de células hema-

topoéticas com alterações morfológicas e funcionais e hematopoese ineficaz com conseqüente anemia ou citopenias combinadas, persistentes, inexplicadas e refratárias.^{1,2}

A presença de citopenias periféricas associadas às alterações morfológicas, no entanto, não são, por si, evi-

¹Departamento de Medicina Clínica – Universidade Federal do Ceará / Hemoce.

²Departamento de Clínica Médica – Universidade Estadual de Campinas – Unicamp.

Correspondência para: Silvia Maria Meira Magalhães
Universidade Federal do Ceará / Hemoce
Av. José Bastos 3390
60.436-160 – Fortaleza-CE
Fone: (85) 433 4366; Fax: (85) 433 4424
E-mail: silviamm@ufc.br

dência de doença clonal e a falta de um marcador confiável pode comprometer o diagnóstico, que, uma vez confirmado, implica evolução para insuficiência medular e progressão para leucemia aguda.

A incidência é crescente com a idade. Não corrigida, varia de 4,1 a 12,6 novos casos/100.000 habitantes/ano.^{3,4} Quando corrigida para a idade, observam-se valores tão elevados quanto 89 novos casos/100.000 habitantes/ano na população com idade superior a 80 anos.⁴ Nesta faixa etária, a anemia, definida pela Organização Mundial de Saúde como dosagem de hemoglobina inferior a 12 g/dL para mulheres e inferior a 13 g/dL para homens, é um problema clínico comum.⁵ Salive e colaboradores, num estudo de prevalência em população geriátrica hospitalizada evidenciaram percentuais crescentes de anemia com o decorrer da idade, alcançando 40,7% e 20,7% em homens e mulheres com idade superior a 90 anos, respectivamente.⁶ (Tabela 1)

Existe uma tendência para considerar a anemia do paciente idoso como parte do processo fisiológico de senescência, resultado da diminuição progressiva da reserva medular e do ajuste fisiológico à diminuição do metabolismo.⁷ No entanto, no estudo da anemia na população geriátrica, um percentual superior a 75% dos pacientes teve causas identificadas.^{8,9} As alterações próprias da hematopoese do idoso, no entanto, tornam o ambiente medular especialmente favorável ao surgimento de clones anormais e conseqüente desenvolvimento de mielodisplasia. (Tabela 2)

Tabela 1

A anemia do idoso: prevalência em população geriátrica hospitalizada

Idade	Homens (%)	Mulheres (%)
71 a 74	8,6	8,6
75 a 79	13,0	12,0
80 a 84	18,3	13,7
85 a 89	26,6	16,2
>90 anos	40,7	20,7

Adaptado de Salive ME, *J Am Geriatr Soc* 1992;40: 489.

Tabela 2

A hematopoese do idoso e os fatores envolvidos na suscetibilidade aumentada para surgimento de clones anormais

1.	prejuízo da modulação
2.	resposta inapropriada a estímulos fisiológicos e externos
3.	mutações genômicas secundárias a estresse oxidativo
4.	produção inadequada de citocinas
5.	surgimento de clone hematopoético anormal
6.	alterações quantitativas e funcionais da hematopoese
7.	mielodisplasia

Adaptado de Rothstein G, *J Am Geriatr Soc* 2003; 51: S22-26.

A patogênese da doença inclui etapas diversas. A fase mais precoce, pré-SMD, é iniciada pela exposição de indivíduos geneticamente predispostos a agentes genotóxicos ocupacionais e/ou ambientais e indução de resposta imune aberrante. Na fase seguinte, intitulada SMD precoce, o percentual de blastos na medula óssea é ainda inferior a 10% e observa-se apoptose aumentada, sobretudo às custas de citocinas pró-apoptóticas e ainda resposta imune mediada por células T. Na fase SMD tardia, o percentual de blastos é superior a 10%, observa-se o encurtamento do telômero, comprometendo a estabilidade cromossômica e o aumento da metilação do DNA de genes envolvidos na regulação do ciclo celular. Na fase avançada ou de progressão ocorre perda ou inativação de genes supressores e instabilidade genômica com evolução para leucemia aguda. A angiogênese encontra-se aumentada em todas as fases.^{10,11}

Os pacientes que se encontram nas fases precoces apresentam alterações mais sutis e graus mínimos de displasia. A ausência de critérios mínimos para o diagnóstico, definidos por Kouides como a presença de displasia em pelo menos duas linhagens, alteração cromossômica clonal e evolução para excesso de blastos ou LMA, torna mais difícil o diagnóstico diferencial nesse grupo.^{12,13,14} Para esses pacientes, que se apresentam com macrocitose isolada, anemia ou citopenias combinadas, persistentes (período de avaliação superior a oito semanas), não responsivas e inexplicadas, na ausência de sideroblastos em anel, excesso de blastos ou alterações citogenéticas clonais, é preciso cuidado na definição do diagnóstico. Trata-se ou não de SMD?¹⁵ A presença de displasia, por si, não é evidência de doença clonal. Portanto, o diagnóstico diferencial deve seguir diretrizes práticas¹⁶ e considerar:

- doenças não clonais, que são secundárias e, em geral, reversíveis;
- SMD, com potencial para insuficiência medular progressiva e evolução para leucemia aguda;
- outras doenças da célula-tronco hematopoética.

A avaliação inicial desses pacientes, portanto, requer anamnese, exame físico, estudo do sangue periférico através do hemograma e contagem de reticulócitos, análise citológica, citocímica e histopatológica da medula óssea, incluindo a avaliação da rede de reticulina, o estudo citogenético, a dosagem de eritropoetina endógena e a exclusão de causas não clonais que, com frequência, cursam com citopenias e/ou dispoeses. Desse protocolo de investigação (Tabela 3) constam alguns critérios de exclusão considerados absolutos: as deficiências nutricionais, de vitamina B12 e ácido fólico, a exposição recente, nas últimas três a quatro semanas, a substâncias tóxicas ou drogas tais como agentes citotóxicos e fatores de crescimento.

Níveis séricos de vitamina B12 normais não excluem a deficiência funcional. Níveis elevados de ácido metil-

Tabela 3

Síndromes mielodisplásicas - protocolo de exclusão

Deficiências nutricionais: vitamina B12 e ácido fólico
Exposição recente a agentes tóxicos: metais pesados, chumbo, benzeno, produtos derivados do petróleo
Exposição recente a drogas citotóxicas, fatores de crescimento
Disfunções endócrinas
Etilismo
Disfunções metabólicas
• doença hepática crônica
• insuficiência renal
Doenças inflamatórias crônicas
Infecções virais: HIV, hepatites, CMV, toxoplasmose, parvovirus B19
Doenças auto-imunes

malônico e homocisteína constituem evidência metabólica fidedigna da deficiência, sobretudo na fase pré-clínica, quando até 40% dos pacientes apresentam níveis séricos de B12 normais.¹⁷ A não disponibilidade desses testes complementares torna necessária a realização do teste terapêutico.

A presença de sideroblastos em anel é uma forma de diseritropoese que pode ser observada no etilismo, em intoxicações ocupacionais pelo chumbo ou benzeno, após uso de drogas como os tuberculostáticos, cloranfenicol e penicilamina, na deficiência de cobre e ainda na anemia sideroblástica congênita, uma entidade pouco freqüente.

Além da eritropoetina, outros hormônios têm influência direta ou indireta na eritropoese. O pan-hipopituitarismo, a insuficiência gonadal e a insuficiência adrenal são condições com quadro clínico, em geral, florido e muito sugestivo. No entanto, é importante a dosagem dos hormônios tireoidianos, sobretudo nos pacientes que apresentam macrocitose não relacionada à deficiência de vitamina B12 ou folato.

O álcool tem efeito tóxico direto de supressão na produção de hemácias e plaquetas. Um efeito rebote de trombocitose é freqüentemente observado após um período de abstinência. A linhagem granulocítica é, em geral, menos comprometida.

Outros mecanismos contribuem para as alterações na hematopoese observadas no etilismo, que resultam em citopenias e alterações morfológicas: restrição nutricional, prejuízo no ciclo entero-hepático de folato, malabsorção de vitamina B12 secundária à pancreatite crônica e hiperesplenismo secundário à hipertensão portal. A macrocitose é um achado freqüente, devido a alterações na composição lipídica da membrana.

A infecção pelo vírus da imunodeficiência adquirida (HIV) tem destaque no protocolo de exclusão. A medula é, em geral hiper celular, e alterações displásticas, em pelo menos uma linhagem hematopoética, podem ser observa-

Tabela 4

Alterações medulares na infecção pelo vírus da imunodeficiência humana

Alteração	Freqüência
Hipercelularidade	53%
Diseritropoese	46%
Disgranulopoeise	50%
Dismegacariopoeise	58%
Espessamento da rede de reticulina	46%

Adaptado de Bain BJ, Br J Haematol 1997; 99:1-8.

das em até 80% dos pacientes acometidos¹⁸ (Tabela 4). Muitos mecanismos estão envolvidos na gênese das alterações que acometem a hematopoese: a infecção das células progenitoras pelo vírus, a ação de citocinas inibitórias, as infecções oportunistas, os estados carenciais associados, a resposta inadequada de eritropoetina, a associação com neoplasias e a toxicidade dos agentes terapêuticos antivirais.

A anemia da doença crônica é um termo utilizado para a anemia que acompanha uma ampla variedade de condições inflamatórias crônicas, infecciosas, neoplásicas e, ainda, doenças de base de apresentação subclínica ou ainda não identificadas.¹⁹ A anemia, acompanhada de reticulocitopenia, é raramente severa e, por ser muito freqüente e se acompanhar de alterações reacionais da hematopoese, merece atenção no diagnóstico diferencial. A patogênese é multifatorial e inclui bloqueio metabólico de utilização do ferro, com diminuição da disponibilidade de ferro para transporte e diminuição da transferrina, produção inadequada de eritropoetina em resposta à anemia, resposta sub-ótima à eritropoetina liberada, ação de citocinas inibitórias sobre a eritropoese e diminuição da meia-vida das hemácias.²⁰ O ferro sérico e a concentração de transferrina estão diminuídos, na presença de ferritina normal ou elevada.

Considerando as condições acima mencionadas, fazem parte da investigação laboratorial de um paciente que se apresenta com citopenias e alterações displásticas para o diagnóstico de exclusão de SMD, além do estudo do sangue periférico e medula óssea:

- dosagem de vitamina B12 e ácido fólico
- dosagem de ferro sérico e capacidade ferropéxica
- ferritina sérica
- dosagem de hormônios tireoidianos: T3, T4 livre e TSH
- screening para disfunções metabólicas por insuficiência hepática ou renal
- sorologias para hepatites B e C, HIV, toxoplasmose e CMV
- FAN
- Coombs direto
- teste de HAM

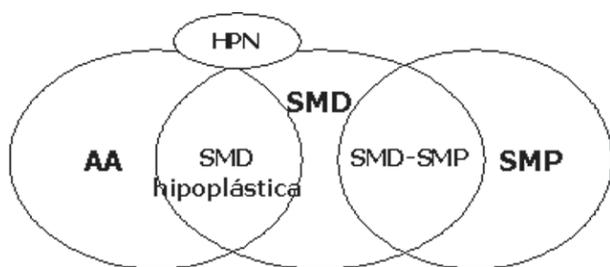


Fig. 1 – Desordens da célula progenitora hematopoética: sobreposição de achados e situação de diagnóstico difícil. HPN: hemoglobinúria paroxística noturna; SMD: síndromes mielodislásicas; SMP: síndromes mieloproliferativas; AA: anemia aplásica

Excluídas as causas não clonais, torna-se ainda necessário considerar doenças da célula progenitora hematopoética que se correlacionam e, por apresentarem achados similares ou que se sobrepõem, podem constituir situações de diagnóstico difícil (Figura 1). Na presença de medula óssea hipocelular, o diagnóstico diferencial entre anemia aplásica ou hemoglobinúria paroxística noturna (HPN) e SMD hipoplástica pode ser um desafio.²¹ O sangue periférico e a medula óssea de pacientes portadores de SMD podem apresentar um clone com deficiência de proteínas de ancoragem (clone HPN) em 20% a 25% dos casos. Doenças clonais como as desordens mieloproliferativas atípicas ou mistas mielodislásicas/mieloproliferativas devem ser consideradas. Se presentes, as alterações citogenéticas constituem um importante recurso para o diagnóstico e prognóstico. Com frequência, somente a evolução da condição permite a distinção entre entidades que se sobrepõem. Nesses casos, e nas situações em que se observam citopenias inexplicadas e persistentes, na ausência de alterações morfológicas ou citogenéticas, o National Comprehensive Cancer Network (NCCN) recomenda um período de observação mínimo de seis meses antes que se firme o diagnóstico de SMD.¹⁶

A dispoese no adulto foi abordada no que diz respeito ao diagnóstico e conduta por Gardais e colaboradores.²² Em resumo, o diagnóstico de SMD depende do processo de exclusão de pelo menos 50% dos pacientes que se apresentam com quadro de citopenias e alterações morfológicas medulares.

Abstract

Myelodysplastic syndromes are clonal hematological diseases with heterogeneous clinical and laboratorial presentations, which result in progressive bone marrow failure and evolve to acute leukemia. Anemia is a common symptom. In elderly patients, it is not attributed to the normal aging process and the cause is identified in most cases. The presence of cytopenias associated with bone marrow dysplastic disorders may also be due to

secondary and reversible non clonal disorders. Cytogenetic abnormalities found in a proportion of patients with myelodysplastic syndromes may be helpful in the differential diagnosis and to evaluate the prognosis. Ancillary laboratory tests to show clonality are not usually available. The diagnosis of myelodysplastic syndromes is, therefore, made by exclusion, sometimes helped by the passage of time. Considering the proposed multistep myelodysplastic syndrome pathogenesis, patients at the lowest grade, presenting minimal dysplastic features may be difficult to diagnose. Vitamin B12 and/or folate deficiency, recent exposure to heavy metals and recent cytotoxic or growth factor therapy should be considered absolute exclusion factors precluding the definite diagnosis. Alcohol use, chronic inflammatory states, auto-immune disorders, chronic liver or kidney diseases, hormonal disorders and viral infections including HIV must be ruled out or interpreted with caution. Some diseases of the pluripotential stem cells must also be distinguished from myelodysplastic syndromes. Exclusion of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria and aplastic anemia may be difficult in the less common hypocellular myelodysplastic syndromes. Dysplastic abnormalities of the bone marrow, therefore, do not in themselves establish a diagnosis of myelodysplasia and a protocol of exclusion should be carried out.

Rev. bras. hematol. hemoter. 2004;26(4):263-267.

Key words: Myelodysplastic syndromes; diagnosis; anemia; cytopenias.

Referências

- Hofmann WF, Koefler HP. Important features of myelodysplastic syndrome. *Int J Hematol* 2002;76 (suppl 2): 222-7.
- Wells RA. An update on myelodysplastic syndrome. *Geriatrics & Aging* 2003; 6: 29-32.
- Aul C, Gattermann N, Schneider W. Epidemiological and etiological aspects of myelodysplastic syndromes. *Leuk Lymphoma* 1995;16:247-262.
- Williamson PJ, Kruger AR, Reynolds PJ, et al. Establishing the incidence of myelodysplastic syndrome. *Br J Haematol* 1994; 87:743-745.
- Carmel R. Anemia and aging: an overview of clinical, diagnostic and biological issues. *Blood Reviews* 2001;15:9-18.
- Salive ME, Cornoni-Huntley J, Guralnik JM, et al. Anemia and hemoglobin levels in older persons: relationship with age, gender, and health status. *J Am Geriatr Soc* 1992;40:489-496.
- Rothstein G. Disordered hematopoiesis and myelodysplasia in the elderly. *J Am Geriatr Soc* 2003;51:S22-6.
- Joosten E, Pelemans W, Hiele M, et al. Prevalence and causes of anaemia in a geriatric hospitalized population. *Gerontology* 1992;38:111-117.
- Joosten E. Strategies for the laboratory diagnosis of some common causes of anaemia in elderly patients. *Gerontology* 2004;50:49-56.
- Ribeiro E, Lima CSP, Metzke K, Lorand-Metze I. Flow cytometric analysis of the expression of fas/fasl in bone marrow CD34+ cells in myelodysplastic syndromes: relation to disease progression. *Leuk & Lymphoma* 2004;45:309-13.
- Rosenfeld C, List A. A hypothesis for the pathogenesis of myelodysplastic syndromes: implications for new therapies. *Leukemia* 2000;14:2-8.

12. Kouides PA, Bennett JM. Morphology and classification of the myelodysplastic syndromes and their pathologic variants. *Sem Hematol* 1996;33:95-110.
13. Farhi DC. Bone marrow dysplasia - a continuing diagnostic challenge. *Am J Clin Pathol* 1992;98:473-475.
14. Ramos F, Fernández-Ferrero S, Suárez D et al. Myelodysplastic syndrome: a search for minimal diagnostic criteria. *Leuk Res* 1999; 23: 283-290.
15. Bennett JM. Is this MDS or not? *Cancer Genet Cytogenet* 2001;128:50.
16. Greenberg P, Bishop M, Deeg J, et al. NCCN practice guidelines for myelodysplastic syndromes. *Cancer Genet Cytogenet* 1998; 53-80.
17. Norman EJ, Morrison JA. Screening elderly populations for cobalamin (vitamin B12) deficiency using the urinary methylmalonic acid assay by gas chromatography mass spectrometry. *Am J Med* 1993;94:589-594.
18. Bain BJ. The haematological features of HIV infection. *Br J Haematol* 1997;99:1-8.
19. Spivak JL. The blood in systemic disorders. *Lancet* 2000;355: 1707-1712.
20. Weiss G. Pathogenesis and treatment of anaemia of chronic diseases. *Blood Reviews* 16:87-96.
21. Lorand-Metze I, Meira DG, Vassallo J, et al. The differential diagnosis between aplastic anemia and hypocellular myelodysplasia in patients with pancytopenia. *Haematologica* 1999;84:564-565.
22. Gardais J. Dyshaemopoiesis in adults: a practical classification for diagnosis and management. *Leuk Res* 2000;24:641-651.

Avaliação: Editor e dois revisores externos

Conflito de interesse: não declarado

Recebido: 14/09/2004

Aceito após modificações: 23/11/2004