

# A IMPORTÂNCIA DA DETERMINAÇÃO DE FATORES CASUAIS, DIAGNÓSTICO E PROGNÓSTICO DAS SÍNDROMES MIELODISPLÁSICAS

## THE IMPORTANCE OF DETERMINING CASUAL FACTORS, DIAGNOSIS AND PROGNOSIS OF MYELODYSPLASTIC SYNDROMES

ISSN: 2674-662X. DOI: 10.29327/2334916.19.2-30

Delane Cristina da Silva<sup>1</sup>

### RESUMO

As Síndromes mielodisplásicas (SMD) são caracterizados como distúrbios hematológicos clonais nos quais há produção insuficiente de células sanguíneas. Estas síndromes se caracterizam clinicamente por citopenia de uma ou mais linhagens de células hematopoiéticas. O quadro sintomatológico está relacionado à insuficiência das linhagens afetadas, e em um terço dos casos pode ocorrer uma transformação leucêmica. O objetivo do presente estudo foi discutir o diagnóstico da SMD, relacionado aos principais fatores causais e de prognóstico. A seleção dos estudos foi realizada através da busca ativa de documentos eletrônicos em bases de dados pré-selecionadas. O levantamento bibliográfico foi realizado a partir da base de dados eletrônicos de referência de periódicos nas plataformas *Scielo*, *LILACS* e *google acadêmico*. A busca de artigos foi realizada utilizando como descritores, “síndromes mielodisplásicas”, “diagnóstico” e “prognóstico”. O idioma escolhido foi a língua portuguesa e o período selecionado foi de 2015 a 2024. A SMD pode ser ou não de origem clonal, o que lhe confere características heterogêneas, e não havendo um exame específico para tal determinação. Devido a este impasse, torna-se um diagnóstico complexo por meio de seleção de diversos exames laboratoriais. Porém, a suspeita de SMD pode vir logo após um simples hemograma como exame de rotina, apresente uma alteração na contagem de células sanguíneas. O diagnóstico preciso, obtido por meio de testes laboratoriais diversos e conjugados, incluindo testes moleculares, se tornam importantes para gerar um prognóstico, guiar o tratamento e determinar a necessidade de transplante de células hematopoiéticas.

**PALAVRAS-CHAVE:** Síndromes mielodisplásicas. Diagnóstico. Prognóstico.

### ABSTRACT

Myelodysplastic syndromes (MDS) are characterized as clonal hematological disorders in which there is insufficient production of blood cells. These syndromes are clinically characterized by cytopenia of one or more hematopoietic cell lineages. The symptomatological condition is related to the insufficiency of the affected lineages, and in a third of cases a leukemic transformation may occur. The aim of the present study was to discuss the diagnosis of MDS, related to the main causal and prognostic factors. The selection of studies was carried out based on active search for electronic documents in pre-selected databases. The bibliographic survey was performed using the electronic journal reference database on the Scielo, LILACS and Google Scholar platforms. The search for articles was carried out using the descriptors “myelodysplastic syndromes”, “diagnosis” and “prognosis”. The language chosen was Portuguese and the selected period was from 2015 to 2024. MDS may or may not be of clonal origin, which gives it heterogeneous characteristics, and there is no specific test for such determination. Due to this impasse, it becomes a complex diagnosis through the selection of several laboratory tests. However, the suspicion of MDS may come immediately after a simple blood count as a routine examination, shows a change in the blood cell count. Accurate diagnosis, obtained through various and combined laboratory tests, including molecular tests, becomes important to generate a prognosis, guide treatment and determine the need for hematopoietic cell transplantation.

**KEYWORDS:** Myelodysplastic syndromes. Diagnosis. Prognosis.

<sup>1</sup> Mestranda em Ciências da Saúde Coletiva pela ACU - Absolute Christian University. Especialista em Hematologia e Hemoterapia pelo Centro Universitário Tiradentes (UNIT); Graduada em Biomedicina pelo Centro Universitário Cesmac. **E-MAIL:** delane\_cristina@hotmail.com. **CURRÍCULO LATTES:** lattes.cnpq.br/0982146187621241.

## INTRODUÇÃO

As síndromes mielodisplásicas (SMD) consistem em distúrbios hematológicos clonais nos quais há produção insuficiente de células sanguíneas. As SMD, bem como as síndromes mieloproliferativas, acometem principalmente indivíduos com idade mais avançada, com uma incidência de 2 a 12/100.000 habitantes/ano na população geral (LORAND-METZE, 2006). Dessa forma, o sutil aumento do número de casos pode estar relacionado ao fenômeno global de envelhecimento populacional.

Essas síndromes se caracterizam clinicamente por citopenia de uma ou mais linhagens de células hematopoiéticas, por conseguinte, o quadro sintomatológico está relacionado à insuficiência das linhagens afetadas, e em um terço dos casos pode ocorrer uma transformação leucêmica (NIMER, 2008).

Devido ao fato de compreender um grupo heterogêneo de anomalias das células estaminais hematopoiéticas, a SMD demonstra graus variados de displasia e celularidade variável da medula óssea (MO). As repercussões podem compreender citopenias progressivas e propensão para transformação em leucemia. A SMD se torna mais comum partir dos 70 anos de idade, mas é rara em idades pediátricas (STRAHM et al., 2011; SMITH et al., 2013). A displasia pode ser acompanhada por um aumento da contagem relativa de mieloblastos no sangue periférico e/ou medula óssea, mas a presença de blastos é sempre inferior a 20%. (SWERDLOW et al., 2017).

Quando ocorre em crianças, muitas das características imunofenotípicas e genéticas da SMD em adultos estão presentes nesses pacientes. No entanto, em idades precoces não se nota a elevação do número de blastos no sangue periférico (SP) e na MO (CHATTERJEE et al. 2013).

A progressão das síndromes mielodisplásicas pode gerar rápida evolução para leucemia aguda, principalmente de acordo com complexidade genética

da SMD (DELLA PORTA et al., 2006). Há evidências de mutações em mais de 50 genes. Outrossim, aproximadamente 90% dos pacientes com diagnóstico de SMD apresentam um gene mutado, com uma média de duas a três mutações por paciente. As mutações mais comuns são nos genes que codificam alguns fatores de *splicing* do ácido ribonucleico (RNA) (SF3B1, SRSF2, ZRSR2, U2AF1/2), de metilação do ácido desoxirribonucleico (DNA) (TET2, DNMT3A, IDH1/2), de modificação da cromatina (ASXL1, EZH2) (DELLA PORTA et al., 2017) e no gene p53 (VELOSO, 2014).

A literatura aponta como um grande desafio o diagnóstico diferencial da citopenia relacionada à SMD ou doença não clonal, e, por isso, requer uma combinação de vários métodos. O diagnóstico é baseado principalmente na citomorfologia e citogenética, de acordo com a classificação da Organização Mundial da Saúde (OMS) (INVERNIZZI et al., 2015; KERN et al., 2015; SWERDLOW et al., 2017; KHOURY et al., 2022). A inclusão de mutações genéticas e alterações cromossômicas nas classificações de SMD da OMS e da Classificação de Consenso Internacional (ICC) de 2022 aumentou a precisão do diagnóstico, consequentemente, espera-se uma melhora no processo de tomada de decisão clínica (LANINO et al., 2023).

A identificação de anomalias cromossômicas pela citogenética convencional com método de bandagem G confirma o diagnóstico e gera um prognóstico para guiar a abordagem terapêutica da SMD. Anormalidades cromossômicas representam o marcador mais importante para estratificação de risco para transformação de Leucemia aguda (DOLATSHAD et al., 2015). A presença de mutação no DNA apresenta relação com aumento do estresse oxidativo, que é um problema comum na SMD, devido à eritropoiese ineficiente e à dependência de transfusão (SAIGO et al., 2011). Por exemplo, o excesso de ferro causa danos oxidativos, o que predispõe à instabilidade genômica (SAIGO et al., 2011; DE SOUZA et al., 2015).

A SMD pode ser caracterizada de forma primária ou secundária quanto a sua etiologia. Na forma primária, que ocorre principalmente em adultos, sua etiopatogenia ainda não está totalmente compreendida, porém, alguns estudos relatam que mutações genéticas no cromossomo 7 participam da via de sinalização celular e defeitos nos mecanismos de reparo de DNA. Já a forma secundária tem se mostrado relacionada às condições auto-inflamatórias, exposição a agentes tóxicos, como quimioterápicos, e à radioterapia (CHAUFFAILLE, 2006; COREY et al., 2007; ELSHOEIBI et al., 2024).

Diante desta dualidade da etiologia, e devido ao fato de a SMD representar um importante distúrbio hematológico, principalmente na população idosa, advoga-se a realização da presente revisão a fim de caracterizar e discutir as causas mais frequentes que possam predispor a tal condição. Nestas perspectivas, o objetivo deste estudo é discutir o diagnóstico da SMD, relacionado aos principais fatores causais e de prognóstico.

## METODOLOGIA

Trata-se de um estudo de Revisão da literatura, com natureza explanatória baseado em um processo de levantamento de dados e análise do que já foi publicado sobre as SMD. A seleção dos estudos foi realizada através da busca ativa de documentos eletrônicos em bases de dados pré-selecionadas.

O levantamento bibliográfico foi realizado a partir da base de dados eletrônicos de referência de periódicos nas plataformas *Scielo*, *LILACS* e *google acadêmico*. A busca de artigos foi realizada utilizando como descritores, “síndromes mielodisplásicas”, “diagnóstico” e “prognóstico”.

O idioma escolhido foi a língua portuguesa e o período selecionado foi de 2015 a 2024. Como os estudos sobre o tema são muitos divergentes e as vezes escassos, optou-se por ampliar o período temporal de

busca de estudos. A seleção iniciou-se fazendo uma leitura prévia dos títulos e resumos e em uma segunda fase, a leitura do texto integral, sendo excluídos os estudos que não abordavam o diagnóstico, causas ou tratamento.

A seleção dos artigos obedeceu aos seguintes critérios de inclusão: o diagnóstico clínico, causas e tratamento da SMD, assim como títulos que demonstrassem relação e objetivos afins com a temática abordada na presente revisão no período de tempo disposto na proposta do trabalho. Os critérios de exclusão foram: estudos *in vitro*, estudos que não envolvessem seres humanos, artigos com abordagem de outros temas e que não compreendessem ao diagnóstico clínico e laboratorial da SMD.

Após a seleção dos estudos, procedeu-se à avaliação da qualidade metodológica dos mesmos. E, enfim, realizou a escrita da revisão literária buscando estimar as considerações importantes descritas.

## RESULTADOS E DISCUSSÃO

A SMD é mais comum em pacientes idosos, principalmente após os 70 anos de idade. A displasia pode ser acompanhada por um aumento da contagem relativa de mieloblastos no sangue periférico e/ou medula óssea, mas a percentagem de blastos é sempre inferior. A síndrome está relacionada a caracterização primária e secundária quanto a sua etiologia (SWERDLOW et al., 2017).

A classificação criada em 1982 pelo grupo Franco-Americano-Britânico (FAB) para doenças neoplásicas hematopoiéticas e dos tecidos linfoides, reformulada pela OMS, permite que os pacientes sejam classificados de acordo com a morfologia e a quantidade das células anormais. Os critérios de diagnóstico foram revistos e a OMS e a ICC incluíram a citogenética e a imunofenotipagem como recursos diagnósticos essenciais da SMD (MATOS et al., 2016; LANINO et al., 2023).

O diagnóstico final de SMD se apoia no conjunto de dados que inclui parâmetros clínicos, citológicos, histopatológicos, citogenéticos e evolutivos, exigindo do profissional de saúde um amplo conhecimento. Urge a necessidade de mais estudos para gerar uma melhor compreensão das doenças hematológicas e seus mecanismos envolvidos. Além dos fatores diagnósticos, faz-se importante estudar as causas e fatores associados à SMD para que resultem em tratamentos mais específicos (MATOS et al., 2016).

O diagnóstico de SMD requer citopenia persistente, que não possa ser explicada por qualquer outro medicamento ou causa, contagem de blastos inferior a 20% no sangue periférico ou na biópsia de medula óssea, juntamente com características citogenéticas/moleculares (como mutação no gene SF3B1), ou a presença de morfologia displásica superior a 10% em uma linhagem hematopoiética específica sem outra causa explicável (KHOURY et al., 2022).

A citogenética convencional com método de bandagem G confirma o diagnóstico e gera um prognóstico para guiar a abordagem terapêutica da SMD. O método também identifica anomalias cromossômicas como importantes marcadores para estratificação de risco para progressão em Leucemia aguda (DOLATSHAD et al., 2015). Nessa síndrome, o estresse oxidativo devido à eritropoiese ineficiente causa mutações frequentes no DNA, as quais interferem no prognóstico da doença (SAIGO et al., 2011).

No que diz respeito a determinação da etiologia secundária, um importante estudo destacou o risco químico da exposição a herbicidas e pesticidas como importantes para induzir mutações gênicas que predispõe ao surgimento de SMD. Estas mutações justificaram a presença deste distúrbio em populações mais jovens expostas (BATISTA et al., 2022). Mesmo diante das sugestões, mais estudos podem ser necessários para fortalecer esta correlação. Além de medidas fiscalizadoras e coercitivas para que se garanta o uso de EPI no trabalho agrícola. Além disso, a

Literatura sugere que se faz necessário a realização de estudos mais robustos que possam demonstrar uma relação de causa-efeito que se mostra limitada em estudos observacionais.

Um estudo retrospectivo que avaliou a validação do sistema de pontuação multilinhagem de citometria de fluxo diante do diagnóstico da SMD, destacou que a citometria de fluxo é uma metodologia disponível na maioria dos laboratórios, sendo uma importante ferramenta complementar para diagnóstico de síndromes mielodisplásicas (ARAÚJO et al., 2020).

Os autores afirmaram que este método apresenta alta sensibilidade na detecção de displasia multilinhagem. Com isso, eles destacaram a análise integrada dos resultados entre métodos clínicos com outros métodos laboratoriais como importante ferramenta de prognóstico. O uso de sistemas de pontuação para avaliar a gravidade como o escore Ogata utilizou um painel reduzido de marcadores e tornou o método facilmente reproduzível em serviços de citometria de fluxo em laboratórios de rotina. O sistema multilinhagem mostrou-se mais eficiente na análise da displasia, pois avalia as linhagens eritroide, monocítica e granulocítica (ARAÚJO et al., 2020).

Borges et al. (2017) relataram um caso de SMD em um paciente de 77 anos com mal-estar e febre. O paciente apresentava história de exposição ocupacional a solvente. Nos exames de admissão, o sangue periférico mostrou hemoglobina 8,1 g/dL, volume corpuscular médio (VCM) = 96 fL, leucócitos 2.000/ $\mu$ L (neutrófilos 1.000/ $\mu$ L) e plaquetas =  $52 \times 10^3$  /L. O aspirado de medula óssea mostrou displasia eritróide (> 10%) e micromegacariócitos. A biópsia de medula óssea demonstrou medula hiper celular com displasia eritroide (50% das células).

Estes autores sugerem que a anomalia cromossômica deve ser considerada um marcador de instabilidade genômica na SMD. Como a SMD é uma doença clonal de células-tronco hematopoiéticas há risco aumentado de evolução para LMA. Partindo da

premissa que as anormalidades cromossômicas representam o marcador mais importante de estratificação de risco para transformação de leucemia, os autores mostraram um paciente com SMD, cuja análise citogenética apresentou ruptura espontânea da cromátide. O paciente foi considerado de alto risco, devido ao cariótipo complexo e à presença da ruptura de cromátide (BORGES et al., 2017).

Duarte et al. (2016) discutiram a premissa de que o transplante de células-tronco hematopoiéticas (TCTH) seria a única alternativa curativa para SMD, porém, muitos pacientes não são elegíveis para esta opção. Os autores estudaram os fatores que podem orientar a decisão no encaminhamento ou não de tal alternativa de tratamento, apresentando três casos de SMD, dos quais, dois foram submetidos ao TCTH.

O estudo mostrou dois casos de pacientes de baixo risco e um caso de alto risco com indicações clínicas e hematológicas favoráveis ao transplante. Os resultados comprovaram a presença de fibrose e nódulos linfoides na medula óssea. Dois pacientes foram positivos para a alteração na p53 e foram a óbito. O terceiro caso é de um paciente negativo para expressão de p53, sem uso prévio de globulina antitimócito, submetido ao TCTH, e que evoluiu bem (DUARTE et al., 2016).

De forma geral, os estudos investigam pouco o papel das alterações na expressão da p53 em pacientes com SMD de baixo risco. Outro estudo prévio mostrou que pacientes com elevada expressão de p53 apresentavam maior frequência de fibrose medular e menor sobrevida (CHANG et al., 2010; DUARTE et al., 2014).

Estudos sugerem a maior investigação molecular, com análise de cariótipos complexos e mutações, que possa conduzir ao transplante como forma de tratamento. A investigação da superexpressão da proteína p53 foi colocada como um importante marcador prognóstico para auxiliar na indicação do transplante enquanto forma de

tratamento, porém, mais estudos são necessários para confirmar esta hipótese (BEJAR et al., 2014; DE WHITE, 2015).

A detecção precoce da SMD é crucial, nesse contexto, Elshoeibi et al. (2024) ressaltam que a utilização de inteligência artificial e aprendizado de máquina podem tornar o diagnóstico de SMD mais rápido e preciso. Ao usar essas tecnologias, os médicos podem melhorar a forma como diagnosticam a SMD, levando a melhores tratamentos e resultados para os pacientes. No entanto, a ausência de validação externa abrangente, juntamente com a necessidade de integração de diversas fontes de dados representativas da abordagem de diagnóstico multimodal, ressalta a necessidade de mais análises e validações para utilizar todo o potencial clínico dessas metodologias no tratamento da SMD.

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

A SMD, de origem clonal ou não, confere características heterogêneas ao paciente, ainda não havendo um exame específico para seu diagnóstico, e isto se torna um desafio. A suspeita de SMD pode vir logo após um simples hemograma como exame. A doença é bem heterogênea e compreende um grupo amplo de anomalias clonais das células estaminais hematopoiéticas.

A SMD é mais comum em idosos e após o diagnóstico, a avaliação para necessidade de transplante de células hematopoiéticas é imperativa, e se necessário for, a sua realização deve acontecer o quanto antes, uma vez que, quando ocorre em crianças, o transplante cura mais da metade desses pacientes. A análise multidisciplinar dos pacientes e a colaboração de estudos em grande escala serão valiosos para melhorar a nossa percepção sobre esta afecção. Sugere-se avaliar as dificuldades de diagnóstico e encaminhamento dos pacientes ao transplante e os

fatores prognósticos que contribuem para definir a elegibilidade para tal.

## REFERÊNCIAS

- ARAÚJO, H. V. et al. Síndrome mielodisplásica: validação do sistema de pontuação multilinhagem de citometria de fluxo. **Einstein** (São Paulo), v. 18, p. eAO4966, 2020.
- BATISTA, V. R. et al. Síndrome mielodisplásica e provável relação com exposição a herbicidas: um relato de caso. **Hematology, Transfusion and Cell Therapy**, v.4, s210-S211, 2022. supl. 2
- BEJAR, R. et al. Mutações somáticas predizem resultados ruins em pacientes com síndrome mielodisplásica após transplante de células-tronco hematopoéticas. **J Clin Oncol**, v. 32, p. 2691-2698, 2014.
- CHANG, H. et al. Aberrant nuclear p53 expression predicts hemizygous 17p (TP53) deletion in chronic lymphocytic leukemia. **American journal of clinical pathology**, v. 133, n. 1, p. 70–74, 2010.
- CHATTERJEE, T. et al. Childhood myelodysplastic syndrome. **Indian Journal of Pediatrics**, v. 80, p. 764–771, 2013.
- CHAUFFAILLE, M. L. L. F. Alterações moleculares em síndrome mielodisplásica. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, v.28, n.3, p.188-93, 2006.
- COREY, S. J. et al. Myelodysplastic syndromes: the complexity of stem-cell diseases. **Nature Reviews. Cancer**. v.7, n.2, p.118-29, 2007.
- DE SOUZA, G. F. et al. HFE gene mutation and oxidative damage biomarkers in patients with myelodysplastic syndromes and its relation to transfusional iron overload: an observational cross-sectional study. **BMJ open**, v. 5, n. 4, e006048, 2015.
- DE WITTE, T. Recommendations of allogeneic transplantation for patients with MDS. **Blood**, v. 129, n. 13, p. 1753–1762, 2017.
- DELLA PORTA, M. G. et al. Diagnostic Utility of Flow Cytometry in Myelodysplastic Syndromes. **Mediterranean Journal of Hematology and Infectious Diseases**, v. 9, n. 1, e2017017, 2017.
- DELLA PORTA, M. G. et al. Sociedade Italiana de Citometria (GIC). Flow cytometry immunophenotyping for the evaluation of bone marrow dysplasia. **Cytometry. Part B, Clinical cytometry**, v. 80, n. 4, p. 201–211, 2011.
- DOLATSHAD, H. et al. Disruption of SF3B1 results in deregulated expression and splicing of key genes and pathways in myelodysplastic syndrome hematopoietic stem and progenitor cells. **Leukemia**, v. 29, n. 5, p. 1092–1103, 2015.
- DUARTE, F. B. et al. Tumor suppressor p53 protein expression: prognostic significance in patients with low-risk myelodysplastic syndrome. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, v. 36, p. 196-201, 2014.
- DUARTE, F. B. et al. Relevance of prognostic factors in the decision-making of stem cell transplantation in Myelodysplastic Syndromes. **Revista da Associação Médica Brasileira**, v. 62, p. 25–28, out. 2016.
- INVERNIZZI, R. et al. Importance of classical morphology in the diagnosis of myelodysplastic syndrome. **Mediterranean journal of hematology and infectious diseases**, v. 7, n. 1, e2015035, 2015.
- KERN, W. et al. Multiparameter flow cytometry provides independent prognostic information in patients with suspected myelodysplastic syndromes: A study on 804 patients. **Cytometry. Part B, Clinical cytometry**, v. 88, n. 3, p.154–164, 2015.
- KHOURY, J. D. et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Myeloid and Histiocytic/Dendritic Neoplasms. **Leukemia**, v. 36, p. 1703–1719, 2022.
- LANINO, L. Data-Driven Harmonization of 2022 Who and ICC Classifications of Myelodysplastic Syndromes/Neoplasms (MDS): A Study By the International Consortium for MDS (icMDS). **Blood**, v. 142, p. 998, 2023. Supl. 1.
- LORAND-METZE, I. Síndromes mielodisplásicas, sua importância no nosso meio. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, v.28, n.3, p. 165-166, 2006.
- MATOS, J. et al. Síndrome mielodisplásica: da suspeita ao diagnóstico definitivo. **SaBios: Rev. Saúde e Biol.**, v.11, n.1, p.80-89, 2016.
- NIMER, S. D. Myelodysplastic syndromes. **Blood**, v.111, n.10, p. 4841-51, 2008.
- SAIGO, K. et al. Oxidative stress levels in myelodysplastic syndrome patients: their relationship to serum ferritin and haemoglobin values. **The Journal of international medical research**, v. 39, n. 5, p.1941–1945, 2011.
- SMITH, A. R. et al. Early hematopoietic stem cell transplant is associated with favorable outcomes in children with MDS. **Pediatric Blood & Cancer**, v. 60, n. 4, p. 705–10, 2013.

STRAHM, B. et al. Hematopoietic stem cell transplantation for advanced myelodysplastic syndrome in children: results of the EWOG-MDS 98 study. **Leukemia**, v. 25, n. 3, p. 455–462, 2011.

SWERDLOW, S. H. et al. Classificação da OMS de tumores de tecidos hematopoiéticos e linfóides. 4ª edição. Lyon: OMS. Agência Internacional de Pesquisa sobre o Câncer; 2017.

VELLOSO, E. D. Scientific comment on tumor suppressor p53 protein expression: prognostic significance in patients with low-risk myelodysplastic syndrome. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, v. 36, n. 3, p. 175-7.2024.