



SÍNDROME MIELODISPLÁSICA: DA SUSPEITA AO DIAGNÓSTICO DEFINITIVO

MYELODYSPLASTIC SYNDROME: FROM SUSPECT TO DEFINITIVE DIAGNOSIS

Jaquelynnne Rodrigues Mattos ⁽¹⁾

¹*Biomédica - Faculdade Ingá.*

Denise Manjurma da Silva ⁽²⁾

²*Acadêmica do Curso de Graduação em Biomedicina da Faculdade Ingá.*

Luciana Conci Macedo ⁽³⁾

³*Doutora em Biociência e Fisiopatologia pela Universidade Estadual de Maringá (UEM). Docente da Faculdade Ingá (UNINGÁ). Endereço para correspondência: Rua Campos Sales 631 apt 501 .*

Maringá – Paraná Cep: 87020310- E-mail: luconci@gmail.com

RESUMO

As síndromes mielodisplásicas (SMDs) são doenças hematológicas clonais, com prevalência de 2-12/100.000 habitantes/ano na população geral, e aumenta a 50/100.000 habitantes/ano na faixa etária acima dos 70 anos de idade, sendo raras em indivíduos jovens. A etiologia da SMD primária não é conhecida, e a secundária deve-se a agentes quimioterápicos, radiações ionizantes e produtos químicos. A classificação da French-American-British divide os pacientes com SMD em cinco subgrupos, que permite diferenciá-los em termo de sobrevida. O diagnóstico definitivo é obtido após avaliação clínica, análise do sangue periférico, medula óssea, juntamente com provas citoquímicas, moleculares e imunológicas, além de exclusão de doenças não clonais. O tratamento visa o controle de complicações, com administração de eritropoietina e fatores de crescimento de granulócitos ou granulócitos e monócitos. Alguns pacientes necessitam de transfusões, quimioterapia, e em alguns casos requer transplante de medula óssea. Neste contexto, este trabalho tem por objetivo apresentar uma revisão de literatura sobre a SMD com aspectos clínicos, laboratoriais, moleculares, bem como as possibilidades terapêuticas. As SMDs apresentam uma série de fatores envolvidos, assim o diagnóstico correto exige um profissional de saúde com amplo conhecimento para seleção do tratamento adequado e uma intervenção terapêutica precoce.

Palavras-chave: síndrome mielodisplásica; displasia; tratamento; diagnóstico.

ABSTRACT

The myelodysplastic syndromes (MDS) are clonal hematologic diseases. It occurs with an incidence of 2-12/100.000 inhabitants / year in general population, and increases 50/100.000 inhabitants / year in the age group above 70 years of age, being rare in young individuals. The etiology of primary MDS is unknown, and secondary due to chemotherapeutic agents, ionizing radiation and chemicals products. The classification of French-American-British divide patients with MDS in five subgroups, which allows differentiating them in terms of survival. The definitive diagnosis is obtained after a clinical evaluation, analysis of peripheral blood, bone marrow, together with evidence cytochemical, immunological and molecular as well as exclusion of non-clonal diseases. The Treatment aims to control complications with administration of erythropoietin and growth factors granulocyte or granulocyte-monocyte. Some patients require transfusions, chemotherapy, and in some cases require bone marrow transplantation. In this context, this work presents a review of literature about MDS with clinical, laboratory, molecular aspects and therapeutic possibilities. The MDS have many factors involved, so correct diagnosis requires a health professional with extensive knowledge for selection of appropriate treatment and early therapeutic intervention.

Keywords: Myelodysplastic syndrome; dysplasia; treatment; diagnosis.

INTRODUÇÃO

As síndromes mielodisplásicas (SMD), assim como as mieloproliferativas são doenças hematológicas clonais com características clínicas e laboratoriais distintas. Na SMD há produção insuficiente de células sanguíneas, enquanto nas mieloproliferativas ocorre proliferação de uma ou mais linhagens mieloides (1).

Acometem principalmente indivíduos mais velhos, com uma incidência de 2-12/ 100.000 habitantes/ ano na população geral, que aumenta a 50/100.000 habitantes/ano na faixa etária acima dos 70 anos de idade. Acredita-se que o aparente aumento do número seja decorrente ao maior número de pessoas na população idosa. Caracterizam-se clinicamente por citopenia (deficiência de elementos celulares no sangue) de uma ou mais linhagens hematopoiéticas. Os sintomas quando presentes relacionam-se à insuficiência das linhagens afetadas e um terço dos casos pode acarretar em uma transformação leucêmica (2).

A SMD pode ser primária ou secundária quanto a sua etiologia. A doença primária (normalmente em adultos), não possui uma etiologia totalmente compreendida, porém alguns estudos relatam que mutações genes (envolvendo cromossomo 7), que participam da via de sinalização celular e defeitos nos mecanismos de reparo de DNA são fatores de risco para o desenvolvimento de SMD primária, e na secundária é relacionada a exposição de agentes tóxicos (quimioterápicos e radioterapia)(3,4).

O uso com sucesso da radioterapia e da quimioterapia no controle de diversos tipos de câncer, e o uso frequente de exames de imagem que expõem os pacientes a grandes doses de radiações ionizantes, tem aumentado a incidência da SMD secundária a estes tratamentos, até mesmo em pessoas jovens. Outro fator para

o desenvolvimento da doença é o uso cada vez maior de substâncias químicas na indústria e na agricultura, bem como o crescente descontrole ambiental, expondo cada vez mais a população a agentes cancerígenos (5,6,7).

A primeira classificação das SMD foi proposta em 1976 pelo grupo French-American-British (FAB) que criou cinco subgrupos: 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) (8).

Esta classificação foi baseada nas alterações morfológicas observadas nas SMD, considerando significativamente a displasia em pelo menos duas linhagens hematopoiéticas; presença ou ausência de sideroblastos em anel, número de blastos e a presença de bastonetes de Auer no sangue periférico ou na medula óssea. A classificação foi revisada em 1982 e modificada em 1985 e é até hoje utilizada como guia para melhor entendimento da patologia. Em 2011 a Organização Mundial de Saúde (OMS) publicou uma nova classificação, que associa a imunofenotipagem e a genética aos parâmetros clínicos, morfológicos e citoquímicos utilizados na classificação (FAB), porém com diminuição do número de blastos de 30 para 20% causando o desaparecimento do subtipo AREB-T (8). A classificação da OMS pode ser observada como uma evolução da classificação FAB e como ponto de partida para estudos futuros e melhor compreensão das SMD(8).

A síndrome mielodisplásica engloba um grande número de doenças mieloides neoplásicas, onde a grande maioria dos pacientes não apresenta sinais no início da doença e, dependendo da progressão os sintomas podem ser vagos e inespecíficos. A relevância da associação de mais de um tipo de diagnóstico, visto que não há um

diagnóstico específico para SMD; necessita um conjunto de avaliações tais como: anamnese, análise do sangue periférico, medula óssea, estudo citogenético, citoquímico, e ainda exclusão de causas não clonais (8).

Este trabalho tem como objetivo apresentar as características da SMD, para melhor compreensão com enfoque nos aspectos clínicos, laboratoriais, moleculares, bem como as possibilidades terapêuticas.

METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão bibliográfica, que foi realizada a partir de coletas em livros, revistas e artigos científicos obtidos dos últimos 15 anos, a partir de banco de dados confiáveis como *Bireme*, *Medline*, *PubMed*, *ScienceDirect* e *Scielo*. Utilizaram-se os seguintes termos para a pesquisa: Síndrome Mielodisplásica, displasia, tratamento, diagnóstico. Incluindo-se publicações nos idiomas portugueses e ingleses.

DESENVOLVIMENTO

A SMD faz parte de um grupo heterogêneo de neoplasias clonais de célula precursora hematopoiética, caracterizadas por achados displásicos com variável grau de falência medular e de proliferação de células blásticas. A seguir será apresentado os aspectos clínicos, laboratoriais, moleculares, e possibilidades terapêuticas.

Diagnóstico

O diagnóstico inicial é feito pela contagem de células do sangue periférico e exame cuidadoso de esfregaços sanguíneos e da medula óssea, aparecem como uma anormalidade na contagem de células sanguíneas. Os pacientes com SMD tipicamente têm algum grau de anemia, frequentemente detectada acidentalmente em um hemograma de rotina, ou têm

sintomas decorrentes de anemia ou trombocitopenia ou têm infecções recorrentes (9,10).

Anemia associada com SMD pode ser microcítica, normocrômica, ou, mais comumente macrocítica (11). Apesar de haver anemia a medula óssea é rica em eritroblastos, os eritrócitos apresentam-se 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 (12).

Em vários distúrbios não-clonais, pode-se encontrar atipias celulares na medula e citopenias no sangue periférico, por isso deve-se excluir outras hipóteses diagnóstica que possuam características semelhantes às observadas na SMD, sendo assim, é necessário investigar se o paciente faz uso de medicamentos, investigar função renal, hepática e tireoidiana, dosar o ferro, folato e vitamina B12, fazer sorologia para HIV e doenças autoimunes, pois é comum citopenia nessas doenças (7).

Aspectos Clínicos - Sintomas

Quando há modificações displásicas da linhagem dos eritrócitos (diseritropoese) situação mais comum, os pacientes apresentam sinais de anemia, incluindo palidez, conjuntiva pálida, taquicardia, hipotensão, fadiga, cefaleia, intolerância ao exercício, insuficiência cardíaca, ou enfisema. Quando as plaquetas ou neutrófilos são afetados menos de 20% dos pacientes apresentam sintomas de trombocitopenia, apresentando pequenos sangramentos nas mucosas, petéquias, hematomas ou hemorragia grave, como por exemplo: hemorragia gastrointestinal,

intracraniana ou de neutropenia isolada com frequentes infecções bacterianas de diferentes órgãos sistêmicos (13).

Classificação

A classificação da FAB divide os pacientes com SMD em cinco subgrupos com base na contagem das células sanguíneas e no aspecto que apresentam à observação, divididas em 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). Os grupos AR, ARSA, AREB, e AREB-T são caracterizados pela presença de menos de 5% de blastos, havendo em ARSA pelo menos 15% de sideroblastos em anel (8).

Na AREB há entre 5%-20% de blastos e, na AREB-T, 21%-29% de blastos ou qualquer número de blastos com bastonete de Auer, sendo considerada leucemia mieloide aguda quando há 30% de blastos. Esta classificação permite traçar grupos de alto risco (AREB-T) com sobrevida curta com rápida transformação para leucemia mieloide aguda (LMA), risco intermediário (AREB) com sobrevida de aproximadamente um ano, e de baixo risco (AR e ARSA), com sobrevida de quatro a cinco anos (8).

A nomenclatura adotada, a partir de 2001, pela Organização Mundial da Saúde (OMS), representa uma extensão da classificação FAB com algumas modificações que considera o número de linhagens hematopoiéticas acometidas, reconhece a síndrome 5q- que é a deleção intersticial do braço longo do cromossomo 5 [del(5q-)], que pode atingir até 20% dos casos, e reduz o percentual de blastos que define leucemia aguda para 20%. A leucemia mielomonocítica crônica (LMMC) passa a ser classificada no grupo com características mielodisplásicas / mieloproliferativas (5).

Recentemente esta classificação foi revisada sendo inclusos os seguintes subtipos:

- Citopenias refratárias com displasia em uma linhagem que incluem, anemia refratária (AR); neutropenia refratária (NR), trombocitopenia refratária (TR). O percentual de blastos na medula óssea é inferior a 5%(14).

- AR com sideroblastos em anel: o percentual de blastos na medula óssea é inferior a 5%, e sideroblastos anelados são $\geq 15\%$. Alterações displásicas são restritas à linhagem eritroide (14).

- Citopenia refratária com displasia multilinear: o percentual de blastos na medula óssea é inferior a 5%. Alterações displásicas são observadas em pelo menos 10% das células de, no mínimo, duas linhagens envolvidas. Pode haver ou não sideroblastos em anel $\geq 15\%$ (14).

- AR com excesso de blastos: alterações displásicas observadas em uma ou mais linhagens. No tipo 1, o percentual de blastos na medula varia de 5% a 9% e no tipo 2 de 10% a 19%(14).

- SMD associada com deleção isolada do braço longo do cromossomo 5: o percentual de blastos na medula óssea é inferior a 5%(14).

- SMD não classificada: alterações displásicas observadas em $< 10\%$ de uma ou mais linhagens, acompanhadas de alteração citogenética específica. O percentual de blastos na medula óssea é inferior a 5%(14).

Causas

A SMD pode ser primária, também chamada de "de novo" ou secundária casos que surgem após o tratamento com quimioterapia e radioterapia para outro

câncer, tais como linfoma, mieloma múltiplo ou câncer de mama (15).

Uma série de alterações genéticas são adquiridas resultando no desenvolvimento de um clone anômalo e geneticamente instável de *stem cells*. Este clone sofre alterações na maturação e proliferação com aumento da apoptose, responsável pelas citopenias nos estágios iniciais da doença. A apoptose diminui e a proliferação aumenta, à medida que a SMD evolui para fases mais avançadas e transformação leucêmica, devido à instabilidade genômica e lesões genéticas adicionais (16).

Acredita-se que as alterações cromossômicas, como, por exemplo, a que ocorre na deleção do braço longo do cromossomo 5 (síndrome 5q-) envolva genes relacionados a citocinas e seus receptores, reguladores do ciclo celular, fatores de transcrição, mediadores de sinalização e, mais recentemente, proteínas ribossomais, como a RPS14. A alteração ou deleção de um grupo de genes que desempenham um papel no controle da hematopoiese desencadeia os fenômenos clínicos vistos (3,16).

A exposição repetida a produto químico como o benzeno que danifica o DNA das células-tronco normais é outro fator que pode predispor o desenvolvimento da SMD. Benzeno na fumaça do cigarro é hoje a causa mais comum de exposição a esta toxina. O benzeno também é encontrado em certos setores industriais, no entanto, a regulamentação restrita da sua utilização tem diminuído sua exposição no local de trabalho. Apenas uma pequena proporção das pessoas expostas à quimioterapia, radioterapia ou benzeno desenvolve a doença. A principal teoria é que algumas pessoas podem herdar os genes que limitam sua capacidade para se desintoxicar dos agentes agressores (15).

As SMD geralmente acometem pessoas idosas, com mais de 80% dos pacientes com idade acima de 60 anos e apenas 8 a 10% com menos de 50. 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 e são raras em indivíduos jovens. Progenitores hematopoiéticos possuem uma diminuição da capacidade de diferenciação e de um aumento e tendência para a apoptose levando a hematopoiese ineficaz (17).

Citogenética

A citogenética é a análise das alterações genéticas que envolve o cultivo celular (cultura de células da medula óssea) e diferentes técnicas de bandamento cromossômico, é uma importante ferramenta no diagnóstico da SMD. Na síndrome mielodisplásica são observadas alterações do cariótipo, considerados marcadores clonais de malignidade e, estão presentes em 30-50% de SMD primárias e em 80% dos secundários, porém não há um marcador específico. Tem-se observado uma maior incidência da perda total ou parcial de um cromossomo, seguido pela existência de trissomias, e translocações que são menos comuns (18).

Algumas alterações cromossômicas associadas à SMD podem ser observadas através da citogenética convencional, porém quando o clone é pequeno é possível detectar a alteração cromossômica pela técnica de hibridação *in situ* por fluorescência (FISH)(6).

As alterações cromossômicas mais frequentes em SMD podem envolver os cromossomos: 5, 7, 8,13 e 20 (braço longo) e 12 e 17 (braço curto). (19) Baseado na citogenética, as alterações cromossômicas da SMD podem ser divididas em cariótipo normal, perdas isoladas, translocações balanceadas e cariótipos complexos (19,20). Segundo KORGAONKAR *et al.*, a deleção intersticial do braço longo do cromossomo 5 [del(5q-)], é uma das alterações cromossômicas mais comum que pode atingir até 20% dos casos pode associar-se a

outras alterações como monossomia 7. A del(5q-) pode ocorrer tanto em células progenitoras mieloides como eritroide (19,20).

A deleção completa ou parcial do braço longo do cromossomo 7 são achados frequentes em SMD, comumente observados em associação a outras anomalias, como 5q-. Alterações do cromossomo 7 são observadas em adultos com AREB ou AREBt e frequentemente correlacionadas a curta sobrevida ou evolução para leucemia. Ainda não se sabe quais genes situados no cromossomo 7 seriam os responsáveis pelo fenótipo da doença, porém a região mais acometida é a 7q22.1 (19,21).

A trissomia 8 é a alteração numérica mais comum predominante no sexo masculino e não se associa a um subtipo específico, mas geralmente se apresenta com citopenia de uma ou três linhagens. Pacientes com trissomia 8 como anomalia isolada têm risco significativamente maior de transformação leucêmica (20).

A síndrome de deleção do braço curto do cromossomo 17 (17p-) é habitualmente observada em SMD relacionada à terapia e raramente em SMD primária (20).

Cariótipo complexo: é caracterizado pela presença de mais de três anormalidades simultaneamente. A maioria dos casos apresenta anomalias não balanceadas com perda de material genético. São mais frequentemente observados em SMD secundária e conferem prognóstico desfavorável (20).

As translocações propiciam a desregulação da expressão gênica com aumento ou diminuição de produtos proteicos normais, geração de novos genes de fusão e produção de proteína de fusão. Destas, destacam-se por apresentarem características clínicas ou terapêuticas (5;12)(q33;p12): observada em LMMC, reflete o rearranjo do gene PDGFRB com TEL ou ETV6, que cria um gene de fusão responsivo ao mesilato de imatinib (6).

Aspectos moleculares

As alterações cromossômicas em SMD são clonais, ocorre a perda de material genético, fato que não ocorre por acaso, o que sugere que genes supressores tumorais necessários para o desenvolvimento de células mieloides normais sejam inativados, entretanto, esses possíveis supressores tumorais têm sido dificilmente identificados. Atualmente a patogênese molecular baseia-se no fato de uma célula progenitora hematopoiética normal passar por alterações que a levam a adquirir sucessivas anomalias genéticas até alcançar a transformação maligna e expansão clonal. Mutações precoces na célula progenitora podem causar bloqueio de diferenciação, levando a displasia (22).

Algumas doenças decorrentes de anormalidades genéticas, como síndrome de Down, síndrome de Klinefeller ou síndrome de Turner, estão associadas às SMD em cerca de 20% a 30% dos casos de AR, AREB ou AREB-t. Monossomias ou deleções, são observadas na maioria dos casos de pacientes com SMD, acarretando uma proliferação clonal das células progenitoras hematopoiéticas na medula óssea, dando-lhes vantagem proliferativa (5).

Um ambiente medular anormal, originado a partir de uma mutação das células progenitoras hematopoiéticas leva a uma desordem nas vias de sinalização intracelular resultando em um aumento da apoptose nessas células, conseqüentemente a uma hematopoese ineficaz, logo a regulação da apoptose é relevante na patogênese e progressão das malignidades hematológicas e devido à isto muitos grupos têm pesquisado a utilização de proteínas reguladores da apoptose como novos marcadores moleculares de diagnóstico e prognóstico de SMD (21,23,24).

Dentre as diversas técnicas moleculares, a PCR e a RT-PCR são as mais frequentemente utilizadas em SMD, pois permitem a identificação de genes envolvidos em translocações. Não se sabe se as

alterações cromossômicas detectadas são eventos iniciais que levam ao desenvolvimento da doença ou se são apenas fenômenos secundários, contudo essas alterações apontam que ainda há muito a ser estudado, e muitos aspectos a serem entendidos a nível molecular (6).

Imunofenotipagem

A imunofenotipagem com a utilização da citometria de fluxo, é uma relevante ferramenta no diagnóstico de doenças hematológicas malignas e detecta antígenos de superfície, citoplasmático e nuclear, expressos por células leucêmicas. A imunofenotipagem realizada por citometria de fluxo é um método rápido e objetivo que permite a determinação simultânea de múltiplas propriedades físicas das células (25).

Diversas alterações na expressão de antígenos celulares têm sido descrito na SMD, a imunofenotipagem por citometria de fluxo possibilita identificar expressões anormais relacionadas à linhagem e maturação celular, evidenciando o aumento de células imaturas com imunofenótipos aberrantes e quantificando marcadores de apoptose em células da medula óssea (26,27).

Biópsia de medula óssea

O estudo microscópico das células da medula óssea, geralmente encontra-se tipicamente normocelular ou hiperclular e suas células apresentam anormalidades morfológicas francas denominadas alterações displásicas, ou seja, alterações de tamanho, na forma e na organização podendo haver um acúmulo de células da medula muito imaturas, como blastos leucêmicos podendo progredir para uma leucemia mieloide aguda. O exame histológico da medula permite a exclusão de causas secundárias das atipias das séries

hematopoiéticas, como é o caso de certas infecções e infiltrações por neoplasias (28).

Ainda que a biópsia de Medula óssea frequentemente traga importantes achados distintivos para apoiar o diagnóstico de SMD, os patologistas devem juntar demais informações clínicas e laboratoriais ao fechar o diagnóstico, pois vários processos acompanhados de dismielopoese reativa podem simular SMD (9).

Tratamento

O tratamento visa o controle das complicações, como infecções, anemia e hemorragia, a administração de eritropoietina (EPO) e fatores de crescimento de granulócitos (G-CSF) ou granulócitos e monócitos (GM-CSF) são úteis em alguns pacientes com diminuição nas contagens de células sanguíneas. A eritropoietina é um hormônio produzido nos rins que estimula a produção de glóbulos vermelhos e pode diminuir as necessidades de transfusão e possivelmente melhorar a sobrevivência (30).

O fator estimulador de colônias de granulócitos (G-CSF) um hormônio que aumenta a produção de glóbulos brancos ou outra medicação chamada fator estimulador de colônias de granulócitos e monócitos (GM-CSF), podem ser utilizados para tratar pacientes com baixas contagens de glóbulos brancos que desenvolvem infecções (30).

Atualmente, tem-se empregado cada vez mais o transplante de medula óssea, tentando-se erradicar os clones totipotentes anômalos do paciente de alto risco e inserindo-se clones normais de um doador compatível (30).

Em casos progressivos, a doença pode exigir tratamento quimioterápico o qual é cuidadosamente aplicado, analisando a condição clínica do paciente, a idade, a gravidade das manifestações da doença e seu ritmo de progressão. Por ser um tratamento sistêmico, a quimioterapia afeta também as células sadias, provocando

efeitos colaterais. A intensidade desses efeitos colaterais depende da condição do paciente, do tipo de medicamento quimioterápico utilizado e da resposta do próprio paciente ao tratamento (31).

Alguns pacientes com MDS precisam de transfusões de sangue em algum momento, e a frequência de transfusão depende da extensão da doença, e das doenças associadas. Os glóbulos vermelhos são tipicamente transfundidos quando o nível de hemoglobina cai abaixo de 8,5 g / dl (13).

O tratamento é baseado no estágio e no mecanismo da doença que predomina em determinada fase do processo da doença. Nas fases iniciais, quando o aumento da apoptose na medula resulta em uma hematopoese ineficaz, os retinoides e os fatores de crescimento hematopoiético são indicados. Nos estágios avançados, com a inevitável transformação em leucemia, pode ser necessário fazer quimioterapia citotóxica e transplante de medula óssea. Todos esses modos de terapia estão sendo avaliados em protocolos clínicos a fim de determinar o benefício geral em termos de qualidade de vida e sobrevida (31).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A SMD pode ser ou não de origem clonal o que lhe confere características heterogêneas, não havendo um exame específico e, devido a isto se torna um diagnóstico complexo.

A suspeita de SMD pode vir logo após um simples hemograma como exame de rotina, que apresente uma alteração na contagem de células sanguíneas. A classificação FAB reformulada pela OMS permite que pacientes sejam classificados de acordo com a morfologia e a quantidade das células anormais. Os critérios de diagnóstico propostos foram revistos e OMS incluiu a citogenética e a imunofenotipagem aos os parâmetros da FAB, sendo assim estes são diagnósticos essenciais ao diagnóstico da SMD.

O diagnóstico final de SMD se apoia no conjunto de dados clínicos, citológicos, histopatológicos, citogenéticos e evolutivos, exigindo do profissional de saúde um amplo conhecimento de todos estes aspectos. Estudo para uma melhor compreensão das MDS e seus mecanismos envolvidos se faz necessários, para que ocorra um diagnóstico mais preciso e tratamentos mais específicos.

REFERÊNCIAS

(1) LORAND-METZE, I.; Síndromes mielodisplásicas, sua importância no nosso meio. **Rev. Bras. Hematol. Hemoter.** v.28, n.3, p. 165-166, 2006.

(2) NIMER, S.D. Myelodysplastic syndromes. **Blood.** v.111, n.10, p. 4841-51, 2008.

(3) COREY, S.J.; MINDEN, M.D.; BARBER, D.L.; KANTARJIAN, H.; WANG, J.C.; SCHIMMER, A.D. Myelodysplastic syndromes: the complexity of stem-cell diseases. **Nat Rev Cancer.** v.7, n.2, p.118-29, 2007.

(4) CHAUFFAILLE, M.L.L.F. Alterações moleculares em síndrome mielodisplásica. **Rev. Bras. Hematol. Hemoter.** v.28, n.3, p.188-93, 2006.

(5) JAFFE, E.S.; HARRIS, N.L.; STEIN, H.; VARDIMAN, J.W. World Health Organization Classification of Tumours: Pathology and Genetics of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. **Lyon: IARC Press.** 352. 2001.

(6) OWEN, C.; BARNETT, M.; FITZGIBBON, J. Familial myelodysplasia and

acute myeloid leukaemia – a review. **Br J Haematol.** v.140, n.2, p.123-32, 2008.

(7) LORAND-METZE, I.; MAGALHÃES, S.M.M. Myelodysplastic Syndrome: Diagnostic Protocol. **Rev. bras. hematol. Hemoter.** v.26, n.4, 2004.

(8) BORTOLHEIRO, T.C. Classificação morfológica das síndromes mielodisplásicas: da classificação Franco-Americana-Britânica (FAB) à classificação da Organização Mundial da Saúde (OMS). **Rev. Bras. Hematol. Hemoter.** v.28, n.3, p.194-197, 2006.

(9) VASSALLO, J.; MAGALHÃES, S. M. M. Síndromes mielodisplásicas e mielodisplásicas/mieloproliferativas. **Rev. Bras. Hematol. Hemoter.** v.31, n.4, p.267-272, 2009.

(10) SEKERES, M.A.; SCHOONEN, M.W.; KANTARJIAN, H.; LIST, A.; FRYZEK, J.; PAQUETTE, R.; MACIEJEWSKI, J. P. Characteristics of US Patients with myelodysplastic Syndromes: Results of Six Cross-sectional Physician Surveys. **Oxford Journals.** v.21, n.100, p.1542-1551, 2008.

(11) STEENSMA, D.P.; BENNETT, J.M. The myelodysplastic syndromes: diagnosis and treatment. **Mayo Clin Proc.** v. 81, p.104–130, 2006

(12) NIERO-MELO, L. et al. Diretrizes para diagnóstico morfológico em síndromes mielodisplásicas. **Rev. bras. hematol. hemoter.** v.28, n.3, p.167-174, 2006.

(13) SEKERES, M.A.; BARZI, A. Myelodysplastic syndromes: A practical approach to diagnosis and treatment. **Cleveland Clinic Journal of Medicine.** v.77, n.1, p. 37-41, 2010.

(14) SWERDLOW, S.H.; CAMPO, E.; HARRIS, N.L.; JAFFE, E.S.; PILERI, S.A.; STEIN, H.; THIELE, J.; VARDIMAN, J.W. WHO Classification of Tumours of

Haematopoietic and Lymphoid Tissues. **Geneva: WHO Press.** p. 439, 2008

(15) NISSE, C.; HAGUENOER, J.M.; GRANDBASTIEN, B.; PREUDHOMME, C.; FONTAINE, B.; BRILLET, J.M.; LEJEUNE, R.; FENAUX, P. Occupational and environmental risk factors of the myelodysplastic syndromes in the North of France **British Journal of Haematology.** v. 112, p. 927-935, 2001.

(16) STEENSMA, D.P. The spectrum of molecular aberrations in myelodysplastic syndromes: in the shadow of acutemyeloid leukemia. **Haematologica.** v.92, n.6, p.723-727, 2007

(17) HELLSTRÖM-LINDBERG, E.; WILLMAN, C.; BARRETT, J.; SAUNTHARARAJAH, Y. Achievements in understanding and treatment of myelodysplastic syndromes. **American Society of Hematology Education Program Book.** v. 8, n.2, p. 110–132, 2001.

(18) PELLAGATTI, A.; FIDLER, C.; WAINSCOAT, J.S.; BOULTWOOD, J. Gene expression profiling in the myelodysplastic syndrome. **Hematology.** v.10, n.4, p.281-287, 2005.

(19) MACEDO, L.C., *et al.* Genetics factors associated with myelodysplastic syndromes. **Blood Cells Moleculares and Diseases.** v.55, p.76-81, 2015.

(20) KORGAONKAR, S.; BABU, V.R.; KERKETTA, L.; GHOSH, K. Chromosomal 11-breakage in myelodysplastic syndrome. **Asian Pac J Cancer Prev.** v.9, n.1, p.151-4, 2008.

(21) TANIZAWA, R. S.; KUMEDA, C. A.; AZEVEDO NETO, R. S.; LEAL, A. M.; FERREIRA, P.B.; VELLOSO, E. D. R. P. Karyotypic and fluorescent in-situ hybridization study of the centromere of chromosome 7 in secondary myeloid neoplasms. **Rev Bras Hematol Hemoter.** v.33, n.6, p.425-431, 2011.

- (22)HIRAI, H. Molecular pathogenesis of MDS.**International Journ of Hematology** v.76, p. 213- 21, 2002.
- (23)BADRAN, A.;YOSHIDA, A.; WANO, Y.; MUTOH, M.; IMAMURA,S.; YAMASHITA *et al.*, Expression of the anti-apoptotic gene survivin in myelodysplastic syndrome.**Int J Oncol.** v.22, n.1, p. 59-64, 2003.
- (24)YAMAMOTO, K.; ABE, S.; NAKAGAWA, Y.; SUZUKI, K.; HASEGAWA, M.; INOUE *et al.* Expression of IAP family proteins in myelodysplastic syndromes transforming to overt leukemia. **Leuk Res.** V.28, n.11, p.203-11, 2004.
- (25)MARTINS, S.L.R, Falcão RP. A importância da imunofenotipagem na Leucemia Mielóide Aguda. **Rev Assoc Med Bras.** v.46, n.1, p.57-62, 2000.
- (26)OGATA, K.; KISHIKAWA, Y.; SATOH, C.; TAMURA, H.; DAN, K; HAYASHI, A.Diagnostic application of flow cytometric characteristics of CD34+ cells in low-grade myelodysplastic syndromes. **Blood.** v. 108, n.3, p.1037-44, 2006.
- (27)LORAND-METZE, I.;Contribuição da citometria de fluxo para o diagnóstico e prognóstico das síndromes mielodisplásicas.**Rev. Bras. Hematol. Hemoter.** v.28, n.3, p. 178-181, 2006.
- (28) BENNETT, J.M.; KOUIDES, P.A.B.; STEPHEN, J. F. The Myelodysplastic Syndromes: Morphology, Risk Assessment, and Clinical Management. **International Journal of Hematology.** v. 76, n.2, p. 228-238, 2002.
- (29) Pellagatti A, Fidler C, Wainscoat JS, Boulwood J. Gene expression profiling in the myelodysplastic syndrome. **Hematology.** v.10, n.4, p:281-287, 2005.
- (30) TRAINA, F. Indicações de transplante de células-tronco hematopoéticas para pacientes com diagnóstico de síndromes mielodisplásicas. **Rev. bras. hematol. hemoter.** v.28, n.3, p.221-225, 2006.
- (31) ORAZI, A.; GERMING, U. The myelodysplastic/myeloproliferative neoplasms: myeloproliferative diseases with dysplastic features. **Leukemia.** v.22, n.7, p.1308-1319, 2008.

Enviado: 04/12/2013

Revisado: 12/08/2015

Aceito: 19/11/2015