

## Síndromes mielodisplásicas na pediatria

### Introdução

Síndromes mielodisplásicas pediátrica (SMD) é um grupo raro de desordem clonal das células-tronco hematopoiéticas caracterizada por vários graus de citopenias, hematopoiese ineficaz e displásica e risco de transformação leucêmica. É responsável por cerca de 4% de todas as doenças hematológicas malignas da infância e tem uma incidência anual estimada de aproximadamente 1.8-4 casos por milhão de crianças. Enquanto a idade média de diagnóstico é 6,8 anos, a doença pode ocorrer em qualquer faixa etária. A distribuição da doença entre os sexos aparenta ser igual. (Locatelli et al, 1995; Hasle et al, 1999)

Pode ocorrer de novo sem uma aparente causa subjacente (SMD primária). SMD secundária pode se desenvolver após quimioterapia ou terapia de radiação, em associação com uma síndrome de falência medular hereditária ou falência medular adquirida. E a apresentação clínica, laboratorial e histológica divide sobreposição significativa com outras entidades herdadas e falha da medula óssea adquirida (BMF); dado que a maioria dos pacientes pediátricos com SMD apresenta a medula óssea hipocelular, o diagnóstico histopatológico é desafiador e geralmente requer estudos moleculares auxiliares. Adicionalmente, distúrbios BMF pode evoluir para SMD, complicando ainda mais o diagnóstico. Enquanto rápidos avanços têm sido feitos no campo das SMD nos adultos, a genética e fisiopatologia da SMD pediátrica ainda são pouco conhecidos. A descoberta recente de mutações da linha germinativa em GATA2 ocasionando SMD sugere que alguns pacientes pediátricos e adultos jovens com SMD têm uma predisposição genética. No entanto, as bases moleculares continuam mal compreendidas na maioria dos casos. O transplante de células-tronco hematopoiéticas (TCTH) é a única opção de tratamento curativo. O momento ideal para o transplante muitas vezes não é simples; pacientes com baixo grau tem curso mais indolente da doença e enquanto outros mostram rápida progressão para SMD avançada. Assim, a classificação da SMD pediátrica tem evoluído ao longo dos anos e é diferente da terminologia atualmente utilizada nos adultos.

A classificação da OMS, publicada em 2008 (Baumann et al, 2008):

- Síndromes mieloproliferativas/mielodisplásicas: leucemia mielomonocítica juvenil (LMMJ), leucemia mielomonocítica crônica (LMMC) e LMC com BCR-ABL negativo;
- Síndrome mieloproliferativa transitória do paciente com Down; síndrome de Down com leucemia mieloide;
- SMD: citopenia refratária (< 2% de blastos no sangue periférico e < 5% de blastos medula óssea), anemia refratária com excesso de blastos (presença de 2-19% de blastos no sangue periférico ou de 5-19% de blastos na medula óssea) e anemia refratária com excesso de blastos em transformação (presença de ≥ 20-29% de blastos no sangue periférico ou na medula óssea).

Anormalidades no cariótipo podem ser encontradas em cerca de 55% das crianças com SMD avançada. A monossomia do 7 é a alteração citogenética mais comum na criança com mielodisplasia, podendo ocorrer em aproximadamente 30% dos casos. (Gohring et al, Blood, 2010; Luna-Fineman et al, Blood, 1999). Trissomia do 8 e do 21 vêm em seguida. Cariótipo

complexo é caracterizado pela presença de  $\geq 3$  alterações cromossômicas, incluindo pelo menos uma aberração estrutural, e é o fator prognóstico independente de pior evolução mais importante. (Gohring et al Blood, 2010)

#### Citopenia refratária (CR)

CR é o subtipo mais comum de SMD na população pediátrica sendo cerca de 50% dos casos. A maioria dos pacientes apresenta uma medula hipocelular. A presença de um citogenética clonal pode confirmar o diagnóstico; no entanto, 61-67% dos pacientes tem citogenética normais. Uma das desvantagens da classificação da OMS, é que a entidade provisória de CR inclui uma vasta gama de fenótipos, variando de hipo a hiper celular, com diaplasi em linhagem única ou displasia de multilinhagens. Ao contrário do adulto, as implicações de multilinhagens em comparação com displasia em linhagem única são incertas na infância.

Portanto, a recomendação foi feita para todo grupo de SMD pediátrica sem excesso de blastos na categoria CR, independentemente do grau de displasia e celularidade.

Estudos recentes sugerem que pacientes com displasia de multilinhagens têm maior incidência da progressão da doença.

#### SMD avançadas

A classificação da SMD avançada na pediatria baseia-se na morfologia e contagem de blastos na medula óssea. A classificação da OMS divide MDS pediátricos avançados em duas categorias: (1) RAEB-1 (5-10% de blastos) ou RAEB-2 (11-19% de blastos) e (2) RAEB-T (20-29% de blastos). O ponto de corte de blastos para o diagnóstico de LMA foi historicamente fixada em 30% e tinha sido reduzido para 20% e para pediatria e adultos com LMA de novo. Na ausência de dados de correlação, o ponto de corte para os blastos para definição de LMA é arbitrária e, na realidade, a transição de SMD para LMA é provavelmente um continuum. No entanto, a diferente terminologia na classificação pediátrica e adulto têm introduzido confusão. Estes esquemas de classificação não são universalmente aplicados na literatura de SMD pediátrica o que complica mais a interpretação dos resultados clínicos.

#### SMD secundárias

SMD secundária na pediatria pode resultar de um número de condições herdadas ou adquiridas. Os mecanismos moleculares subjacentes a esses dois grupos são distintos, e por conseguinte, é importante segregá-las em estudos clínicos. Outras síndromes de predisposição genética tais como trissomia 8 e GATA2 têm sido descritos. SMD relacionada com terapia após quimioterapia ou radioterapia causa danos ao DNA e mais frequentemente envolve mudanças nos cromossomos 7, 5 e 11q23, que são observadas em mais de 90% dos casos. SMD relacionadas com terapia muitas vezes apresenta como doença mais avançada e agressiva.

SMD após imunossupressão para anemia aplásica tem tradicionalmente sido considerada como uma causa adquirida de SMD secundária.

#### Citogenética e estudos moleculares

Cariótipo de rotina e hibridação in situ fluorescente (FISH) para 7, 7q-, 5q, 8, 20q- e MLL (11q23) devem ser realizados em todos os pacientes com suspeita SMD.

Uma síndrome de falência medular subjacente, especialmente anemia de Fanconi, disceratose congênita ou síndrome de Shwachman-Diamond, deve ser excluída por teste molecular. Esses diagnósticos podem ter apresentações enigmáticas e sua presença terá impacto no manejo clínico. Mutações germinativas em heterozigotos GATA2 pode ocorrer em pacientes com SMD esporádica e familiar, portanto, deve ser avaliada em pacientes com SMD. SMD na infância e outras desordens de falência medular, pode apresentar-se com imunodeficiência. Portanto, a análise de subconjuntos de linfócitos (B e subconjuntos de células T) deve ser considerada.

#### As opções de tratamento em SMD pediátrica

TCTH continua a ser a única terapia curativa para SMD na infância. A tipagem de HLA deve ser realizada para acelerar a busca por um doador aparentado combinado (MRD) ou doador não aparentado (URD). A avaliação de qualquer MRD deve incluir uma leucometria com diferencial, mielograma e biópsia de medula óssea, e estudos citogenéticos e FISH para descartar SMD familiar. Para pacientes com a mutação GATA2 ou pacientes com SMD secundária a uma IBMFS, mutações GATA2 e IBMFS deve ser excluída por teste molecular em qualquer possível MRD.

A literatura sobre os resultados para o transplante é esparsa e inclui pequenos estudos retrospectivos com uma ampla terapia pré-transplante, diversos diagnósticos relacionados, variando regimes de condicionamento, fontes celulares e profilaxia do enxerto versus hospedeiro. A maioria dos estudos utilizou um regime mieloablativo, embora mais recentemente uma abordagem de um regime de intensidade reduzida tem sido empregada com sucesso nos pacientes de baixo risco, na tentativa de reduzir a toxicidade e mortalidade relacionada ao tratamento.

Vários estudos indicam que o transplante de pacientes com CR antes da progressão da doença está associado com melhores resultados, apoiando um encaminhamento para TCTH logo após o diagnóstico.

O uso de pré-transplante quimioterapia em SMD permanece controverso. Historicamente, os pacientes pediátricos com SMD doença avançada (RAEB, RAEB-T) foram tratados com quimioterapia de indução para LMA. No entanto, dados recentes sugerem que a quimioterapia intensiva antes de o transplante não melhora os resultados ou incidência de recaídas na maioria dos pacientes com SMD avançadas, com exceção da progressão da doença para LMA (> 30% de blastos). Portanto, TCTH deve ser considerada na maioria dos pacientes com RAEB, particularmente se um doador está prontamente disponível. Quimioterapia de indução deve ser recomendado de modo uniforme para pacientes com SMD com progressão para LMA e talvez RAEB-T.

Embora o uso de agentes de hipometilação demonstrou melhorar a sobrevida global (OS) em adultos com SMD de alto risco, estes agentes têm algumas limitações desde que a resposta pode levar vários meses e está associada com um risco de neutropenia febril. Embora casos isolados, particularmente no contexto dos cuidados paliativos, têm demonstrado uma possível

resposta, a sua utilização não foi avaliada sistematicamente em crianças e deve ser limitada a ensaios clínicos e uso compassivo.

### Conclusões

SMD na infância é um grupo raro e heterogêneo de distúrbio clonal de células-tronco hematopoiéticas que permanecem com diagnóstico difícil. Enquanto a evidência emergente sugere que um subjacente predisposição genética pode ser a causa para SMD na pediatria, as bases moleculares permanecem obscuras.

É diagnosticado usando o sistema de classificação da OMS 2008 . Dentro deste esquema de classificação, CR permanece uma entidade provisória e suas implicações clínicas são incertas.

Diagnóstico de SMD muitas vezes exige análise por uma equipe de hematologistas pediátricos experientes e hematopatologistas, em conjunto com múltiplos estudos moleculares.

Com o rápido avanço das tecnologias, esperamos diagnosticar e caracterizar esses transtornos de forma mais eficaz no futuro.

### **Regime de condicionamento proposto para citopenia refratária (Strahm, 2007 e Inagaki, 2015):**

Aparentado e não aparentado (Strahm, 2007 – regime de intensidade reduzida): fludarabina (40mg/m<sup>2</sup> D-5 a -2), tiotepa (5mg/kg/dia D-8 a -6) e ATG de coelho da Fresenius (60mg/kg – a dose variou de 20 a 60mg/kg). Profilaxia de DECH com ciclosporina; associar MTX nos não aparentados

Aparentado e não aparentado (Inagaki, 2015 – regime de intensidade reduzida):

- Medula óssea hipocelular e sem monossomia do 7 ou cariótipo complexo: baixa dose de TBI (300 cGy) e ciclofosfamida (200mg/kg) + ATG de coelho ou fludarabina. Profilaxia DECH: ciclosporina (aparentado); tacrolimus e MTX (não aparentado); tacrolimus, MTX e MMF (cordão)

- Medula óssea normocelular: baixa dose de TBI (300 ou 400cGy), fludarabina 125mg/m<sup>2</sup>/dose total e melfalano 140mg/m<sup>2</sup>/dose total. Profilaxia DECH: ciclosporina (aparentado); tacrolimus e MTX (não aparentado); tacrolimus, MTX e MMF (cordão)

Haplo: não existe na literatura uma recomendação de regime de condicionamento específico para pacientes pediátricos com SMD. É necessário discutir cada caso separadamente, caso esta seja uma opção terapêutica.

### **Regime de condicionamento proposto para AREB/AREBt (Strahm, Leukemia, 2011):**

Aparentado: bussulfano, ciclofosfamida e melfalano. Profilaxia DECH: ciclosporina

Não aparentados: bussulfano, ciclofosfamida e melfalano. Profilaxia DECH: ciclosporina + MTX, ATG ou campath.

Haplo: não existe na literatura uma recomendação de regime de condicionamento específico para pacientes pediátricos com SMD. É necessário discutir cada caso separadamente, caso esta seja uma opção terapêutica.

**Tabela: Indicações de transplante de células-tronco hematopoiéticas (TCTH) em síndromes mielodisplásicas**

Síndromes mieloproliferativas							
Citopenias refratárias	Aparentado compatível	Não aparentado compatível	Não aparentado com mismatch	Cordão	Haplo	Referências	Comentários
	Standard GR: B NE: 2B	Standard GR: B NE: 2B	Standard GR: B NE: 2B	Standard GR: B NE: 2B	Clinical option GR: B NE: 2C	Inagaki et al, 2015; Nieymeyer et al 2011; Madureira et al, 2011; Gohring et al, 2010; Kurtzberg et al, 2009; Strahm et al, 2007; Locatelli et al, 2005 Yusuf et al, 2004	Nas citopenias refratárias pode ser utilizado tratamento imunossupressor segundo protocolo clínico específico, incluindo sempre boa quelação de ferro.  Os transplantes aparentados ou não aparentados são indicados para crianças com: monossomia 7,  cariótipo complexo, neutropenia <1000/mm <sup>3</sup> e necessidade transfusional.

<p>AREB e AREBt</p>	<p>Standard GR: A NE: 2A</p>	<p>Standard GR: A NE: 2A</p>	<p>Standard GR: A NE: 2A</p>	<p>Standard GR: A NE: 2A</p>	<p>Clinical option GR: B NE: 2C</p>	<p>Kikuchi et al, 2012; Strahm et al, 2011; Madureira et al 2011; Woodard et al, 2011; Kurtzberg et al, 2009; Locatelli et al, 2005; Yusuf et al, 2004;</p>	<p>Considerando-se que as crianças portadoras de SMD têm alta mortalidade associada à doença devido aos efeitos da citopenia ou da evolução clonal para LMA e ainda resposta insatisfatória ao tratamento quimioterápico convencional, o transplante de medula óssea alogênico está indicado.</p> <p>O TMO é o único tratamento curativo para a SMD.</p> <p>A presença de monossomia do 7 implica em pior prognóstico e estes pacientes devem ser submetidos a TMO alogênico na fase mais precoce da doença.</p>
<p>Anemia refratária com sideroblastos em anel e presença de vacuolização celular</p>	<p>Não recomendado</p>					<p>Investigar mitocondriopatia (síndrome de Pearson).</p> <p>Sem indicação de TMO por não modificar a história natural da doença.</p>	

## Referências bibliográficas

1. Hasle H (2007) Myelodysplastic and myeloproliferative disorders in children. *Curr Opin Pediatr* 19:1–8. doi:10.1097/MOP.0b013e3280128ce8
2. Hasle H, Arico M, Basso G, Biondi A, Cantu Rajnoldi A, Creutzig U, Fenu S, Fonatsch C, Haas OA, Harbott J et al (1999) 138 *J Hematopathol* (2015) 8:127–141 Myelodysplastic syndrome, juvenile myelomonocytic leukemia, and acute myeloid leukemia associated with complete or partial monosomy 7. European Working Group on MDS in Childhood (EWOG-MDS). *Leukemia* 13:376–385
3. Hofmann I, Krasker J, Campagna D, Kierstead D, Schmitz-Abe K, Markianos K, Lee M, Sieff C, Williams DA, Fleming MD (2013) GATA2 mutations in pediatric myelodysplastic syndrome and bone marrow failure disorders. *Pediatr Blood Cancer* 60:S2
4. Johnson KD, Hsu AP, Ryu MJ, Wang J, Gao X, Boyer ME, Liu Y, Lee Y, Calvo KR, Keles S et al (2012) Cis-element mutated in GATA2-dependent immunodeficiency governs hematopoiesis and vascular integrity. *J Clin Invest* 122:3692–3704. doi:10.1172/JCI61623
5. Niemeyer CM, Kratz CP, Hasle H (2005) Pediatric myelodysplastic syndromes. *Curr Treat Options Oncol* 6:209–214
6. Ogata K, Della Porta MG, Malcovati L, Picone C, Yokose N, Matsuda A, Yamashita T, Tamura H, Tsukada J, Dan K (2009) Diagnostic utility of flow cytometry in low-grade myelodysplastic syndromes: a prospective validation study. *Haematologica* 94: 1066–1074. doi:10.3324/haematol.2009.008532
7. Tsurusawa M, Manabe A, Hayashi Y, Akiyama Y, Kigasawa H, Inada H, Noguchi Y, Sawai N, Kobayashi R, Nagatoshi Y et al (2005) Therapy-related myelodysplastic syndrome in childhood: a retrospective study of 36 patients in Japan. *Leuk Res* 29:625–632. doi:10.1016/j.leukres.2004.11.018
8. Yoshida K, Sanada M, Shiraishi Y, Nowak D, Nagata Y, Yamamoto R, Sato Y, Sato-Otsubo A, Kon A, Nagasaki M et al Frequent pathway mutations of splicing machinery i
9. Silva AG, et al Array-CGH an adjuvant tool in cytogenetic diagnosis of pediatric MSD and JMML. *Med. Oncol* 2013.
10. Yang W, Zhang P, Hama A, Ito M, Kojima S, Zhu X (2012) Diagnosis of acquired bone marrow failure syndrome during childhood using the 2008 World Health Organization classification system. *Int J Hematol* 96:34–38. doi:10.1007/s12185-012-1092-z
11. Wong TE, Calicchio ML, Fleming MD, Shimamura A, Harris MH (2010) SBDS protein expression patterns in the bone marrow. *Pediatr Blood Cancer* 55:546–549. doi:10.1002/psc.22573

12. Woodard P, Carpenter PA, Davies SM, Gross TG, He W, Zhang MJ, Horn BN, Margolis DA, Perentesis JP, Sanders JE et al Unrelated donor bone marrow transplantation for myelodysplastic syndrome in children. *Biol Blood Marrow Transplant* 17: 723–728 Doi: 10.1016/j.bbmt.2010.08.016
13. Spinner MA, Sanchez LA, Hsu AP, Shaw PA, Zerbe CS, Calvo KR, Arthur DC, Gu W, Gould CM, Brewer CC et al GATA2 deficiency: a protean disorder of hematopoiesis, lymphatics, and immunity. *Blood* 123: 809–821 Doi: 10.1182/blood-2013-07-515528
14. Strahm B, Locatelli F, Bader P, Ehlert K, Kremens B, Zintl F, Fuhrer M, Stachel D, Sykora KW, Sedlacek P et al (2007) Reduced intensity conditioning in unrelated donor transplantation for refractory cytopenia in childhood. *Bone Marrow Transplant* 40:329–333. doi: 10.1038/sj.bmt.1705730
15. Pasquet M, Bellanne-Chantelot C, Tavitian S, Prade N, Beaupain B, Larochelle O, Petit A, Rohrlich P, Ferrand C, Van Den Neste E et al (2013) High frequency of GATA2 mutations in patients with mild chronic neutropenia evolving to MonoMac syndrome, myelodysplasia, and acute myeloid leukemia. *Blood* 121:822– 829. doi:10.1182/blood-2012-08-447367
16. Passmore SJ, Chessells JM, Kempinski H, Hann IM, Brownbill PA, Stiller CA (2003) Paediatric myelodysplastic syndromes and juvenile myelomonocytic leukaemia in the UK: a population-based study of incidence and survival. *Br J Haematol* 121:758–767
17. Inagaki J, Fukano R, Kurauchi K, Noguchi M, Tanioka S, Okamura J. Hematopoietic stem cell transplantation in children with refractory cytopenia of childhood: single-center experience using high-dose cytarabine containing myeloablative and aplastic anemia oriented reduced intensity conditioning regimens. *Biol Blood Marrow Transplant* 21 (2015): 559-574
18. Strahm B, Nollke P, Zecca M, Korthof ET, Bierings M, Furlan I, Sedlacek P, Chybicka A, Schmutz M, Bordon V, Peters C, O'Marcaigh A, de Heredia CD, Bergstraesser E, Møllerloose BD, van den Heuvel-Eibrink MM, Stary J, Trebo M, Wojcik D, Niemeyer CM, Locatelli F. Hematopoietic stem cell transplantation for advanced MDS in children: results of the EWOG-MDS in children: results of the EWOG-MDS98 study. *Leukemia*, 2011; 25, 455-462
19. Madureira AB, Eapen M, Locatelli F, Teira P, Zhang MJ, Davies SM, Picardi A, Woolfrey A, Chan KW, Socie G, Vora A, Bertrand Y, Sales-Bonfim CM, Gluckman E, Niemeyer C, Rocha V. Analysis of risk factors influencing outcome in children with myelodysplastic syndrome after unrelated cord blood transplantation. *Leukemia*, 2011; 25:449-454
20. Baumann I, Niemeyer CM, Bennett JM, Shannon K. Childhood myelodysplastic syndrome. In: Swerdlow S, Campo E, Harris NL, etd: International Agency for Research on Cancer. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissue. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2008;104-107
21. Gohring G, Michalova K, Beverloo HB, et al. Complex karyotype newly defined: the strongest prognostic factor in advanced childhood myelodysplastic syndrome. *Blood*, 2010; 116:3766-3769

22. Yusuf U, Frangoul HA, Gooley TA, Woolfrey AE, Carpenter PA, Andrews RG, Deeg HJ, Appelbaum FR, Anasetti C, Storb R, Sanders JE. Allogeneic bone marrow transplantation in children with myelodysplastic syndrome or juvenile myelomonocytic leukemia: the Seattle experience. *Bone Marrow Transplantation*, 2004, (33) 805-814
23. Luna-Fineman S, Shannon KM, Atwater SK et al. Myelodysplastic and myeloproliferative disorders of childhood: a study of 167 patients. *Blood* 1999; 93: 459-466
24. Kikuchi A, Hasegawa D, Ohtsuka Y, Kazuko H, Kojima S, Okamura J, Nakahata T, Manabe A. Outcome of children with refractory anaemia with excess of blast (RAEB) and RAEB in transformation (RAEB-T) in the Japanese MDS99 study. *British Journal of Haematology*, 2012, 158, 657-661
25. Parikh S, Mendizabal A, Martin PL, Prasad VK, Szaboks P, Driscoll TA, Kurtzberg J. Unrelated donor umbilical cord blood transplantation in pediatric myelodysplastic syndrome: A single center experience. *Biol Blood Marrow Transplant*, 15: 948-955, 2009