

Síndromes Mielodisplásicas (SMD)

Dr. Fernando Barroso Duarte (HUWC/UFC/HEMOCE)

Dr. Jacques Kaufman (HUWC/UFC/HEMOCE)

Resumo

A Síndrome Mielodisplásica (SMD) é uma desordem clonal que se caracteriza por citopenias, displasia em uma ou mais linhagens celulares, hematopoese ineficaz e dependendo do seu subtipo, pode ter a presença de blastos, estando associada a alterações genéticas com frequência. Utilizamos a classificação da OMS 2008 associada, mais frequentemente, a estratificação de risco através do R-IPSS, que se divide em cinco grupos prognósticos. Apesar de ter sido revisada em 2012 ainda não abrange completamente a complexidade da evolução clínica da SMD. O transplante de células-tronco hematopoiéticas (TCTH) é a única opção curativa disponível, devendo ser inicialmente considerado o TCTH alogênico mieloablativo para pacientes com idade inferior a 60 anos, de alto risco, que possuam um doador aparentado HLA idêntico. Nos pacientes sem doador HLA idêntico, devemos buscar doador não aparentado. Nos pacientes idosos, com idade superior a 60 anos, o TCTH alogênico com condicionamento de intensidade reduzida (CIR) torna-se uma alternativa, pois os estudos demonstram que a idade isoladamente não deve ser considerada uma contraindicação. A utilização da azacitidina no pré e pós-TCTH tem sido efetiva tanto na espera da busca por doador como contribuindo com sua ação imunomoduladora na manutenção da quimera.

Introdução

A Síndrome Mielodisplásica (SMD) é uma desordem clonal que se caracteriza por citopenias, displasia em uma ou mais linhagens celulares, hematopoese ineficaz e dependendo do seu subtipo, pode ter presença de blastos, estando associada a alterações genéticas com frequência. Em aproximadamente 30% dos casos pode evoluir para leucemia mieloide aguda. Em termos de patogênese^{1, 2, 3}, devemos citar a perda da capacidade de diferenciação celular e vantagens na proliferação de células imaturas através de inúmeros mecanismos que envolvem, por exemplo, a hipermetilação do DNA, a desacetilação de histonas, alteração da angiogênese e o comprometimento da adesão celular e do sistema imune.

Entre os possíveis fatores de risco para a ocorrência de SMD está o uso de agentes genotóxicos tais como: benzeno, agrotóxicos e solventes. Também são relevantes o tabagismo, história familiar de neoplasias hematológicas e desordens hereditárias (Anemia de Fanconi, Disqueratose congênita e Síndrome de Blackfan-Diamond).

Do ponto de vista epidemiológico, trata-se de patologia de idosos, com idade média de diagnóstico de 70 anos, sendo menos frequente na infância e nos adultos jovens.

O diagnóstico diferencial deve ser feito com as falências medulares, síndromes mieloproliferativas agudas e crônicas, citopenia refratária de significado indeterminado^{4, 5, 6, 7, 8, 9}, doenças virais e uso de drogas mielossupressoras.

Classificação e Estratificação Prognóstica:

O detalhamento na classificação é muito importante, pois é determinante na definição da conduta inicial e no prognóstico da doença. Atualmente, utilizamos a classificação da OMS 2008^{10, 11, 12, 13, 14}.

A estratificação de risco na SMD pode ser realizada através de diferentes scores, tais como, o IPSS, o WPSS, o MD Anderson Score e através do R-IPSS^{15, 16, 17}. Este último é o mais utilizado e se divide em cinco grupos prognósticos (Muito Bom, Bom, Intermediário, Ruim e Muito Ruim), no qual a citogenética é determinante para classificação. Apesar de ter sido revisado e ser mais refinado nas alterações citogenéticas, ainda assim, não abrange totalmente a complexidade da estratificação desta patologia, pois não considera a fibrose medular e a presença de mutações prognósticas, dentre as mais relevantes temos TP53, RUNX1, ASXL1, EZH2, ETV6, TET2 e DNMT3^{18, 19, 20, 21}. Sabemos que, muitas vezes, pacientes classificados como baixo risco, tem uma evolução ruim, em função da elevada necessidade transfusional²² que, se não resolvida, pode levá-lo a êxito letal.

Tratamento:

A base racional do tratamento está pautada na estratificação de risco do paciente em baixo risco (BR) ou alto risco (AR).

Nos pacientes classificados como de baixo risco no IPSS e no R-IPSS, que não são dependentes de transfusão, a conduta deve ser conservadora. O tratamento clínico, caso necessário, é a melhor opção, tendo como base o uso de eritropoetina e quelantes de ferro oral caso haja ferritina > 1000 ng/mL ou mais de 20 transfusões.

Indicação de TCTH alogênico em SMD:

O TCTH alogênico ainda é o único procedimento curativo, porém algumas questões se impõem diante desta afirmativa: quem e quando. Uma vez que a maioria desses pacientes são idosos e com comorbidades, muitos são inelegíveis para o TCTH. Podemos utilizar o índice de comorbidades HCT-CI^{23, 24, 25} e a estratificação prognóstica para poder auxiliar nessa difícil decisão. Cutler CS. et al através da análise de Markov determinou que devem ser considerados elegíveis ao TCTH alogênico precocemente os pacientes classificados como alto risco, se utilizado o IPSS como instrumento prognóstico²⁵.

Além de que alguns pacientes classificados como BR pelo IPSS ao se utilizar o R-IPSS foram reclassificados como alto risco, a presença de outros fatores de mau prognóstico, tais como fibrose medular, positividade do CD34 na imunohistoquímica ou presença de mutações de mau prognóstico, podem ser consideradas no momento da decisão clínica para a implementação de uma terapêutica mais agressiva como o uso de agentes hipometilantes e o TCTH alogênico.

O TCTH alogênico mieloablativo deve ser considerado para pacientes com idade inferior a 60 anos que possuam um doador aparentado HLA idêntico. Nos pacientes idosos, com idade superior a 60 anos, o TCTH alogênico com condicionamento de intensidade reduzida (CIR) torna-se uma alternativa, pois os estudos demonstram que a idade isoladamente não deve ser considerada uma contraindicação. Com a possibilidade do CIR e a incapacidade de cura com quimioterápicos a despeito do aumento de sobrevida²⁶, cada vez mais, nos deparamos com o dilema da indicação do TCTH alogênico em idosos.

Nos pacientes de AR, a terapia hipometilante deve ser considerada na primeira abordagem, sendo a azacitidina a droga de escolha com nível de evidência 1A segundo o Guidelines NCCN versão 1.2016. Esta droga pode ser utilizada no pré-TCTH enquanto se busca um doador compatível.

Nos pacientes com indicação incontestável de TCTH alogênico e ausência de um doador aparentado, devemos iniciar a busca por doadores não aparentados. Conforme dados retrospectivos do CIBMTR^{27, 28}, corroborados pelos dados do EBMT²⁹, este procedimento não deve ser desconsiderado, visto a análise de sobrevida em 4 anos semelhante aos dos pacientes submetidos ao TCTH com doador aparentado.

A possibilidade de utilização de células do cordão umbilical deve ser considerada principalmente em pacientes pediátricos. Além da recidiva de doença, o elevado índice de falha de enxertia deve ser ponderado, sendo mais recentemente proposto uma monitorização precoce do quimerismo como forma de melhor acompanhamento desta complicação³⁰.

Estratégias Pós TCTH alogênico:

A recaída da SMD pós TCTH alogênico é uma preocupação, principalmente, nos pacientes submetidos ao TCTH com CIR. Tem sido associada a uma sobrevida diminuída em 2 anos, tendo como fatores prognósticos a presença de DECH aguda e a recaída nos primeiros 6 meses pós TCTH. A infusão de linfócitos do doador e um segundo TCTH alogênico são opções neste contexto, quando possíveis³¹.

A azacitidina passou a ter importante papel no pós-TCTH³² por sua ação imunomoduladora e pela capacidade de elevar os Linfócitos T-reg³³, com o intuito de manter a remissão. Alguns trabalhos³² propõem que quando houver

indício de perda de quimerismo, a azacitidina possa ser iniciada de forma precoce sendo capaz de evitar a recaída de doença. O uso da azacitidina pós-TCTH pode ser uma alternativa para aumentar a ação do enxerto versus leucemia, sem aumentar a DECH

Conclusão

O curso crônico de alguns pacientes com SMD e a mortalidade relacionada ao transplante (TRM) levam à relutância em oferecer tal procedimento mais precocemente, porém este retardo pode comprometer as chances de sucesso. Devemos nos cercar de critérios para esta decisão, lembrando a utilização do índice de comorbidade específico para o TCTH e a estratificação de risco. A possibilidade da utilização de condicionamento de intensidade reduzida diminuiu a TRM, permitindo que se possa vislumbrar este procedimento para pacientes antes considerados inelegíveis. O IPSS e o R-IPSS são parâmetros úteis para guiar a decisão clínica para se decidir o TCTH alogênico, principalmente em pacientes com doador HLA compatível. Segundo dados do NCCN, nos pacientes de AR a sobrevida é melhor se o transplante for precocemente realizado.

Já nos classificados como BR devemos nos cercar do maior refinamento prognóstico possível para tomar essa decisão. A valorização das mutações, especialmente p53, TET2, DNMT3, ASXL1 têm sido cada vez mais relevante como fator prognóstico para tratamento, indicação de transplante e por vezes seguimento de doença residual mínima. A mutação do p53 especificamente confere fator prognóstico independente, associa-se a cariótipo complexo e quando presente conjuntamente com a deleção do 5q, tem sido relacionada à perda de resposta a lenalidomida e confere mau prognóstico mesmo com o transplante.

Com o conhecimento que temos hoje, o TCTH alogênico para SMD é uma opção, podendo ser realizado em pacientes idosos, com níveis aceitáveis de mortalidade e morbidade relacionada ao transplante. A decisão de quando realizar o TCTH deve ser baseada nas comorbidades do paciente e nos fatores preditivos da doença, sempre avaliando risco benefício entre o transplante e as outras opções de tratamento.

Referências

1. HELLSTRÖM-LINDBERG, Eva et al. Achievements in understanding and treatment of myelodysplastic syndromes. **ASH Education Program Book**, v. 2000, n. 1, p. 110-132, 2000.
2. HOFMANN, Wolf-K.; KOEFFLER, H. Phillip. Myelodysplastic syndrome. **Annu. Rev. Med.**, v. 56, p. 1-16, 2005.

3. LIST, Alan F. et al. Myelodysplastic syndromes. **ASH Education Program Book**, v. 2004, n. 1, p. 297-317, 2004.
4. WIMAZAL, Friedrich et al. Idiopathic cytopenia of undetermined significance (ICUS) versus low risk MDS: the diagnostic interface. **Leukemia research**, v. 31, n. 11, p. 1461-1468, 2007.
5. DOS SANTOS, Talyta Ellen de Jesus; GONÇALVES, Romélia Pinheiro; DUARTE, Fernando Barroso. Myelodysplastic syndrome versus idiopathic cytopenia of undetermined significance: the role of morphology in distinguishing between these entities. **Rev Bras Hematol Hemoter**, v. 35, n. 6, p. 438-9, 2013.
6. SANTOS, T. et al. P-091 The prevalence of ICUS in patients referred to a unity of hematology: The value of morphology in these cases. **Leukemia Research**, n. 37, p. S62-S63, 2013.
7. DUARTE, F. B. et al. 373 A proposal of complementary classification in low risk myelodysplastic syndromes. **Leukemia Research**, v. 35, p. S148-S149, 2011.
8. DUARTE, Fernando Barroso et al. 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. 196-201, 2014.
9. DUARTE, F. et al. 214 ANALYSIS OF PROTEIN EXPRESSION AND CHANGES IN GENE P53 IN CELLS AND HEMATOPOIETIC MESENCHYMAL BONE MARROW IN PATIENTS WITH LOW RISK MYELODYSPLASTIC SYNDROME. **Leukemia Research**, n. 39, p. S107-S108, 2015.
10. BENNETT, John M. et al. Proposals for the classification of the myelodysplastic syndromes. **British journal of haematology**, v. 51, n. 2, p. 189-199, 1982.
11. HARRIS, Nancy Lee et al. World Health Organization classification of neoplastic diseases of the hematopoietic and lymphoid tissues: report of the Clinical Advisory Committee meeting—Airlie House, Virginia, November 1997. **Journal of clinical oncology**, v. 17, n. 12, p. 3835-3849, 1999.
12. VARDIMAN, J. W. et al. Prerequisites for the diagnosis of myeloid neoplasms by the WHO classification. **Blood**, v. 100, p. 2292-2302, 2002.
13. VARDIMAN, James W. et al. The 2008 revision of the World Health Organization (WHO) classification of myeloid neoplasms and acute leukemia: rationale and important changes. **Blood**, v. 114, n. 5, p. 937-951, 2009.
14. BRUNNING, R et al. Myelodysplastic Syndromes, chap 5, in SWERDLOW, S et al. **World Health Organization Classification of Tumors of Haematopoietic and Lymphoid Tissue**, 4 ed. IARC Press, p 88-103, 2008.
15. GREENBERG, Peter et al. International scoring system for evaluating prognosis in myelodysplastic syndromes. **Blood**, v. 89, n. 6, p. 2079-2088, 1997.
16. GREENBERG, Peter L. et al. Revised international prognostic scoring system for myelodysplastic syndromes. **Blood**, v. 120, n. 12, p. 2454-2465, 2012.

17. SCHANZ, Julie et al. New comprehensive cytogenetic scoring system for primary myelodysplastic syndromes (MDS) and oligoblastic acute myeloid leukemia after MDS derived from an international database merge. **Journal of Clinical Oncology**, p. JCO. 2011.35. 6394, 2012.
18. GERDS, Aaron T.; WALTER, Matthew J.; SCOTT, Bart L. Emerging Importance of Mutational Analysis in Myelodysplastic Syndrome and Acute Myelogenous Leukemia. **Biology of blood and marrow transplantation: journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation**, v. 19, n. 10, p. S33, 2013.
19. WALTER, Matthew J. et al. Clonal architecture of secondary acute myeloid leukemia. **New England Journal of Medicine**, v. 366, n. 12, p. 1090-1098, 2012.
20. BEJAR, Rafael et al. Clinical effect of point mutations in myelodysplastic syndromes. **New England Journal of Medicine**, v. 364, n. 26, p. 2496-2506, 2011.
21. PAPAEMMANUIL, Elli et al. Clinical and biological implications of driver mutations in myelodysplastic syndromes. **Blood**, v. 122, n. 22, p. 3616-3627, 2013.
22. KOMROKJI, Rami S. et al. Validation of the MD Anderson Prognostic Risk Model for patients with myelodysplastic syndrome. **Cancer**, v. 118, n. 10, p. 2659-2664, 2012.
23. LIM, ZIYI et al. Allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation for patients 50 years or older with myelodysplastic syndromes or secondary acute myeloid leukemia. **Journal of Clinical Oncology**, v. 28, n. 3, p. 405-411, 2010.
24. MCCLUNE, Brian L. et al. Effect of age on outcome of reduced-intensity hematopoietic cell transplantation for older patients with acute myeloid leukemia in first complete remission or with myelodysplastic syndrome. **Journal of Clinical Oncology**, v. 28, n. 11, p. 1878-1887, 2010.
25. CUTLER, Corey S. et al. A decision analysis of allogeneic bone marrow transplantation for the myelodysplastic syndromes: delayed transplantation for low-risk myelodysplasia is associated with improved outcome. **Blood**, v. 104, n. 2, p. 579-585, 2004.
26. FENAUX, Pierre et al. Efficacy of azacitidine compared with that of conventional care regimens in the treatment of higher-risk myelodysplastic syndromes: a randomised, open-label, phase III study. **The lancet oncology**, v. 10, n. 3, p. 223-232, 2009.
27. PASQUINI, M. C.; ZHU, X. Current uses and outcomes of hematopoietic stem cell transplantation: 2014 CIBMTR Summary Slides.
28. ATALLAH, Ehab et al. Treatment of older patients with high-risk myelodysplastic syndromes (MDS): the emerging role of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (Allo HSCT). **Current hematologic malignancy reports**, v. 9, n. 1, p. 57-65, 2014.
29. EUROPEAN GROUP FOR BLOOD AND MARROW TRANSPLANTATION. Dose-reduced versus standard conditioning in mds/saml (ricmac). , 2015. Disponível em: <<http://https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01203228>>. Acesso em: 21 ago. 2015.

30. BEJANYAN, Nelli et al. Day 21 Chimerism Is a Critical Prognostic Factor for Graft Failure and Survival in Recipients of Myeloablative Conditioning and Umbilical Cord Blood (UCB) Transplantation. **Blood**, v. 124, n. 21, p. 3867-3867, 2014.
31. GUIÈZE, Romain et al. Management of myelodysplastic syndromes relapsing after allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation: a study by the SFGM-TC. **Biology of Blood and Marrow Transplantation**, 2015.
32. TESSOULIN, B. et al. Azacitidine salvage therapy for relapse of myeloid malignancies following allogeneic hematopoietic SCT. **Bone marrow transplantation**, v. 49, n. 4, p. 567-571, 2014.
33. GOODYEAR, Oliver C. et al. Azacitidine augments expansion of regulatory T cells after allogeneic stem cell transplantation in patients with acute myeloid leukemia (AML). **Blood**, v. 119, n. 14, p. 3361-3369, 2012.