

Síndrome Mielodisplásica

As síndromes mielodisplásicas, apresentam características heterogêneas não ser progressivas, e ter poucas consequências na saúde ou expectativa de vida de uma pessoa. Podem progredir para leucemia aguda, e ter um profundo efeito na saúde e na expectativa de vida.

Nos anos 70, o espectro total dos cânceres mielóides não estava bem catalogado. No fim dos anos 70, o termo "síndrome mielodisplásica", abreviado como SMD, foi criado para englobar um subgrupo dessas neoplasias. A utilização do sufixo "displasia" é enganosa e imprecisa para o uso médico, porque essas não são doenças displásicas; elas são doenças neoplásicas. Além disso, o subgrupo dos distúrbios incluído nessa categoria que resultam em anemia e às vezes em mudanças leves ou moderadas nas contagens de leucócitos ou plaquetas, pode ficar estável durante décadas sem consequências dramáticas à saúde. Aqueles casos que possuem citopenias graves ou blastos leucêmicos geralmente resultam em problemas sérios relacionados à anemia grave, e, às vezes, sangramento exagerado e infecções recorrentes. Cada grupo pode progredir para uma leucemia mielóide completa, mas isso ocorre mais frequentemente e mais cedo no tipo mais grave de síndrome mielodisplásica.

Características que geralmente são comuns entre essas doenças incluem:

- 1** - A propensão a mudanças na estrutura das células que são visíveis usando um microscópio. Essas mudanças de tamanho e formato nas hemácias, e alterações na aparência dos leucócitos e das plaquetas, que podem ser vistas pelo microscópio, ajudam no diagnóstico e são responsáveis pela aplicação do termo "mielodisplasia";
- 2** - Uma propensão a contagens baixas de hemácias, leucócitos e plaquetas é uma característica freqüente;
- 3** - Em um paralelo com a leucemia mielóide crônica e aguda, a incidência dos tipos progressivos e não-progressivos de síndrome mielodisplásica aumenta exponencialmente com a idade, e a maioria dos casos ocorrem após os 60 anos de idade.

Sangue e Medula Normais

O sangue é composto de plasma e células suspensas em plasma. O plasma é basicamente composto por água, na qual muitos compostos químicos estão dissolvidos. Esses compostos incluem proteínas, hormônios, minerais, vitaminas e anticorpos, incluindo aqueles que desenvolvemos a partir de imunizações. As células incluem hemácias, plaquetas, neutrófilos, monócitos, eosinófilos, basófilos e linfócitos.

As hemácias compõem metade do volume do sangue. Elas são repletas de hemoglobina, a proteína que capta oxigênio nos pulmões e o leva aos tecidos. As plaquetas são pequenas células (um décimo do tamanho das hemácias) que ajudam a parar o sangramento de um ferimento. Por exemplo, quando alguém se corta, as veias que transportam sangue são lesadas. As plaquetas aderem à superfície lesada de uma veia, unem-se e lacram o local do sangramento. A parede da veia cicatriza no local do coágulo e retorna a seu estado normal.

Os neutrófilos e monócitos são leucócitos. Eles são fagócitos (ou "células comedoras"), porque podem ingerir bactérias ou fungos e matá-los. Ao contrário das hemácias e plaquetas, os leucócitos saem do sangue e entram nos tecidos, onde podem ingerir bactérias ou fungos invasores e ajudar a curar uma infecção. Eosinófilos e basófilos são dois tipos adicionais de leucócitos que participam de reações alérgicas.

A maioria dos linfócitos, um outro tipo de leucócito, fica nos nódulos linfáticos, baço, e canais linfáticos, mas alguns entram no sangue. Existem

três tipos principais de linfócitos: células T, células B e células fagocitárias naturais (Natural Killer Cells - NK).

Medula óssea é o tecido esponjoso no qual o desenvolvimento de células sanguíneas acontece. Ela ocupa a cavidade central do osso. Todos os ossos possuem medula ativa no nascimento. Quando a pessoa chega à juventude, os ossos das mãos, pés, braços e pernas não possuem mais medula ativa. Os ossos das costas (vértebras), ossos do quadril e dos ombros, costelas, esterno e crânio contêm medula que cria células sanguíneas ativamente.

O processo de formação de células sanguíneas é chamado de hematopoese. Um pequeno grupo de células, as células-tronco, é responsável pela fabricação de todas as células sanguíneas na medula. As células-tronco acabam se transformando nas células sanguíneas específicas através de um processo de diferenciação (veja Figura 1a e 1b). Para que a hematopoese ocorra, há a necessidade de um parênquima de sustentação para as células-tronco e precursoras. Esse parênquima é constituído de capilares sinusóides, células reticulares, adipócitos, células do tecido conjuntivo frouxo, células histiocitárias, vasos arteriais e venosos, fibrilas nervosas e reticulares. Esse conjunto associado às citocinas, que são substâncias produzidas por células do estroma e que atuam na hematopoese, estimulando ou inibindo a proliferação e diferenciação celular, constituem o MICROAMBIENTE MEDULAR.

Quando há falência desse microambiente, das células-tronco ou das precursoras, ocorrem modificações na formação das células do sangue. Essas variações podem resultar em algumas hematopatias, dentre elas, as mielodisplasias.

Em resumo, as células sanguíneas são produzidas na medula, e quando as células estão completamente formadas e capazes de funcionar, elas saem da medula e entram no sangue. As hemácias e as plaquetas executam suas respectivas funções de entregar oxigênio e lacrar veias sanguíneas danificadas na circulação. Os neutrófilos, eosinófilos basófilos, monócitos e linfócitos, que coletivamente são leucócitos, entram nos tecidos dos pulmões, por exemplo, e podem combater infecções, como pneumonia, e executar suas outras funções.

Síndromes Mielodisplásicas (SMD)

As síndromes mielodisplásicas constituem um grupo de distúrbios sanguíneos clonais (mesmo patrimônio genético), caracterizados por:

1 - Pancitopenia (diminuição de todas as linhagens celulares) no sangue periférico (SP)

2. Medula Óssea (MO) tipicamente normocelular ou hipercelular 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, chamadas blastos leucêmicos.

A gravidade do distúrbio das células da medula varia e pode ser classificada de leve a muito grave. Sendo assim, a doença pode ser indolente ou crônica, e se manifestar como uma anemia leve; ela pode ter grande diminuição de hemácias, leucócitos e plaquetas e ser mais problemática; ou pode ter grande diminuição de células sanguíneas e ter blastos leucêmicos na medula, e ser ainda mais ameaçadora à saúde do paciente. Além disso, a doença pode progredir de tal forma que os blastos leucêmicos tomam conta da medula e a doença se transforma em leucemia mielóide aguda. A diminuição marcante na formação de células sanguíneas torna difícil para os pacientes prevenirem ou combaterem infecções, e os predispõe a sangramento exagerado (veja o livreto da Abrale sobre Leucemia Mielóide Aguda).

Incidência

Devido às inúmeras formas com que a SMD pode se manifestar, sua incidência anual no Brasil não é conhecida. A incidência nos Estados Unidos é de 10 mil a 20 mil casos por ano, o que equivale a aproximadamente 40 a 80 casos por milhão de habitantes, ou seja, 1 em cada 12 a 25 mil indivíduos é portador de SMD.

A manifestação cresce exponencialmente com a idade. Embora a doença possa surgir em crianças, e ser associada a determinadas anormalidades no cromossomo 5 ou 7, é mais freqüente a partir dos cinqüenta anos de idade. A doença afeta ambos os sexos, mas, como outras leucemias, é mais comum em homem que em mulheres.

Em 1982 o grupo cooperativo franco-americano-britânico (FAB) criou a denominação SMD e a classificou em 5 subgrupos atendendo:

1 - A porcentagem de blastos presentes no sangue periférico (SP) e na medula óssea (MO)

2 - Presença de sideroblastos em anel na MO

3 - O número de monócitos circulantes no SP.

Subgrupos de Doenças

Embora a síndrome mielodisplásica cubra um espectro de doenças mielóides neoplásicas, a maioria dos casos pode ser classificada em vários subgrupos, baseando-se nas contagens de células sanguíneas e na aparência delas sob o microscópio. Os dois subtipos principais são:

Citopenias crônicas e não-progressivas

Deficiências na contagem de células sanguíneas sem evidência de blastos leucêmicos formam cerca de um terço das doenças mielodisplásicas. A doença pode provocar principalmente deficiências: 1) de hemácias, 2) de hemácias e leucócitos, ou 3) de hemácias, leucócitos e plaquetas. Essas situações são chamadas de anemia refratária ou mais adequadamente citopenia refratária, uma vez que as contagens de leucócitos e plaquetas possam ser tão baixas quanto a de hemácias. Essas situações podem ser não-progressivas durante anos ou décadas. Se a deficiência na contagem de células sanguíneas for leve, a circunstância pode ter pouco efeito sobre a capacidade do paciente em conduzir suas atividades normais. Entre 10 e 15% dos pacientes desse subgrupo podem mais tarde desenvolver leucemia mielóide aguda. Sideroblastos anormais podem estar presentes nas hemácias em desenvolvimento na medula

Nesse caso, a doença é chamada de "anemia sideroblástica". "Sidero" é um prefixo que significa "ferro", do grego "sideros". Todas as hemácias normais contêm finas partículas de ferro que são incorporadas à hemoglobina, a proteína que transporta oxigênio e que dá às hemácias sua cor e capacidade funcional. No caso de sideroblastos anormais, grandes quantidades de ferro ficam presas nas hemácias em desenvolvimento em locais anormais. Tingindo células da medula para procurar ferro e examinando-as no microscópio pode-se identificar essas células ou sideroblastos anormais.

Citopenias progressivas e sintomáticas nas células sanguíneas

O segundo principal subgrupo de doenças mielodisplásicas revela indícios de blastos leucêmicos na medula. Essa descoberta é geralmente associada a baixas contagens de hemácias, leucócitos e plaquetas, e a outras mudanças na forma e na estrutura das células sanguíneas sob o microscópio, que são características dessas síndromes leucêmicas. Essa categoria de doenças tem sido chamada de "anemia refratária com excesso de blastos", "leucemia latente" e outras designações. Como a outra categoria da síndrome mielodisplásica, essa pode ter uma ampla gama de gravidade e uma diferença no nível de piora. Se a contagem de blastos leucêmicos fosse alta, a designação "anemia refratária com excesso de blastos" seria usada, mas a designação não é útil, e sua utilização foi desaconselhada. Tais pacientes são considerados como tendo leucemia mielóide aguda. Na verdade, essas

doenças são todas graduações de gravidade da leucemia AGUDA. A proporção de blastos leucêmicos na medula e o grau das anormalidades nas contagens de células sanguíneas estão correlacionados ao ritmo de progressão da doença.

Sinais e Sintomas

Na forma crônica ou não-progressiva da doença, o diagnóstico pode ser suspeito a partir da descoberta de anemia durante uma avaliação médica. Se a anemia for moderada ou grave, podem estar presentes fadiga exagerada, falta de fôlego durante esforço (como ao subir escadas), palidez ou fraqueza. Nessa forma da doença, anormalidades nos leucócitos e plaquetas, que podem estar presentes, geralmente são insuficientes para fornecer sinais ou sintomas. Na forma mais avançada e progressiva da doença, que é uma leucemia mielóide com baixa contagem de blastos, o paciente geralmente procura o médico por causa da perda da sensação de bem-estar, fadiga, fraqueza ou perda de apetite.

Ocasionalmente, o sangramento da pele, também chamado de púrpura, e o sangramento prolongado de cortes são resultado de contagens de plaquetas muito baixas. Podem ocorrer infecções na pele, em cavidades, no trato urinário ou em outros locais por causa da baixa contagem de leucócitos. Em geral, infecções recorrentes graves não são marcantes na época da manifestação da doença.

Causas e Fatores de Risco

As causas da MDS são parecidas com as causas da leucemia mielóide aguda. Na maioria dos casos a doença não possui nenhuma causa antecedente externa. O uso de determinadas drogas que danificam o DNA e que são usadas para tratar linfoma, mieloma e outros cânceres, como câncer no seio ou no ovário, aumenta o risco de desenvolver leucemia mielóide aguda ou doença mielodisplásica. A mesma seqüência de eventos pode seguir o uso de radiação terapêutica para o linfoma. Exposição ao benzeno acima de níveis limítrofe durante longos períodos de tempo, geralmente em um ambiente industrial, pode aumentar a incidência de leucemia mielóide aguda, e pode preceder a manifestação de mielodisplasia. A regulamentação cada vez mais rígida do uso de benzeno no ambiente de trabalho já diminuiu esta seqüência de eventos.

Diagnóstico

Um diagnóstico só pode ser feito através da contagem de células sanguíneas e do exame da aparência das células sanguíneas no microscópio, geralmente complementados por um exame microscópico das células da medula. A avaliação da estrutura dos cromossomos usando técnicas aplicáveis às células do sangue e da medula pode ser realizada nas amostras obtidas. Essa avaliação citogenética pode ser útil para chegar a uma conclusão sobre o diagnóstico.

Determinando a Necessidade de Tratamento e Abordagens Terapêuticas

Quando uma doença grave é diagnosticada e o médico recomenda uma espera sob observação, os pacientes, às vezes, ficam assustados. Nesse grupo de doenças, os pacientes que estão na extremidade crônica e estável ou indolente do espectro geralmente não são tratados. Os pacientes podem tolerar diminuições leves ou moderadas nas contagens de células sanguíneas sem prejudicar suas atividades normais.

Em pacientes com diminuições mais problemáticas nas contagens das células sanguíneas, drogas que possam estimular a produção de células sanguíneas podem ser úteis. Eritropoetina, fator de estimulação de colônias de granulócitos (G-CSF), e interleucina-11 (IL-11) são exemplos de drogas que podem aumentar as contagens de hemácias, leucócitos e plaquetas. Essas abordagens funcionam em alguns mas não em todos os pacientes, e terapias periódicas de transfusão de plaquetas ou hemácias podem ser necessárias.

Atenção imediata a infecções óbvias ou febre inexplicável também é importante. Onde infecções virais, bacterianas ou fúngicas são identificadas

ou suspeitadas, antibióticos adequados podem ser necessários. Em determinadas infecções virais que respondem a drogas antivirais especiais, elas podem ser usadas.

Nos casos mais graves e progressivos, a doença pode exigir tratamento com drogas citotóxicas. Essa forma de tratamento, a quimioterapia, é planejada dependendo da idade e das condições médicas coexistentes do paciente, a gravidade das manifestações da doença e o ritmo de progressão dela. Citosina-arabinosídeo (ara-c), idarubicina, daunorubicina, 6-tioguanina ou mitoxantrone são drogas que podem ser usadas. As drogas podem ser administradas sozinhas ou em uma combinação (quimioterapia combinada) de dois ou três agentes diferentes. Em alguns casos, programas de baixa dose são usados. A aplicação da quimioterapia irá piorar a contagem celular inicialmente. Por isso o médico precisa decidir se a quimioterapia intensiva é indicada por causa da gravidade dos distúrbios celulares, e se o paciente tem uma boa chance de responder à fase citotóxica inicial da terapia com uma remissão. Na pequena proporção de pacientes que têm menos de 50 anos de idade com uma forma grave de síndrome mielodisplásica, a radiação e/ou a quimioterapia intensivas, seguidas por um transplante alogênico de células-tronco podem ser consideradas.

Assim, na tentativa de se criar uma estratégia para o tratamento foi elaborado um sistema internacional de prognóstico (tabela 2).

Gerenciamento da Doença e Problemas de saúde (Complicações)

Viver com uma doença grave pode ser um desafio difícil. Os pacientes talvez necessitem mudar seu estilo de vida, o que pode ser um problema. A SMD também atinge membros da família e amigos. Conversar com os médicos e enfermeiras que tratam do paciente pode ajudar a diminuir a preocupação com a doença e com o futuro. A equipe profissional também está preparada para indicar outros recursos. Muitos pacientes sentem um alívio emocional quando conseguem recuperar uma sensação de controle sobre suas vidas. As informações seguintes podem ajudar no gerenciamento de problemas de saúde comuns para pacientes com a doença.

Tabela de Pontos

Pontos	0	0,5	1,0	1,5	2,0	
Blastos na medula óssea	-5%	5-10%	10-20%	21-30%		
Cariótipo	Bom	Intermediário	Pobre			
Citopenias	0	o 1	2	o 3	2	o 3

Pontuação dos Grupos de Risco

Grupo de risco	Pontos
Baixo	0
Intermédio	-1 0,5 - 1,0
Intermédio	-2 1,5 - 2,0
Alto	2,5 o +

De Greenberg, P, Cox C, LeBeau MM, et al: International scoring system for evaluating prognosis in myelodysplastic syndromes. Blood 1997, 89:2079

O Curso da Doença

Em pacientes que têm o tipo menos grave de síndrome mielodisplásica, como anemia refratária leve com diminuições leves ou moderadas nas contagens de leucócitos e plaquetas, as anormalidades podem não exigir tratamento e os níveis de atividade são pouco afetados. É prudente que um médico que conheça o problema avalie o paciente e monitore as células sanguíneas periodicamente. Não é incomum que anos ou décadas se passem com pouca mudança na situação. Como existe o risco de evolução para um distúrbio mais grave na formação de células sanguíneas, que no extremo é a leucemia mielóide aguda, a inspeção periódica é importante. Em pacientes com

problemas mais graves, o tratamento para melhorar as contagens de células sanguíneas pode diminuir os sintomas. A terapia curativa não está disponível para a maioria dos pacientes neste momento. Indivíduos mais jovens que são candidatos ao transplante alogênico de células-tronco podem recuperar a formação normal de células sanguíneas após um transplante bem-sucedido.

O Futuro

As Novas Drogas ou a Nova Aplicação de Drogas Atuais

• Antecipa-se que novas drogas e a combinação de drogas será útil no tratamento. Como exemplo, O USO DE IMUNOMODULADORES COMO A ERITROPOETINA POR VEZES ASSOCIADA A A FATOR ESTIMULADOR DE GRANULÓCITO E DE MEGACARIÓCITOS (IL 11). A talidomida E SEUS DERIVADOS , podem ser útil no tratamento do mieloma, E estão sendo estudadas como um meio de melhorar as contagens e de diminuir a necessidade de transfusão em pacientes com mielodisplasia. Resultados iniciais têm sido promissores. O trióxido arsênico (Trisenox), que é usado principalmente para tratar a leucemia promielocítica aguda, pode ser útil no tratamento da mielodisplasia. Estudos clínicos sobre sua utilidade estão em andamento. OUTRAS DROGAS COMO Inibidores da Metilação (5-aza; decitabine), Inibidores da Angiogênese ESTÃO SENDO ESTUDADOS.

Novas Abordagens ao Transplante de Células-Tronco

A importância do "estágio da doença" no momento do TMO, a presença de blastos e o espaço para a "indução" pré TMO, a melhor fonte de células (medula óssea ou sangue periférico), o impacto das co-morbidades e da intensidade do regime de condicionamento devem ser avaliadas e debatidas individualizando o tratamento.

O uso do transplante alogênico usando abordagens que são menos tóxicas para o paciente (receptor de medula ou células-tronco) podem se tornar disponíveis para aqueles pacientes com um doador. Esses transplantes "não-ablativos" ou "mini" transplantes estão sendo estudados para disponibilizar o transplante em pacientes mais idosos, para os quais o transplante não foi uma boa opção de tratamento até agora.