



Rua Sérgio Tomás, 608  
Bom Retiro - São Paulo - SP  
CEP: 01131-010  
Tel.: (11) 3361-9900  
abrale@abrale.org.br  
[www.abrale.org.br](http://www.abrale.org.br)





# Síndrome Mielodisplásica



Este livreto fornece informações para os pacientes e seus familiares sobre a síndrome mielodisplásica. O glossário que se encontra no final do livreto pode ajudá-lo a compreender os termos técnicos. Todos os comentários que possam esclarecer as informações fornecidas neste livreto, assim como informações que tenham sido omitidas que possam auxiliar ainda mais o leitor, serão muito bem vindas.

*Esta publicação foi desenvolvida para fornecer informações precisas e confiáveis referentes ao assunto em questão. É distribuída pela Associação Brasileira de Linfoma e Leucemia - ABRALE como parte de um serviço público, apenas com o propósito informativo, fazendo-se entender que a ABRALE não está envolvida no fornecimento de serviços médicos ou de outros profissionais.*

**Revisão: Dr. Ronald Pallota e Dr. Wellington Azevedo**

## ABRALE – Associação Brasileira de Linfoma e Leucemia

Fundada em setembro de 2002 e dirigida por pacientes e familiares de todo o país, a ABRALE conta com a participação e o apoio de um Comitê Científico Nacional e possui atualmente vários núcleos regionais. Seu objetivo é multiplicar esforços e experiências para tornar os tratamentos de linfoma e leucemia empregados no Brasil uma referência mundial.

### Missão

Desenvolver e disseminar conhecimentos para que a terapêutica ideal das doenças onco-hematológicas esteja disponível em todas as cidades do país, buscando homogeneidade de tratamentos, disponibilização de medicamentos, informação e apoio aos pacientes, familiares, médicos e profissionais da saúde.

### O que fazemos?

- Suporte aos pacientes e familiares, fornecendo informações, esclarecimentos e orientações sobre os tipos de linfoma e leucemia.
- Apoio psicológico, emocional e jurídico.
- Negociações em diversos níveis com o poder público para que o melhor tratamento seja padronizado em todo país e disponibilizado ininterruptamente para todos os pacientes de linfoma e leucemia.
- Realização de conferências para pacientes, familiares e profissionais da área da saúde, com participação dos melhores profissionais do país e do exterior, buscando valorizar e humanizar a relação médico-paciente e melhorar continuamente os tratamentos.
- Eleição e coordenação de "núcleos regionais" nas principais cidades brasileiras para que seja possível oferecer atendimentos e esclarecimentos a um maior número de pacientes, familiares e profissionais da saúde.
- Organização de palestras e encontros para pacientes e familiares.
- Incentivo para a criação e a atuação efetiva de sub-comitês formados por profissionais de saúde da onco-hematologia para projetos nacionais nas áreas de enfermagem, casas de apoio, nutrição, psicologia, recreação, terapia ocupacional, serviço social, entre outras. A ABRALE espera, assim, obter constante aprimoramento e padronização dos tratamentos oferecidos e multiplicar mais facilmente os muitos exemplos de sucesso.
- Contribuição para a atualização e educação de médicos e profissionais da saúde.
- Motivação, elaboração e coordenação de campanhas nacionais de conscientização para temas que possam gerar melhorias para os tratamentos de linfoma e leucemia. Ex.: doação de medula óssea, doação de sangue, diagnóstico etc.
- Participação em entidades internacionais para fortalecimento institucional e troca de experiência com países que estão mais avançados que o Brasil, quanto aos tratamentos empregados.
- Participação em eventos médicos para divulgar a associação, o trabalho realizado e as informações que a Associação disponibiliza a respeito de cada tratamento.
- Realização anual de inúmeros eventos beneficentes para captação de recursos.
- Elaboração de material didático a respeito de cada patologia em linguagem de fácil compreensão, como vídeos, CDs, manuais etc.

**Contate a ABRALE e saiba qual o Núcleo Local mais próximo e como você pode participar.**

A ABRALE, por ser uma organização não-governamental e sem fins lucrativos, depende única e exclusivamente de fundos angariados por doações voluntárias e rendas obtidas em eventos promovidos pela Associação, tais como leilões de objetos de arte recebidos como doação, chás e jantares beneficentes etc. Portanto, se você tiver condições, colabore conosco para incrementarmos nossa capacidade de atendimento.

Contribuição  
voluntária  
**R\$ 5,00**  
por exemplar

**Colabore enviando-nos informações e/ou revisões, pois nosso intuito é o de cada vez mais aprimorar e atualizar o conteúdo de nossas publicações.**

**AGUARDAMOS SUA PARTICIPAÇÃO!**

**w w w . a b r a l e . o r g . b r**



# Índice

Introdução . . . . .	2
Sangue e Medula Normais . . . . .	3
Síndromes Mielodisplásicas . . . . .	6
Incidência . . . . .	6
Subgrupos de Doenças . . . . .	8
Sinais e Sintomas . . . . .	10
Causas e Fatores de Risco . . . . .	11
Diagnóstico . . . . .	11
Aspectos Emocionais . . . . .	14
O Futuro . . . . .	15
Glossário . . . . .	16

*\* As palavras presentes no glossário encontram-se em itálico a primeira vez em que elas aparecem no texto.*

## Introdução

Neoplasias, ou cânceres das células que compõem o sangue, possuem uma ampla expressão. Isso significa que as *contagens sangüíneas* podem ser baixas ou altas. Contagens de *hemácias*, *leucócitos* e *plaquetas* podem ser afetadas em diferentes níveis, e anormalidades da estrutura e função celular podem variar muito entre os vários tipos de células sangüíneas. Os cânceres referentes à célula sangüínea, denominados doenças mielodisplásicas, podem não ser progressivos, e ter poucas conseqüências na saúde ou expectativa de vida de uma pessoa, ou, mais freqüentemente, serem do tipo de leucemia mielóide de progressão mais lenta que podem 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 conseqüências 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 freqüentemente 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

radioterapia intensiva para sua doença latente tem sido chamada de transplante autólogo ou auto-transplante. Esse termo é inadequado, já que “transplante” implica transferir tecidos de um indivíduo para outro. Seria melhor que essa técnica fosse chamada de “infusão de medula autóloga” (veja “Infusão Autóloga de Células-Tronco”).

### Transplante de Células-Tronco Alogênicas

É a transferência de células-tronco de uma pessoa doadora para outra receptora, que não seja um gêmeo idêntico. Na prática, as pessoas se esforçam para encontrar um doador que tenha um tipo de tecido bastante parecido com o do receptor, coincidindo seus tipos HLA. Quanto maior a semelhança, maior a probabilidade de que o transplante seja um sucesso, e de que reações imunológicas prejudiciais sejam minimizadas. Irmãos são os que apresentam uma semelhança maior, mas outros membros da família e doadores sem parentesco podem ser semelhantes o bastante para obter um transplante

bem-sucedido se o doador ideal não estiver disponível e a gravidade da doença justificar o risco. No tratamento da leucemia, do linfoma e do mieloma, as células a serem transplantadas são células-tronco pluripotenciais, mas elas são misturadas com outras células sanguíneas ou da medula quando introduzidas (veja o livreto da Abrale “Transplante de células-tronco do sangue e da medula: *Leucemia, Linfoma e Mieloma*”).

### Trombocitopenia

Uma diminuição abaixo do normal da concentração das plaquetas do sangue.

## Transplante de Células-Tronco

É uma técnica que foi desenvolvida para recuperar a medula de pacientes que sofreram danos letais nesse local. Tal dano pode ocorrer devido a falência da medula, destruição de medula por doença ou exposição química ou radiativa intensivas. A princípio, a fonte do transplante eram as células da medula de um doador saudável que possuía o mesmo tipo de tecido (HLA) que o paciente. Geralmente, a fonte era um irmão ou irmã. Programas de doadores foram criados para identificar doadores sem parentesco com o mesmo tipo de tecido. Essa abordagem requer testes com dezenas de milhares de indivíduos sem parentesco de etnia semelhante.

O produto do transplante é uma fração muito pequena das células da medula, chamadas “células-tronco”. Essas células-tronco não ficam apenas na medula, mas também circulam no sangue. Elas podem ser coletadas no sangue de um doador tratando o doador com uma agente ou agentes que provocam uma liberação de quantidades maiores de células-tronco no sangue, e coletando-as através de hemaférese. As células-tronco também circulam em grandes quantidades no sangue fetal, e podem ser coletadas da placenta e do cordão umbilical após o parto. Coleta, congelamento e armazenagem de “sangue de cordão” forneceram uma outra fonte de células-tronco para transplante. Como o sangue e a medula são ótimas fontes de células para transplante, o termo “transplante de células-tronco” substituiu “transplante de medula óssea” como o termo geral para esses procedimentos.

Se o doador for um gêmeo idêntico, o transplante é chamado “singênico”, o termo médico para “geneticamente idêntico”. Se o doador for um irmão não idêntico, o transplante é chamado “alogênico”, indicando que é da mesma espécie e quase sempre com o mesmo tipo de tecido. O termo “combinação sem parentesco” se aplica ao doador recrutado em programas que procuram o raro indivíduo que possui o tipo de tecido muito parecido com o do paciente.

A importante técnica de coletar a medula de um paciente, congelá-la e devolvê-la a ele após quimioterapia e/ou

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).



**Figura 1a.** Diagrama resumido do processo de hematopoese. Esse processo envolve o desenvolvimento de células sangüíneas e linfáticas funcionais a partir de células-tronco

*Medula óssea* é o tecido esponjoso no qual o desenvolvimento de células sangüíneas 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 sangüíneas ativamente.

O processo de formação de células sangüíneas é chamado de hematopoese. Um pequeno grupo de células, as células-tronco, é responsável pela fabricação de todas as células sangüíneas na medula. As células-tronco acabam se transformando nas células sangüíneas 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,

## Teste Clínico

Um estudo cuidadosamente planejado de uma nova droga ou abordagem terapêutica, ou uma nova aplicação para uma droga ou abordagem existente. Na Fase I de um teste, um novo agente que já foi testado em células e depois em animais de laboratório é examinado em um número relativamente pequeno de indivíduos, geralmente com doença avançada e que responde mal ou não responde aos tratamentos existentes, para determinar dosagens, tolerância do paciente e efeitos tóxicos agudos. Se a eficácia for evidente, a nova abordagem pode ser testada na Fase II, na qual mais pacientes são estudados e mais dados sobre dosagem, efeitos e toxicidade são coletados. Na Fase III de um teste, a droga, as drogas ou as novas abordagens são comparadas em pacientes selecionados ao acaso para receber o melhor tratamento disponível atualmente ou o novo tratamento. Um número maior de pacientes é estudado. Um esforço é realizado para minimizar a parcialidade nas observações. Uma análise cuidadosa dos resultados é realizada.

## Transfusão de Plaquetas

A transfusão de plaquetas é freqüentemente utilizada no tratamento de suporte para o tratamento das leucemias ou linfomas. As plaquetas podem ser coletadas de vários doadores sem parentesco com o paciente e administradas como “plaquetas coletadas de doadores aleatórios”. Plaquetas por aférese utilizam um único doador. Essa técnica remove um grande volume de plaquetas do sangue que circula pelo aparelho de aférese; em seguida os glóbulos vermelhos e o sangue são retornados ao doador. A vantagem das plaquetas de um único doador é que o paciente não é exposto a diferentes antígenos de plaquetas de indivíduos diferentes e é menos provável que ele desenvolva anticorpos contra as plaquetas doadas. A transfusão de plaquetas de HLA compatível pode ser obtida de um doador que tenha laços de sangue com o paciente e apresente um tipo de tecido com HLA idêntico ou muito parecido. As plaquetas são coletadas por aférese.

encontrados nas pernas, pés, tórax e braços. Desaparecem gradualmente quando a contagem de plaquetas aumenta.

### Plaquetas

Pequenos fragmentos de sangue (em torno de um décimo do volume dos glóbulos vermelhos) que se aderem ao local onde houve lesão a um vaso sanguíneo e se agregam umas às outras, vedando o vaso sanguíneo lesado interrompendo o sangramento.

### Púrpura

É a presença de sangramento na pele, que pode ser na forma de manchas pretas e azuis de tamanhos variados (equimoses) ou pequenas manchas chamadas petéquias, ou ambas.

### Quimioterapia

Uso de substância química (drogas ou medicamentos) para eliminar células malignas. Inúmeras drogas foram desenvolvidas com esse objetivo; a maioria atua causando danos ao DNA das células. Quando o DNA é lesado, as células não conseguem crescer ou sobreviver. Para uma quimioterapia bem sucedida, as células malignas devem ser pelo menos ligeiramente mais sensíveis às drogas que as células normais. Como as células da medula, do trato intestinal, da pele e dos folículos de cabelo são mais sensíveis a essas drogas, efeitos colaterais nesses órgãos são comuns na quimioterapia; por exemplo, feridas na boca e perda de cabelo.

### Recidiva

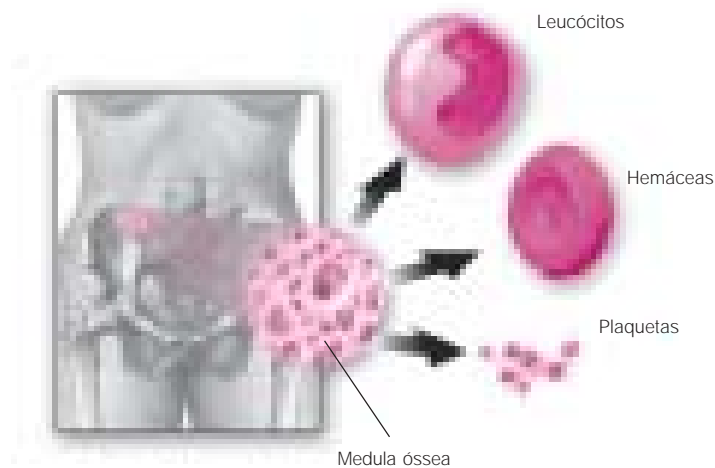
Um retorno da doença após ter estado em remissão após tratamento.

### Remissão

Desaparecimento completo de uma doença, geralmente como resultado do tratamento. Os termos “completa” ou “parcial” são utilizados para modificar o termo remissão. Remissão completa significa que não existe mais nenhuma evidência da doença. Remissão parcial significa que o tratamento provoca uma melhora acentuada, porém, ainda há evidências residuais da doença.

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.



**Figura 1b.** Diagrama resumido do processo de hematopoese.

Em resumo, as células sangüíneas 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 sangüíneas 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 sangüíneos 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 sangüíneas 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 sangüíneas 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

## Mutação Somática

Alteração de um gene nas células de um tecido específico, fazendo com que ele se transforme em um gene causador de câncer, ou oncogene. Essa mutação é denominada “somática” para que possa ser distinguida da mutação de células germinativas, que podem ser passadas de pai para filho. A maioria dos casos de leucemia é causada por uma mutação somática de uma célula primitiva da medula (formadora de sangue). Se a mutação for resultante de uma anormalidade cromossômica, como uma translocação, ela pode ser detectada através de exame citogenético. Frequentemente a alteração do gene é sutil e testes mais sensíveis são necessários para que o oncogene seja identificado.

## Oncologista

É o médico que faz o diagnóstico e trata os pacientes com câncer. São normalmente especializados em medicina interna no caso de adultos, e quando tratam crianças, são oncopediatras.

Oncologistas radioterapeutas especializam-se no uso de radiação para o tratamento do câncer. Já os cirurgiões oncologistas especializam-se no uso de procedimentos cirúrgicos para tratar o câncer. Esses médicos cooperam e colaboram para dar ao paciente o melhor tratamento (cirurgia, radioterapia e quimioterapia) para os pacientes. Os oncologistas lidam historicamente com os tumores sólidos. As leucemias, linfomas e mielomas são mais frequentemente tratadas pelos hematologistas. Há também a especialidade chamada Onco-hematologia que cuida também dos cânceres do sangue.

## Pancitopenia

Diminuição abaixo do normal da concentração dos três principais tipos de células sanguíneas: glóbulos vermelhos, glóbulos brancos e plaquetas.

## Petéquias

Pequenos pontos de sangramento na pele. Esse tipo de sangramento resulta de uma baixa contagem de plaquetas. Esses pequenos pontos hemorrágicos são frequentemente

mais comum de leucemia na infância, com 3 mil novos casos por ano em todas as faixas etárias.

## Leucemia

Do termo grego, que significa “sangue branco”, Leucemia é um câncer da medula óssea. A doença aparece em uma das quatro formas principais. A leucemia linfóide aguda, ou leucemia mielóide aguda é caracterizada pela proliferação descontrolada e pelo acúmulo de células imaturas anormais, conhecidas como blastos leucêmicos. Essas células preenchem os espaços da medula e entram no sangue. A leucemia mielóide crônica e a leucemia linfóide crônica progredem mais lentamente. A anterior, no entanto, exige tratamento em quase todos os casos na época do diagnóstico, enquanto a segunda, em alguns casos, pode ficar estagnada por longos períodos.

## Leucemia mielóide oligoblástica

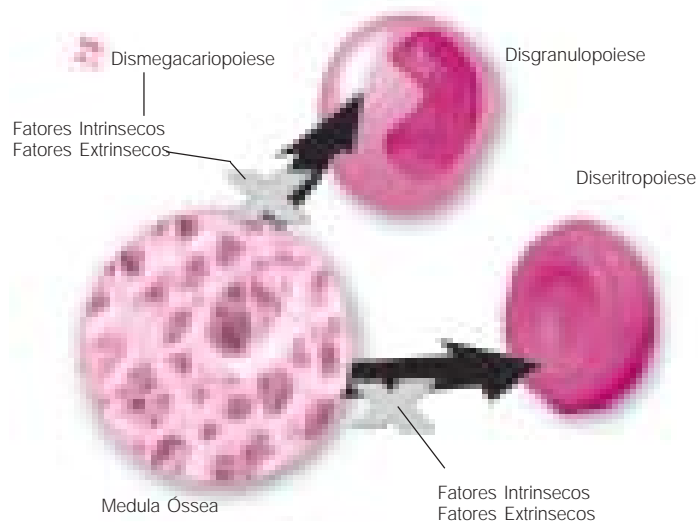
Um termo que descreve melhor a natureza da doença chamada de “anemia refratária com excesso de blastos”. Esse último nome é usado para designar um tipo de síndrome mielodisplásica que exhibe claros indícios de blastos leucêmicos no exame de sangue ou da medula. A proporção de blastos na medula pode ser pequena, mas suficiente para indicar que a hematopoese leucêmica está presente. O termo “leucemia latente” também tem sido usado para essa manifestação, mas a implicação de uma progressão muito lenta nem sempre é o caso.

## Leucócitos

Sinônimo de “glóbulos brancos”, e existem cinco tipos principais de leucócitos no sangue: neutrófilos, eosinófilos, basófilos, monócitos e linfócitos.

## Medula Óssea

Os ossos são ocos e sua cavidade central é ocupada pela medula, um tecido esponjoso que desempenha papel fundamental no desenvolvimento das células sanguíneas. Após a puberdade, a medula dos ossos como coluna cervical, vértebras, costelas, esterno, pelve, ombros e crânio continuam ativos na formação de células sanguíneas.



**Figura 2.** As mielodisplasias, compreendem um vasto grupo de entidades caracterizadas por uma “desorganização” medular. A etiologia pode estar relacionada com fatores intrínsecos (como alterações genéticas que alteram a hematopoese normal), fatores extrínsecos (como radiação e/ou substâncias químicas que podem causar distúrbios na hematopoese) ou com a associação de ambos.

determinadas anormalidades no cromossomo 5 ou 7, é mais freqüente a partir dos cinquenta 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.

(vide tabela 1 )

**Tabela 1.** Classificação FAB das Síndromes Mielodisplásicas

Subgrupo	Blastos %		Sideroblastos %	Monócitos 10 <sup>9</sup> /L	Frequência %
	SP	MO			
AR	< 1	< 5	< 15	±	30
ARSA	< 1	< 5	≥15	±	18
AREB	< 5	< 5	Variável	±	25
AREB-t	≥5	21-29*	Variável	Variável	12
LMMC	< 5**	0-20	Variável	+++	15

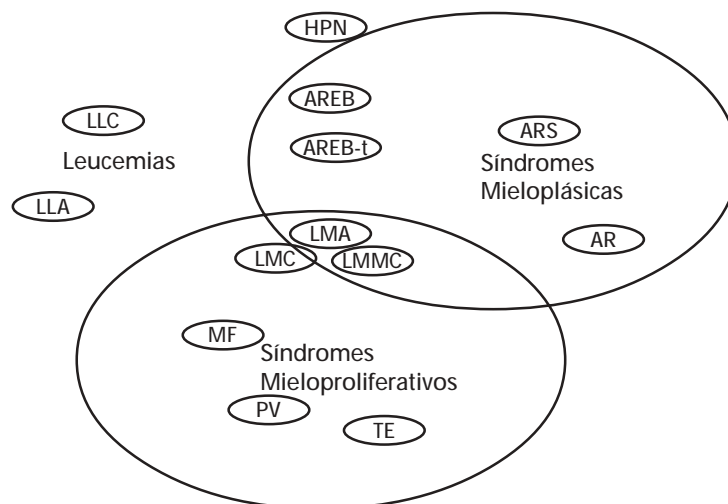
\* Alguns autores consideram a aparição de bastões de Auer.

\*\* Pode ser ocasionalmente >5%.

## Subgrupos de Doenças

Embora a síndrome mielodisplásica cubra um espectro de doenças mielóides neoplásicas (figura 3), a maioria dos casos pode ser classificada em vários subgrupos, baseando-se nas contagens de células sanguíneas e na aparência delas sob o microscópio.

**Figura 3**



Tecnicamente, esse procedimento não é um transplante, que implica retirar tecido de um indivíduo (doador) e doá-lo a outra pessoa (receptor). O objetivo desse procedimento é restaurar a produção de células sanguíneas a partir das células-tronco conservadas e reintroduzidas depois que a terapia intensa danificou gravemente a medula restante do paciente. Esse procedimento pode ser realizado usando células-tronco do sangue ou da medula. A segunda pode ser coletada através de hemaférese (veja o livreto da Abrale “*Transplante de Células-Tronco do Sangue e da Medula*”).

### Infecção Oportunista

O termo aplicado às infecções com bactérias, vírus, fungos ou protozoários aos quais indivíduos com um sistema imunológico normal geralmente não são suscetíveis. Esses organismos se aproveitam da oportunidade criada pela imunodeficiência. A deficiência imunológica pode ser adquirida como resultado de cânceres no sistema linfático, como a leucemia linfocítica crônica ou mieloma, pode ser induzida ou agravada em pacientes que exigem quimio ou radioterapia intensivas e prolongadas, pode ser consequência de uma infecção com o vírus da imunodeficiência humana (HIV) e pode ocorrer como seqüela do transplante de células-tronco alogênicas e doença enxerto *versus* receptor grave.

### Leucemia Aguda

Uma doença maligna de progressão rápida da medula óssea e do sangue que resulta no acúmulo de células imaturas e sem função chamadas blastos na medula e no sangue. O acúmulo de blastos na medula impede o desenvolvimento normal de células sanguíneas. Como resultado, hemácias, leucócitos e plaquetas não são produzidos em quantidades suficientes. Quando a doença surge em uma célula precursora do linfócito da medula, isso resulta em leucemia linfoblástica aguda, e quando a doença surge em uma precursora mielóide, isso resulta em leucemia mielóide aguda. A Leucemia Mielóide Aguda (LMA) tem a maior incidência de leucemia em adultos, com a estimativa de 10 mil novos casos por ano em todas as faixas etárias. A Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA), é o tipo

tem anemia. Se o hematócrito está acima do normal, a pessoa tem eritrocitose.

## Hematologia

O estudo de doenças do sangue, incluindo leucemia, linfoma e mieloma.

## Hematologista

Médico especializado no tratamento de doenças das células sanguíneas, que pode ser um internista (que trata de adultos) ou um pediatra (que trata de crianças).

Hematologistas podem atuar na área clínica ou são médicos especializados no diagnóstico de doenças do sangue e que realizam testes laboratoriais especializados, freqüentemente necessários para um diagnóstico preciso.

## Hemoglobina

Pigmento das hemácias que transporta oxigênio para as células dos tecidos. Uma redução nas hemácias diminui a hemoglobina no sangue. Uma concentração menor de hemoglobina no sangue é chamada de “anemia”. A diminuição da concentração de hemoglobina diminui a capacidade do sangue em transportar oxigênio. Se for grave, essa diminuição pode limitar a capacidade de uma pessoa realizar esforço físico. Valores normais de hemoglobina no sangue estão entre 12 e 18 gramas por 100 ml de sangue. Mulheres saudáveis possuem em média 10% menos hemoglobina no sangue do que os homens.

## Infusão Autóloga de Células-Tronco

Essa técnica, geralmente chamada de “transplante”, envolve 1) coletar as células-tronco do sangue ou da medula do paciente, 2) congelá-las para uso futuro, e 3) descongelá-las e introduzi-las através de um catéter depois que o paciente tenha feito quimioterapia ou radioterapia intensivas. O sangue ou a medula pode ser obtido de um paciente com uma doença na medula (por exemplo, leucemia mielóide aguda) quando em remissão, ou quando a medula e o sangue não estão exageradamente anormais (por exemplo, linfoma).

Os dois subgrupos principais são:

### Anemia crônica e não-progressiva

Deficiências na contagem de células sangüíneas 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* (embora 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 sangüíneas 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 refratária”. “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.

Os termos “anemia sideroblástica adquirida” ou “anemia sideroblástica refratária” são usados para designar uma síndrome mielodisplásica na qual a anemia é uma característica marcante, e na qual a análise das células da medula revela depósitos anormais de ferro nas hemácias em desenvolvimento. Em situações nas quais a análise da medula não revela sideroblastos anormais, a doença é às vezes chamada de “anemia não-sideroblástica refratária ou adquirida”. O termo “refratária” está obsoleto, mas profundamente enraizado. Esse termo foi aplicado nas primeiras décadas do Século XX para indicar que essas anemias não respondem à

terapia com ferro ou vitaminas. Então as anemias foram divididas entre aquelas que respondiam ao ferro e às vitaminas e aquelas que eram refratárias, que não respondiam a esses tratamentos. Hoje reconhecemos que essas anemias são manifestações secundárias de uma mudança maligna na célula da medula que forma o sangue. Como outras mudanças malignas, algumas são menos progressivas (benignas) e outras progredem mais rapidamente (malignas).

### Deficiências progressivas e sintomáticas nas células sangüíneas

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 sangüíneas sob o microscópio, que são características dessas síndromes leucêmicas. Essa categoria de doenças tem sido chamada de “leucemia mielóide com baixa contagem de blastos”, “*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 mielóide. A proporção de blastos leucêmicos na medula e o grau das anormalidades nas contagens de células sangüíneas 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

linfoma, para determinar abordagens terapêuticas e para o acompanhamento da resposta ao tratamento.

### Citopenia

Redução no número de células circulando no sangue.

### Clonal (Monoclonal)

População de células derivadas de uma única célula primitiva. Praticamente, todas as neoplasias benignas e malignas (cânceres) são derivadas de uma única célula cujo DNA sofreu um dano (mutação) e, portanto, são clonais. A célula mutante possui uma alteração em seu DNA; essa lesão ao DNA pode se manifestar através do aparecimento de um oncogene ou do comprometimento da ação de genes supressores de tumores; isso a transforma em uma célula causadora de câncer. O câncer é o acúmulo total de células que cresceram a partir de uma única célula mutante. A leucemia, o linfoma e o mieloma são exemplo de cânceres clonais, ou seja, derivados de uma única célula anormal.

### Contagem de Células Sangüíneas ou Hemograma

Exame laboratorial que requer uma pequena amostra de sangue, através da qual são medidas e contadas as células em circulação. O termo CBC é freqüentemente utilizado referindo-se a este exame.

### Drogas Citotóxicas

Drogas anticâncer que atuam matando ou impedindo a divisão das células (veja “quimioterapia”).

### Glóbulos Vermelhos

Células sangüíneas que carregam hemoglobina, a qual se liga ao oxigênio e o transporta aos tecidos do corpo. Também conhecidos como eritrócitos, os glóbulos vermelhos constituem em torno de 45% do volume do sangue em indivíduos saudáveis.

### Hematócrito

A proporção do sangue ocupada por hemácias. Os valores normais são de 40-50% em homens, e de 35-47% em mulheres. Se o hematócrito está abaixo do normal, a pessoa

mililitros de sangue contêm cerca de 150 bilhões de hemácias, 8 bilhões de plaquetas e 20 milhões de leucócitos. As hemácias vivem meses, as plaquetas uma semana ou duas, e os leucócitos alguns dias. A medula precisa substituir mais de 200 milhões de células removidas do sangue todos os dias.

### Células-Tronco

Células primitivas da medula, importantes para a produção de glóbulos vermelhos, glóbulos brancos e plaquetas (veja Hematopoese). Geralmente as células-tronco são encontradas abundantemente na medula, porém, algumas saem da mesma e circulam no sangue. Através de técnicas especiais, as células-tronco do sangue podem ser coletadas, preservadas por congelamento e, posteriormente, descongeladas e utilizadas no tratamento.

### Citocinas

São substâncias químicas derivadas de células (cito) que são secretadas por vários tipos celulares e que agem sobre outras células estimulando ou inibindo sua função. Substâncias químicas derivadas dos linfócitos são denominadas “*linfocinas*” e substâncias químicas derivadas dos linfócitos que agem sobre outros glóbulos brancos são denominadas “*interleucinas*”, porque interagem entre dois tipos de leucócitos. Algumas citocinas podem agora ser fabricadas comercialmente e utilizadas no tratamento. O fator estimulador das colônias de granulócitos (G-CSE) é uma destas citocinas. Ela estimula a produção de neutrófilos e encurta o período de baixa contagem dos mesmos após a quimioterapia. As citocinas que estimulam o crescimento de células são algumas vezes denominadas “*fatores de crescimento*”.

### Citogenética

Processo de análise do número e do formato dos cromossomos celulares. O profissional que prepara, examina e interpreta o número e o formato dos cromossomos nas células é chamado de citogeneticista. Além de identificar alterações nos cromossomos, os genes específicos afetados podem ser identificados em alguns casos. Essas descobertas são muito úteis para o diagnóstico de tipos específicos de leucemia e

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 sangüíneas e do exame da aparência das células sangüíneas 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 *transusão 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

## Aspiração e Biópsia da Medula Óssea

Nesse procedimento, um pequeno volume de medula óssea é removido sob anestesia local do osso do quadril (pelve) ou osso do peito (esterno). As células da amostra são colocadas em uma lamínula de vidro, pigmentadas e examinadas no microscópio para identificar qualquer anormalidade nas células sanguíneas em desenvolvimento. As células da medula também podem ser usadas para imunofenotipar células e para estudar seus cromossomos. Uma biópsia trefina pode ser feita ao mesmo tempo. Nesse procedimento, um núcleo de osso contendo medula é removido com uma agulha especial. O espécime é tratado para amolecer o osso, fixado em conservante, cortado em fatias finas, pigmentado e examinado no microscópio.

## Blastos

Esse termo, quando aplicado a uma medula normal, refere-se às células mais jovens da medula identificadas por microscópio ótico. Os blastos representam aproximadamente 1% das células de desenvolvimento normal da medula. São em sua maioria mieloblastos, células que se transformarão em neutrófilos. Em linfonodos normais, os blastos são geralmente linfoblastos, ou seja, células que são parte do desenvolvimento dos linfócitos. Nas leucemias agudas, as células blásticas leucêmicas, que têm aparência similar aos blastos normais, se acumulam em grandes números, chegando a corresponder a até 80% de todas as células da medula. Na leucemia mielóide aguda verifica-se um acúmulo de mieloblastos; já na leucemia linfóide aguda ou em certos linfomas, de linfoblastos. A distinção entre mieloblastos e linfoblastos leucêmicos pode ser feita através da análise microscópica de células coradas da medula e pela imunofenotipagem das células.

## Células Sanguíneas

Existem três tipos principais de células no sangue: hemácias que transportam oxigênio, leucócitos que principalmente evitam ou combatem infecções, e plaquetas que ajudam a evitar sangramento. Existem vários tipos de leucócitos no sangue. Cada tipo de célula é representado no sangue na quantidade necessária para as funções que exerce. Trinta

## Glossário

### Anemia

Diminuição do número de glóbulos vermelhos e, conseqüentemente, da concentração da hemoglobina no sangue (abaixo de 10%, o normal é de 13 a 14%). Como resultado, a capacidade de transporte de oxigênio do sangue é diminuída. Quando severa, a anemia pode causar fisionomia pálida, fraqueza, fadiga e falta de fôlego após esforços.

### Anemia clonal

Termo que pode ser aplicado a manifestações da síndrome mielodisplásica para substituir as designações obsoletas “adquirida” e “refratária”. Tais termos não conotam a natureza neoplásica desses distúrbios, nem sua presença no espectro dos distúrbios mielóides leucêmicos ou clonais.

### Anemia Refratária

Uma doença mielóide clonal que afeta a produção de hemácias na medula. Em alguns casos, as hemácias em desenvolvimento possuem um acúmulo anormal de grânulos de ferro ao redor do núcleo. Essas células são chamadas “sideroblastos anelados”. A anemia refratária (AR) e a anemia refratária com sideroblastos anelados (ARSA) estão geralmente associadas a diminuições leves ou moderadas de leucócitos e plaquetas. Essas doenças também são chamadas de mielodisplasia.

### Anemia Refratária com Excesso de Blastos (AREB e AREB-T)

Uma doença mielóide clonal caracterizada pela anemia refratária na medula e no sangue, mas com mieloblastos evidentes na medula, e, às vezes, no sangue. A proporção de blastos na medula costuma ser entre 2 e 20%. A doença também é chamada de leucemia oligoblástica (baixa contagem de blastos). A doença é menos progressiva que a leucemia mielóide aguda, mas geralmente evolui para uma leucemia mais aguda.

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

**Tabela 2. Sistema Internacional de Prognóstico\***

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

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.

## 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 sangüíneas 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 sangüíneas, 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 sangüíneas 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 sangüíneas após um transplante bem-sucedido.

## Aspectos Emocionais

O diagnóstico da síndrome mielodisplásica pode provocar uma profunda reação emocional em pacientes, familiares e amigos. Negação, depressão, sensação de impotência e medo são reações normais e comuns. Nenhuma reação é esperada ou inesperada.

A falta de compreensão sobre o que o espera, o desconhecido e o que acontece em seguida, deve ser abordada por discussões freqüentes, diretas e cuidadosas entre médico, enfermeira, paciente e familiares. A incapacidade de trabalhar, cuidar de negócios ou interagir com familiares e amigos da forma usual pode aumentar o estresse emocional. Explicações detalhadas, incluindo os planos de tratamento, podem trazer algum alívio emocional, já que o paciente se concentra no tratamento futuro e no prospecto de melhora.

Familiares e entes queridos podem ter dúvidas sobre a quimioterapia e os métodos alternativos de tratamento. É melhor falar diretamente com os médicos sobre perguntas

médicas específicas. Familiares e entes queridos devem discutir quaisquer problemas ou reações que possam ter. Enfermeiras e outros profissionais da saúde compreendem a complexidade das emoções e as necessidades especiais daqueles que vivem com a doença. Eles também passarão tempo com os pacientes, tornando-se seus confidentes, e podem ser muito úteis como apoio emocional.

## 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, a talidomida, que pode ser útil no tratamento do mieloma, está sendo estudada como um meio de melhorar as contagens de hemácias 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.

### Novas Abordagens ao Transplante de Células-Tronco

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.