



ALBERT EINSTEIN
HOSPITAL ISRAELITA

Diretrizes Assistenciais

Síndromes mielodisplásicas

Versão eletrônica atualizada em
Novembro - 2008

Síndromes Mielodisplásicas- Propostas para diagnóstico e tratamento

Dra Elvira D. Rodrigues Pereira

► Conceito

As Síndromes mielodisplásicas constituem um grupo heterogêneo de neoplasias clonais de célula precursora hemopoética, caracterizadas por achados displásticos com variável grau de falência medular e de proliferação de células blásticas. Apresenta como características marcantes: hiperplasticidade medular, citopenias, faixa etária elevada.

► Diagnóstico

Em alguns casos de dúvida diagnóstica, utilizar critérios mínimos de acordo com o estabelecido no consenso de SMD de Viena, publicado em 2007 (Anexo I). Utilizar critérios para definição de citopenia idiopática de significado indeterminado (ICUS- Anexo II). Excluir sempre: uso recente de QT, antibióticos, etanol, benzeno, G-CSF.

Exames necessários para diagnóstico inicial:

- Hemograma
- Miелоgrama com Perls
- Biópsia de medula óssea unilateral
- Citogenética de medula óssea
- Dosagem de B12 e folato, perfil de ferro, sorologia HIV, hepatite B e C, CMV, U/Cr, FAN, TSH, enzimas hepáticas,

Exames necessários em casos duvidosos:

- Imunofenotipagem da MO
- Imunohistoquímica da MO
- CD55/CD59*
- FISH (5q31, CEP7, CEP8, 20q, CEPY, p53)
- Rearranjo TCR (dd com neutropenias)
- Pesquisa de mutação de JAK2 (DD com leucocitoses, MF, LMMC) e Ras
- Sorologia parvovirus e EBV
- Tipagem sanguínea e Coombs
- USG abdomen e RX-tórax

Exames necessários para decisão terapêutica:

- EPO sérica
- HLA A, B, DR

Classificação e escores de prognóstico:

- Utilizar classificações FAB, WHO, IPSS e WPSS (anexos III, IV, e V)
- A literatura se baseia mais no IPSS considerando os pacientes de alto risco aqueles com escore intermediário 2 ou alto risco.

	Alto risco	Bx risco	intermediário
FAB	AREB e AREBT	AR e ARSA	LMMC
WHO	AREB1 e AREB2	AR e ARSA	CRDM
IPSS	Inter2 e alto risco	Bx e inter1	
WPSS	Muito alto e alto risco	Bx e	

Modalidades terapêuticas:

- suporte: hemocomponentes e antibióticos
- G-CSF- evidência B
- quelante de ferro (deferassirox)- evidência C (liberada FDA)
- EPO e EPO+G-CSF- evidência A/B
- GAT e CsA- evidência B
- Lenalidomida: evidência A (liberada FDA para Síndrome 5q-)
- 5-azacitidina e decitabina: evidência A/B (liberada FDA)
- Esquemas ~ LMA: evidência B
- TCTH

Terapêutica de suporte:

► Transfusões de hemácias

Hb < 8,0g%.

Transfundir se sinais e/ou sintomas de anemia, mesmo que Hb esteja > 8g%.

Se possível transfundir CH leucodepletado

Em pacientes candidatos a TMO transfundir CH de doador CMV negativo.

► Transfusões de plaquetas

Se plaquetas < 20.000/mm³ e/ou fenômenos hemorrágicos, febre, infecção, tratamento agressivo mieloablativo.

Não está indicado de rotina transfusões de plaquetas, em pacientes com plaquetas > 20.000/mm³ a menos que estejam presentes as condições citadas acima.

► **Neutropenia**

Em infecções de repetição e nt < 1.000/mm³: G-CSF profilático pode estar indicado

Tratar infecção e febre em esquemas de neutropenia febril.

Antibioticoterapia profilática não indicada

► **Quelantes de ferro**

Indicação- dependentes de transfusão, ferritina de 1.000 a 2.000 ng/ml ou evidência de sobrecarga de ferro tecidual, > 20U de CH transfundidas, subgrupos: IPSS baixo e inter I ou WHO: AR, ARSA, alguns pacientes com CRDM e CRDMS e del 5q-, SMD estável, livres de comorbidade que limitem a sobrevida, candidatos a TMO.

Esquemas

Deferoxamina 20 a 40mg/kg/dia infusão contínua SC em bomba de infusão contínua, 5 a 7 dias por semana, se ferritina < 2.000 ng/ml, reduzir dose para no máximo 25 mg/kg/d.

Desferasirox: 20 a 30mg/kg/d VO 1 x dia

► **EPO e EPO+ G-CSF, para tratamento de anemia**

Considerar uso de EPO, dose superior a 3 x 10.000 U/semana, para Hb< 10g/dl e AR/ARSA, com s-EPO< 200U/L,

uso de EPO+G-CSF: EPO na dose acima, G-CSF 300ug SC 2x/semana, ajustar de acordo com neutrófilos

pacientes com baixo índice de sucesso: portadores de s-EPO >500U/L e necessidade transfusional > 2U concentrado de hemácias por mês.

Tratamento imunossupressor

- GAT/GAL dose = tratamento da anemia aplástica
- CsA- dose 5mg/kg/dia VO em duas doses
- Melhor resposta- AR, HLA-DR15, cariótipo normal e MO hipocelular

Talidomida e lenalidomida

- Talidomida: droga acessível em nosso meio, dose: 50-200mg VO a noite, Efeitos colaterais frequentes, risco para trombose, particularmente se associado a fatores estimulantes (alfa-darbepoetina).
- Lenalidomida: Revlimid®, Celgene, droga não liberada em nosso meio (programa especial RevAssist), aprovada pelo FDA para síndrome do 5q-, Dose: ainda em estudo, 10 mg/d VO por 21 dias a cada 28 dias ou 10 mg/d contínua.

Agentes hipometilantes

► 5- Azacitidina (Vidaza®)

Apresentação: ampolas de 100 mg

Dose: 75 mg/m²/dia por 7 dias, repetir a cada 4 semanas, por pelo menos 4 ciclos. Tratamento deve ser continuado, enquanto houver evidências de benefício.

► Decitabina (Dacogen™) – agente hipometilante

Apresentação: ampolas de 50 mg

Dose ainda em estudo:

Esquema 1:: 15 mg/m²/dia EV em 3 horas, a cada 8 horas

Esquema 2: 45 mg/m²/d) EV em 3 horas por 3 dias

Esquema 3: 20mg/m²/dia EV em 1 hora por 5 dias

Repetir o ciclo a cada 6 semanas por menos 4 ciclos. Tratamento deve ser continuado, enquanto houver evidências de benefício.

Poliqimioterapia:

- Esquemas semelhantes aos utilizados para LMA de novo (combinação de ARA-C com antracíclicos ou fludarabina), podem ser utilizados, taxa de remissão completa entre 20-70%, com tempo de RC curta.
- Candidatos: pacientes de alto risco com menos de 60 anos de idade, bom performance status e sem doador para transplante.
- Melhor resposta: pacientes com cariótipo normal.

TCTH:

- É a única modalidade terapêutica que oferece potencial cura.
- Candidatos: pacientes de alto risco, doador HLA-compatível, sem comorbidades.
- Em três anos, a sobrevida livre de doença de pacientes com SMD submetidos ao TCTH de doadores aparentados HLA-idênticos varia de 29% a 40%; a mortalidade não relacionada à recidiva varia de 37% a 50% e a taxa de recidiva de 23% a 48%.

Indicações das modalidades de TCTH em SMD (Grupo brasileiro)

► TCTH mieloablativo de doador aparentado HLA idêntico

pacientes <60 anos, com:

- IPSS intermediário 2 e alto risco no momento do diagnóstico

- IPSS baixo risco ou intermediário 1 em uma das seguintes situações: aparecimento de uma citopenia grave e dependência transfusional, evolução clonal, evolução do IPSS para uma categoria mais avançada

▶ ***TCTH mieloablativo de doador não aparentado***

- pacientes abaixo de 40 anos de idade com diagnóstico de SMD nas mesmas situações descritas acima.
- pacientes entre 40-55 anos: considerações individuais

▶ ***TCTH não mieloablativo de doador aparentado***

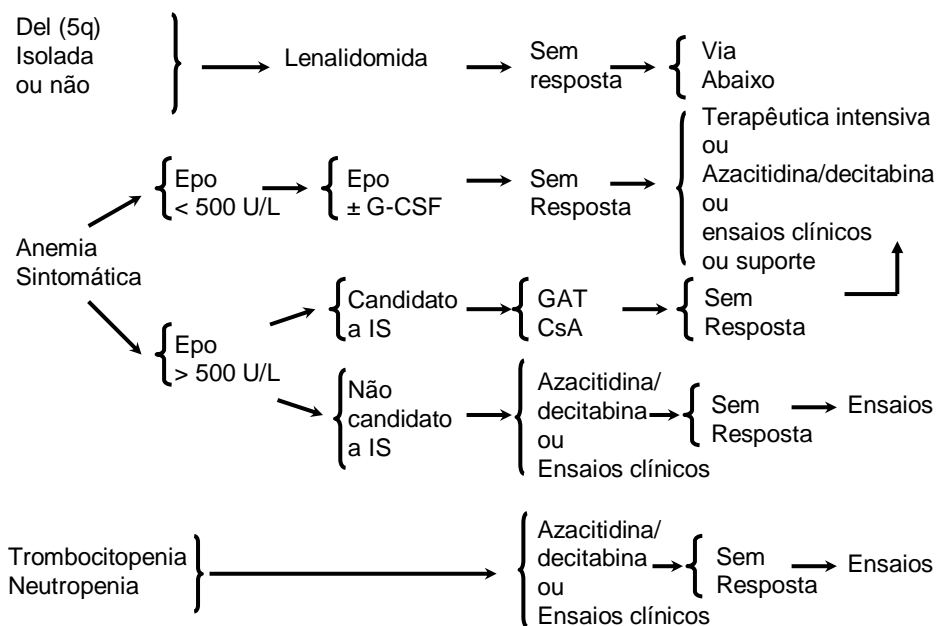
- pacientes abaixo de 60 anos de idade com co-morbidade e de alto risco
- pacientes entre 60-70 anos: considerações individuais.

▶ ***TCTH autólogo:***

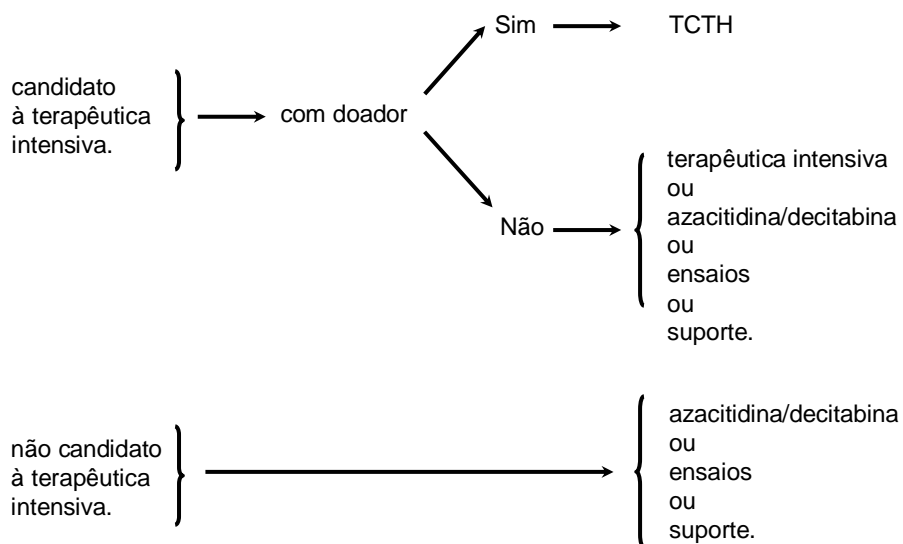
- Pacientes abaixo de 60 anos de idade sem doador aparentado, com boa resposta a QT de indução .
- pacientes entre 60-70 anos: considerações individuais.
- Sugere-se utilizar guideline do NCCN- v.2008 para tratamento de pacientes de alto e baixo risco. Para tratamento da anemia, sugere-se modificação, baseado em dados nacionais.
- A resposta ao tratamento deve ser graduada de acordo com o descrito pelo IWG (Cheson, 2006).

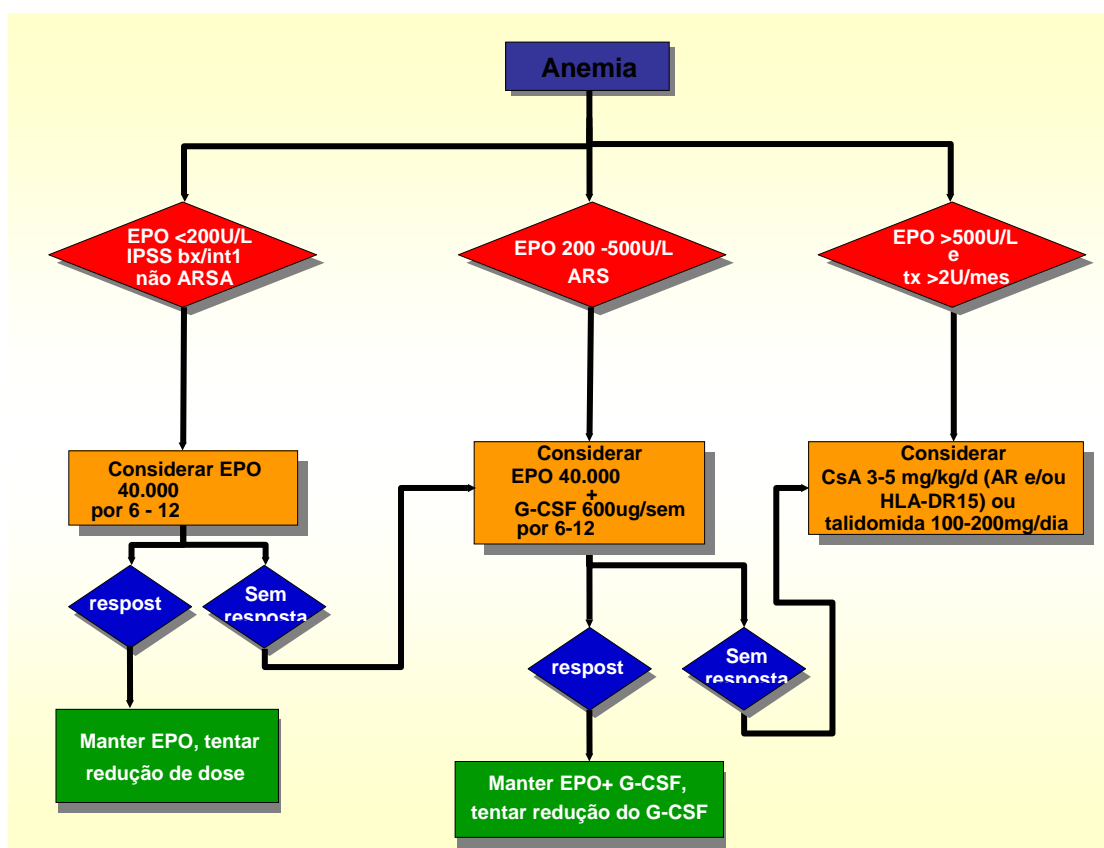


NCCN 2008 IPSS BX/INT-1



NCCN 2008 IPSS INT-2/ALTO





Anexo I:

► Critérios Mínimos para diagnóstico de SMD (Valent P, 2007):

Critérios mínimos para diagnóstico de SMD (dx realizado quando ambos os critérios A e pelo menos 1 dos critérios B são preenchidos, mas se o paciente apresenta doença clonal mielóide, os critérios C devem ser aplicados.

Pré-requisitos (A):

- Citopenia persistente de uma ou mais linhagens; Hhb < 11g/dl, neut: <1500/mm³, plaq < 100.000/mm³
- Exclusão de outras doenças hematológicas e não hematológicas como causa de citopenia/displasia

Critérios decisivos (B):

- Displasia em pelo menos 10% das células ao mielograma, das linhagens eritróide, neutrofílica ou megacariocítica e > 15% de sideroblastos em anel.
- 5-19% de blastos no mielograma
- Anormalidades citogenéticas típicas (Convencional ou FISH)

Co-critérios (C) (para pacientes que preenchem os critérios A, mas não B, mas que apresentam dados clínicos típicos, como por ex. anemia macrocítica dependente de transfusão.

- Fenótipo Anormal na Imunofenotipagem (eritróide e/ou mielóide)
- Monoclonalidade definida por ensaios moleculares ou presença de mutação pontual (ex. RAS)
- redução da formação de colônias da MO ou de células progenitoras periféricas

Anexo II :

► Critérios de Citopenia idiopática de significado indeterminado

<ul style="list-style-type: none">Definição: Citopenia de uma ou mais linhagens por > 6 meses: Hhb < 11g/dl, neut: <1500/mm³, plaq < 100.000/mm³ Excluir SMD (ver critérios B e C) Outras causas de citopenias devem tb ser excluídas (ver critérios B e C)
<ul style="list-style-type: none">Investigação inicial que é necessária para estabelecer o dx de ICUSHistória detalhada (toxinas, drogas, eventos mutagênicos, etc)Investigação clínica, incluindo RX e USG-abdome)Diferencial de leucócitos (microscopia) e bioquímica completaBMO com imunohistoquímicaMielograma com reação de PerlsAnálise citogenética, incluindo FISH (5q31, CEP7, CEP8, 20q, CEPY, p53)Análise molecular quando apropriadas (ex: rearranjo de TCR-neutropenia)Exclusão de infecções virais (EBV, HIV, CMV, EBV, outros)
<ul style="list-style-type: none">Investigação seqüencial recomendada:Hemograma e bioquímica em intervalos de 1-6 mesesNaqueles em que a suspeita clínica de SMD é mais forte; estudo medular

► Anexo III: Classificação FAB

	% blasto SP	% blasto MO	Outros
AR	≤ 1	< 5	-
ARSA	≤ 1	< 5	Sideroblastos anel $> 15\%$
AREB	≤ 5	5-20	-
AREBt	$> 5^*$	> 20 e $< 30^*$	Bastonete Auer*
LMMC	< 5	< 20	Monócito $> 1.000/\text{mm}^3$

- *Para inclusão na AREBt basta um dos parâmetros

► **Anexo IV: Classificação WHO**

Subtipo	SP	MO
AR	Anemia, 0 ou raros blastos	Só displasia de SV, <5% bl, < 15% AS
ARSA	Anemia, 0 ou raros blastos	Só displasia de SV, <5% bl, >= 15% AS
CRDM	Citopenia, 0 ou raros blastos, Sem Auer, <1000 monócitos	displasia ≥ 10% cel em ≥ 2 linhagens <5% blastos Sem Auer <15% SA
CRDM-SA	Citopenia, 0 ou raros blastos, Sem Auer, <1000 monócitos	displasia ≥ 10% cel em ≥ 2 linhagens <5% blastos Sem Auer >= 15% SA
AREB-1	Citopenia, <5% blastos Sem Auer <1000 monócitos	Displasia de 1 ou mais linhagens 5-9% blastos Sem Auer
AREB-2	Citopenia, 5- 19% blastos Com ou sem Auer <1000 monócitos	Displasia de 1 ou mais linhagens 10-19% blastos Com ou sem Auer
SMD- inclassificável	citopenia 0 ou raros blastos, Sem Auer	displasia ≥ 10% cel em 1 linhagem <5% blastos Sem Auer
Síndrome do 5q-	Anemia Plaquetas aum ou nl <5% de blastos	Megacariócitos hipolobados, <5% de blastos Citogenética 5q- isolado Sem Auer



► Anexo V: IPSS e WPSS

	IPSS	WPSS
Parâmetros	Nº citopenias* :0/1 (0 pto), 2/3 (0,5 pto) Cariótipo** : bom (0 pto), interm (0.5 pto), ruim (1 pto) Blastos MO(%) : <5 (0 pto), 5-10 (0,5 pto), 11-20 (1,5 pto), 21-30 (2 ptos)	WHO : AR, ARSA, 5q- (0 pto), CRDM (1 pto), AREB-1 (2 pto), AREB-2 (3 ptos) Cariótipo** : bom (0 pto), interm (1 pto), ruim (2 ptos) Neces. regular tx : não (0 pto), sim (1 pto)
Grupos de risco	Baixo:0 Interm 1: 0,5-1,0 Interm 2: 1,5-2,0 Alto: >=2,5	Muito baixo: 0 Baixo: 1 Int: 2 Alto: 3-4 Muito alto: 5-6
Sobrevida (anos), de acordo com escore	Baixo: 5,7 Interm 1: 3,5 Interm 2: 1,2 Alto: 0,4	Muito baixo: 11,3 Baixo: 5,2 Int: 3,6 Alto: 1,6 Muito alto: 0,7

Referências

- Greenberg P, Cox C, et al. International scoring system for evaluating prognosis in myelodysplastic syndromes. Blood 89:2079-88, 1997.
- Valent P, Horny HP, Bennett JM, Fonatsch C, Germing U, Greenberg P, et al. Definitions and standards in the diagnosis and treatment of the myelodysplastic syndromes: Consensus statements and report from a working conference. Leuk Res. 2007 Jun;31(6):727-36.
- Vardiman JW, Harris NL, Brunning RD. The WHO classification of the myeloid neoplasms. Blood 100:2292-302, 2002.
- Cheson BD, Greenberg PL, Bennett JM, Lowenberg B, Wijermans PW, Nimer SD, et al. Inical application and proposal for modification of the International Working Group (IWG) response criteria in myelodysplasia. Blood. 108(2):419-25, 2006.
- **Consenso do grupo brasileiro**
- Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia 28: 167-237, 2006 (vários artigos enfocando guia diagnóstico, classificações e sugestões de tratamento de especialistas brasileiros).
- <http://www.nccn.org>