

Resultados do transplante alogênico de células tronco hematopoiéticas em síndrome mielodisplásica do Hospital Universitário Walter Cantídio

Results of the hematopoietic stem cell transplantation in myelodysplastic syndrome of Hospital Universitário Walter Cantídio

Missielle Duarte Cordeiro Barroso¹. Romélia Pinheiro Gonçalves¹. Fernando Barroso Duarte^{1,2}.

1 Universidade Federal do Ceará (UFC), Fortaleza, Ceará, Brasil. 2 Hospital Universitário Walter Cantídio (HUWC), Fortaleza, Ceará, Brasil.

RESUMO

Introdução: Síndromes mielodisplásicas (SMD) são um grupo heterogêneo de distúrbios hematopoiéticos clonais que têm maior chance de progressão para Leucemia Mielóide Aguda (LMA). O Transplante Alogênico de Células Tronco Hematopoiéticas (TCTH) representa o tratamento curativo mais efetivo para SMD até o momento. **Objetivos:** descrever o perfil dos pacientes com SMD, que realizaram TCTH alogênico, no Hospital Universitário Walter Cantídio (HUWC) em Fortaleza, Ceará. **Metodologia:** estudo retrospectivo observacional e descritivo com onze pacientes com SMD de novo que realizaram TCTH alogênico no período de fevereiro de 2015 a junho de 2018. **Resultados:** total de onze pacientes, idade ao diagnóstico de dezenove a sessenta e seis anos (média 46 anos). Três pacientes deleção do 5q (duas com alterações adicionais), quatro hipocelulares, um com displasia de múltiplas linhagens (p53 positivo na imunohistoquímica), duas com excesso de blastos tipo 2, uma com sideroblastos em anel (baixo risco). Dez doadores aparentados com fonte das células de sangue periférico e um não aparentado com fonte de medula óssea. Óbitos: uma paciente com excesso de blastos e um paciente com displasia multilinhagem. **Conclusão:** é possível identificar pacientes com SMD de baixo risco que tenham indicação de TCTH alogênico. Anormalidades citogenéticas adicionais à deleção 5q não tiveram impacto negativo. Também reforçamos a importância prognóstica do p53.

Palavras-chave: Transplante de medula óssea. Síndromes mielodisplásicas. Citogenética.

ABSTRACT

Introduction: Myelodysplastic syndromes (MDS) are a heterogeneous group of clonal hematopoietic disorders that are more likely to progress to acute myeloid leukemia (AML). Alogenic Haematopoietic Stem Cell Transplantation (HSCT) represents the most effective curative treatment for MDS to date. **Objectives:** To describe the profile of patients with MDS, who performed HSCT at the Walter Cantídio University Hospital (HUWC) in Fortaleza, Ceará. **Methodology:** Retrospective observational and descriptive study with eleven patients with newly diagnosed MDS who performed HSCT in the period of February, 2015 to June, 2018. **Results:** Total of eleven patients, age at diagnosis from nineteen to sixty-six years (mean age 46 years). Three deletion patients of the 5q (two with additional alterations), four hypocellular, one with multiple lineage dysplasia (p53 positive in immunohistochemistry), two with excess type 2 blasts, one with ring sideroblasts (low risk). Ten related donors with peripheral blood cell source and one non-related source of bone marrow. Deaths: a patient with excess blasts and a patient with multilineal dysplasia. **Conclusion:** It is possible to identify patients with low-risk MDS who have an indication for Alogenic Hematopoietic Stem Cell Transplantation. Additional cytogenetic abnormalities at the 5q deletion had no negative impact. We also reinforced the prognostic significance of p53.

Keywords: Bone marrow transplantation. Myelodysplastic syndromes. Cytogenetics.

Autor correspondente: Missielle Duarte Cordeiro Barroso, Rua Osvaldo Cruz, 1900, Aldeota, Fortaleza, Ceará. CEP: 60125-048. Telefone: +55 85 99788-7928. E-mail: missielleduarte@hotmail.com

Conflito de interesses: Não há qualquer conflito de interesses por parte de qualquer um dos autores.

Recebido em: 16 Mar 2019; Revisado em: 25 Out 2020; Aceito em: 17 Nov 2021.

INTRODUÇÃO

Síndromes mielodisplásicas (SMD) são um grupo heterogêneo de distúrbios hematopoéticos clonais caracterizados por hematopoiese ineficaz que cursam com citopenias e têm maior chance de progressão para leucemia mieloide aguda. Ocorrem principalmente em idosos (idade média: 70 anos), com predominância no sexo masculino.¹

Classificação da OMS de 2016: MDS SLD: Síndrome mielodisplásica com displasia de linhagem única; MDS RS SLD: Síndrome mielodisplásica com sideroblastos em anel e displasia de linhagem única; MDS MLD: Síndrome mielodisplásica com displasia multilinhagem; MDS RS MLD: Síndrome mielodisplásica com sideroblastos em anel e displasia multilinhagem; MDS del (5q): Síndrome mielodisplásica deleção 5q isolada ou com uma anormalidade adicional, exceto -7 ou del (7q); MDS EB: Síndrome mielodisplásica com excesso de blastos; MDS: inclassificável.

A classificação revista da OMS (WHO 2016) de SMD inclui a presença de uma mutação em SF3B1 para considerar um diagnóstico de SMD RS (com displasia de uma ou várias linhagens), quando apenas 5% sideroblastos em anel.²

As características citogenéticas representam um dos fatores mais importantes na determinação do tratamento, desfecho e sobrevida para pacientes com síndrome mielodisplásica. Portanto, a citogenética é incluída no International Prognostic Scoring System (IPSS) para prever a expectativa de vida. Nos pacientes não tratados, o IPSS identificou três categorias citogenéticas associadas a sobrevida diferente. Cariótipo normal, bem como deleção do cromossomo Y, 5q- e 20q- como únicas anormalidades foram consideradas uma categoria de bom prognóstico; cariótipos complexos e anormalidades envolvendo o cromossomo 7 foram considerados como uma categoria de alto risco. Todos os outros cariótipos foram considerados de risco intermediário. O IPSS foi desenvolvido com base em dados de uma grande série de pacientes com SMD primária que tiveram cuidados de suporte. O impacto dessas categorias citogenéticas nos resultados de pacientes com SMD submetidos a transplante alogênico de células-tronco hematopoéticas (TCTH) alogênico pode ser diferente. Os três grupos citogenéticos categorizados pelo IPSS também foram mantidos no mais recente Sistema de Pontuação Prognóstica com base na classificação da OMS (R-IPSS), que incluiu a necessidade de transfusões entre os fatores adversos a serem considerados para a classificação prognóstica.³

Agentes hipometilantes têm demonstrado recentemente prolongar a sobrevida em subcategorias de pacientes de alto risco. No entanto, atualmente o transplante alogênico de células-tronco hematopoéticas (TCTH) representa o tratamento curativo mais efetivo para SMD. Após a introdução do condicionamento de intensidade reduzida (RIC), o TCTH alogênico também é considerado uma opção para pacientes idosos, nos quais a incidência de SMD é consideravelmente maior.³

Esse trabalho descreve as características demográficas, clínicas e os desfechos dos pacientes que realizaram TCTH alogênico por SMD no Hospital Universitário Walter Cantídio (HUWC) no período de fevereiro de 2015 a junho de 2018.

MATERIAIS E MÉTODOS

Trata-se de um estudo retrospectivo observacional para descrever as características epidemiológicas, clínicas e laboratoriais dos pacientes que realizaram TCTH alogênico por SMD no Hospital Universitário Walter Cantídio (HUWC), que teve como fonte os pacientes do banco latino americano de TCTH Alogênico por SMD (<http://www.tmo.med.br>). O trabalho foi aprovado no Comitê de Ética do HUWC.

A casuística foi constituída por todos os pacientes transplantados com diagnóstico de SMD de novo no período analisado (total de onze pacientes), que estavam dentro das características dos critérios de inclusão e fora dos critérios de exclusão. Os critérios de inclusão foram pacientes que realizaram TCTH no HUWC por SMD de fevereiro de 2015 a junho de 2018. Foram excluídos: pacientes com leucemia mieloide aguda secundária a SMD, pacientes com Síndrome Mielodisplásica/Síndrome Mieloproliferativa,

Os dados (idade, sexo, cariótipo, fonte de células, tipo de doador, regime de condicionamento, classificação OMS, estratificação (R-IPSS), doença do enxerto contra o hospedeiro (DECH) e incompatibilidade ABO) foram obtidos a partir de prontuários médicos, que serviram de base para a coleta de dados. Os dados foram analisados em programa Excel.

RESULTADOS

No nosso estudo, (n = 11 pacientes) a maioria são do sexo feminino. Já no banco latino americano de SMD (n=282 pacientes) 56% são do sexo masculino. A maioria dos pacientes teve fonte das células sangue periférico e fez condicionamento mieloablativo. No banco latino americano de SMD, foram 47% sangue periférico, 51% medula óssea e 2% cordão e também predominou o condicionamento mieloablativo. As características do diagnóstico são descritas na Tabela 1. As características do transplante são descritas nas Tabelas 2 e 3.

A paciente SMD com sideroblastos em anel, que é um subtipo de SMD de baixo risco segundo a OMS, tinha 4% de blastos na medula e evoluiu com necessidade de suporte transfusional de hemoglobina e plaquetas. Não apresentou resposta satisfatória à azacitidina e necessitou de TCTH alogênico. Evoluiu estável seis meses após o transplante.

Nesse trabalho, uma paciente tinha deleção 5q isolada, uma paciente tinha deleção do 5q +t (1;5), e uma paciente tinha deleção do 5q +mar 19. As pacientes com 5q- e alterações adicionais, desse estudo, evoluíram estáveis, sem complicações graves durante a internação do TCTH.

Quatro pacientes tinham medula hipocelular, sendo esse subtipo o mais prevalente dentre as SMDs inclassificáveis desse estudo.

O paciente com SMD com displasia de múltiplas linhagens e p53+ faleceu no D+18 por choque hemorrágico. Ele havia isolado em hemocultura *Stenotrophomonas Maltophilia*.

Esse estudo, contou com duas pacientes com excesso de blastos tipo 2 (EB 2). Uma delas tinha o R-IPSS muito alto e foi à óbito. A outra paciente EB2 está viva, 3 anos pós-transplante. Ela apresenta bom controle de DECH crônico de pele, olhos, fígado e pulmão. Apresenta também IRC pré-dialítica.

Tabela 1. Características do diagnóstico.

	Nº de pacientes
Idade	
< 40 anos	3
40-49 anos	2
50-59 anos	5
60-69 anos	1
Sexo	
Masculino	7
Feminino	4
Classificação OMS	
5q-	3
RS	1
MLD	1
EB2	2
Inclassificável	4*
R-IPSS	
Baixo	1
Intermediário	2
Alto	2
Muito Alto	1
Cariótipo	
Normal	2
5q-	1
5q- +t(1;5)	1
5q- + mar 19	1
Não	6

Legenda: 5q-: deleção do 5q, RS: sideroblastos em anel, MLD: displasia de múltiplas linhagens, EB2: Excesso de blastos tipo 2, *: hipocelular.

Tabela 2. Características do transplante.

	Nº de pacientes	
Doador	Aparentado	10
	Não-Aparentado	1
	Sexo igual	9
	Sexo Diferente	2

Continua.

Conclusão.

Tabela 2. Características do transplante.

	Nº de pacientes
Incompatibilidade ABO	
Maior	2
Menor	3
Ausente	6
Condicionamento	
Mieloablativo	7
Não-Mieloablativo	1
RIC	3

Tabela 3. Continuação características do transplante.

Fonte	Sangue periférico (n=10)
CD 34 *	3.87-9.53 x 106 /kg
Enxertia neutrofilica**	D+15
Enxertia plaquetária***	D+18
Fonte	Medula óssea (n=1)
Total de células nucleadas	3,16/ kg
Enxertia neutrofilica**	D+22
Enxertia plaquetária***	D+27

*Intervalo de variação de CD34 de N de pacientes

**Média do número de dias em que houve a recuperação dos neutrófilos de N pacientes

***Média do número de dias em que houve a recuperação das plaquetas de N pacientes

DISCUSSÃO

O fato da paciente com sideroblastos em anel ter evoluído com necessidade de TCTH alogênico demonstra a variabilidade fenotípica dentre as SMD RS. O perfil mutacional dessa paciente não é conhecido. A literatura mostra que mutações em SRSF2, U2AF1 e ZRSR2, além de em SF3B1, podem influenciar o fenótipo da SMD RS.³ O escore do MD Anderson do Garcia Manero tem como objetivo identificar pacientes com SMD de baixo risco e prognóstico ruim que podem se beneficiar de intervenção precoce. Nesse escore, já se considera como indicador de mau prognóstico blastos na medula maiores ou iguais a 4%.⁴ Em relação ao tratamento na SMD RS, foram descritos benefícios da Azacitidina.⁵ Porém, a paciente desse estudo não apresentou resposta satisfatória a azacitidina e necessitou de TCTH alogênico, evoluiu estável seis meses após o transplante.

Em relação às pacientes com deleção do 5q, os estudos descrevem que o cariótipo de deleção (5q-) é uma comum anomalia na SMD e é uma alteração de bom prognóstico.⁶ A SMD 5q-, em geral, responde bem a lenalidomida. A OMS em 2016 incluiu na categoria 5q- anormalidades adicionais, exceto monossomia do 7. Estudos clínicos não demonstraram nenhum impacto adverso de um cromossomo extra em resposta

à lenalidomida. No entanto, é incerto como a combinação de 5q- e anormalidades citogenéticas adicionais afetam o resultado de pacientes submetidos a transplante alogênico de células-tronco.⁷ Nesse estudo, com uma amostra pequena de duas pacientes com alterações adicionais à deleção do 5q, observamos evolução estável, sem complicações graves durante a internação do TCTH.

A respeito dos pacientes com SMD hipocelular, a literatura mostra que aproximadamente 10%-15% dos pacientes com SMD têm medula óssea hipocelular (h-MDS).⁸ O diagnóstico diferencial com anemia aplásica (AA) costuma ser um desafio. O diagnóstico morfológico da síndrome mielodisplásica depende da presença de características displásicas e da detecção de anormalidades cromossômicas clonais.⁹ Além disso, h-MDS pode ser distinguida de AA adquirida por meio de citometria de fluxo com a expressão do receptor do fator de necrose tumoral (TNFR1 e TNFR2) em células-tronco CD34 +.¹⁰

Em relação ao paciente SMD displasia de múltiplas linhagens e p53+ que faleceu no D+18 por choque hemorrágico, ele havia isolado em hemocultura *Stenotrophomonas Maltophilia*. Essa bactéria já foi descrita como causa de pneumonia hemorrágica em transplante de paciente com SMD.¹¹ Em relação aos critérios de mau prognóstico desse paciente, a identificação de displasia

multilinhagem é um parâmetro prognóstico independente, além dos parâmetros utilizados no R IPSS. Isso mostra a necessidade de uma avaliação da medula detalhada, não só para diagnóstico, mas também de um ponto de vista prognóstico.³ Outro critério de mau prognóstico do paciente era P53+.¹²

A respeito do prognóstico das pacientes com excesso de blastos, a literatura sugere que blastos na medula < 5% no TCTH é o maior preditor de sobrevida livre de doença e melhora nas taxas de recaída.¹³ A presença de DECH já foi associada à melhora da sobrevida global em pacientes com excesso de blastos ou citogenética ruim.¹⁴

REFERÊNCIAS

1. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H, et al. WHO Classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. Lyon: IARC; 2017.
2. Janusz K, del Rey M, Abáiga M, Collado R, Ivars D, Hernández-Sánchez M, et al. A two-step approach for sequencing spliceosome-related genes as a complementary diagnostic assay in MDS patients with ringed sideroblasts. *Leuk Res.* 2017;56:82-7.
3. Onida F, Brand R, van Biezen A, Schaap M, von dem Borne PA, Maertens J, et al. Impact of the International Prognostic Scoring System cytogenetic risk groups on the outcome of patients with primary myelodysplastic syndromes undergoing allogeneic stem cell transplantation from human leukocyte antigen-identical siblings: a retrospective analysis of the European Society for Blood and Marrow Transplantation-Chronic Malignancies Working Party. *Haematologica.* 2014;99(10):1582-90.
4. Garcia-Manero G, Shan J, Faderl S, Cortes J, Ravandi F, Borthakur G, et al. A prognostic score for patients with lower risk myelodysplastic syndrome. *Leukemia.* 2008;22(3):538-43.
5. Morita Y, Maeda Y, Yamaguchi T, Uruse F, Kawata S, Hanamoto H, et al. Five-day regimen of azacitidine for lower-risk myelodysplastic syndromes (refractory anemia or refractory anemia with ringed sideroblasts): A prospective single-arm phase 2 trial. *Cancer Sci.* 2018;109(10):3209-15.
6. Garderet L, Ziaqkos D, van Biezen A, Iacobelli S, Finke J, Maertens J, et al. Allogeneic stem cell transplantation for myelodysplastic patients with a 5Q deletion. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2018;24(3):507-13.
7. Strupp C, Nachtkamp K, Hildebrandt B, Giagounidis A, Haas R, Gattermann N, et al. New proposals of the WHO working group (2016) for the diagnosis of myelodysplastic syndromes (MDS): characteristics of refined MDS types. *Leuk Res.* 2017;57:78-84.
8. Nazha A, Seastone D, Radivoyevitch T, Przychodzen B, Carraway HE, Patel BJ, et al. Genomic patterns associated with hypoplastic compared to hyperplastic myelodysplastic syndromes. *Haematologica.* 2015;100(11):e434-7.
9. Afable MG 2nd, Wlodarski M, Makishima H, Shaik M, Sekeres MA, Tiu RV, et al. SNP array-based karyotyping: differences and similarities between aplastic anemia and hypocellular myelodysplastic syndromes. *Blood.* 2011;117(25):6876-84.
10. Kasahara S, Hara T, Itoh H, Ando K, Tsurumi H, Sawada M, et al. Hypoplastic myelodysplastic syndromes can be distinguished from acquired aplastic by bone marrow stem cell expression of the tumour necrosis factor receptor. *Br J Haematol.* 2002;118(1):181-8.
11. Katayama O, Kitagawa T, Onaka T, Yonezawa A. Rapidly progressive hemorrhagic pneumonia caused by *Stenotrophomonas maltophilia* occurring early after bone marrow transplantation in a patient with myelodysplastic syndrome. *Rinsho Ketsueki.* 2017;58(4):323-5.
12. Bejar R. Clinical and genetic predictors of prognosis in myelodysplastic syndromes. *Haematologica.* 2014;99(6):956-64.
13. Warlick ED, Cioc A, DeFor T, Dolan M, Weisdorf D. allogeneic stem cell transplantation for adults with myelodysplastic syndromes: importance of pretransplant disease burden. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2009;15(1):30-8.
14. Hiramoto N, Kurosawa S, Tajima K, Okinaka K, Tada K, Kobayashi Y, et al. Positive impact of chronic graft-versus-host disease on the outcome of patients with de novo myelodysplastic syndrome after allogeneic hematopoietic cell transplantation: a single-center analysis of 115 patients. *Eur J Haematol.* 2014;92(2):137-46.

CONCLUSÃO

SMD hipoplásica foi a mais prevalente nesse estudo dentro do subtipo inclassificável. É possível identificar pacientes com SMD de baixo risco pela OMS e que têm prognóstico ruim. Eles podem se beneficiar de intervenção precoce, mesmo pacientes SMD sideroblastos em anel. Anormalidades citogenéticas adicionais ao 5q- não tiveram impacto negativo, até o momento, nesse estudo. Também reforçamos a fundamental importância prognóstica do p53. O estudo deve continuar com um maior número de pacientes para que se possam confirmar os resultados.

Como citar:

Barroso MD, Gonçalves RP, Duarte FB. Resultados do transplante alogênico de células tronco hematopoiéticas em síndrome mielodisplásica do Hospital Universitário Walter Cantídio. *Rev Med UFC.* 2022;62(1):1-5.