

# Síndrome mielodisplásica variante hipoplásica: análise estatística no serviço de transplante de medula óssea do Hospital Universitário Walter Cantídio

## Myelodysplastic syndrome hypoplastic variant: a statistical analysis of the bone marrow transplantation service from Hospital Universitário Walter Cantídio

Henrique Girão Martins<sup>1</sup>. Karine Sampaio Nunes Barroso<sup>1,2</sup>. João Paulo de Vasconcelos Leitão<sup>1,2</sup>. Beatriz Stela Gomes de Souza Pitombeira Araujo<sup>1,2</sup>. Fernando Barroso Duarte<sup>1,2</sup>.

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

### RESUMO

**Objetivos:** Analisar, nos pacientes com síndrome mielodisplásica (SMD) variante hipoplásica do serviço de transplante de medula óssea, a resposta ao transplante e realizar comparação com os dados do banco de dados Latino-Americano de SMD. **Metodologia:** Estudo analítico, corte transversal e retrospectivo por análise de prontuários, incluídos todos os pacientes com diagnóstico de SMD submetidos a transplante de medula óssea, avaliação do seguimento pós-transplante, sobrevida global e complicações. Comparação com dados do banco de dados da Sociedade Latino-Americana de SMD. Análise estatística pelo programa JAMOMI e MedCalc. **Resultados:** Um total de 13 pacientes com SMD receberam transplante de medula óssea alogênico, dos quais 6 apresentavam variante hipoplásica, correspondendo a 46,15%. Comparado aos dados do banco de dados latino-americano, essa porcentagem é de apenas 12,75%. **Conclusões:** Nosso serviço apresentou uma frequência maior de SMD variante hipoplásica que a descrita na literatura médica, que corresponde a apenas 10-15%. Dos 6 pacientes portadores de SMDh, dois evoluíram a óbito, chegando a 33,3% contra os 13,5% do banco de dados Latino-Americano. Os outros pacientes transplantados encontram-se em remissão até o presente momento com taxa de sobrevida global em 2 anos de 83,3%, apresentando bons resultados comparados à literatura mundial.

**Palavras-chave:** Síndromes mielodisplásicas. Neoplasias da medula óssea. Transplante de medula óssea.

### ABSTRACT

**Objectives:** To analyze, in patients with myelodysplastic syndrome (MDS) hypoplastic variant of the Bone Marrow Transplant service, the response to the transplant and perform a comparison with data from the MDS Latin American database. **Methodology:** Analytical, cross-sectional and retrospective study by analyzing medical records, including all patients diagnosed with MDS undergoing bone marrow transplantation, evaluation of post-transplantation follow-up, overall survival and complications. Comparison with data from the database of the MDS Latin American Society. Statistical analysis using the JAMOMI and MedCalc programs. **Results:** A total of 13 MDS patients received an allogenic bone marrow transplant, of which 6 had hypoplastic variant, corresponding to 46.15%. Compared to data from the Latin American database, this percentage is only 12.75%. **Conclusions:** Our service presented a higher frequency of hypoplastic variant MDS than that described in the medical literature, which corresponds to only 10-15%. Of the 6 patients with hypoplastic MDS, two died, reaching 33.3% against 13.5% in the Latin American database. The other transplanted patients are in remission so far with an overall 2-year survival rate of 83.3%, showing good results compared to the world literature.

**Keywords:** Myelodysplastic Syndromes. Bone Marrow Neoplasm. Bone Marrow Transplantation.

**Autor correspondente:** Henrique Girão Martins, Rua Tibúrcio Cavalcante, 810, Meireles, Fortaleza, Ceará. CEP: 60125-100. Telefone: +55 85 99725-4557. E-mail: henriquegiron@gmail.com

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

Recebido em: 09 Mar 2020; Revisado em: 06 Out 2020; Aceito em: 17 Nov 2021.

## INTRODUÇÃO

A síndrome mielodisplásica (SMD) representa um grupo heterogêneo de doença neoplásica do setor mielóide caracterizada pela hematopoiese ineficaz. É uma doença clonal das células hematopoiéticas caracterizada pelo surgimento de citopenias, displasia de uma ou mais linhagens mielóides, anormalidades genéticas recorrentes e risco de evolução para leucemia mielóide aguda.<sup>1</sup> Esta patologia é cada vez mais diagnosticada na população brasileira, principalmente pelo acesso precoce a serviços especializados e aumento da faixa etária populacional. A variante síndrome mielodisplásica hipoplásica (SMDh) é uma entidade morfológica, não sendo uma classificação específica pelos critérios da Organização Mundial de Saúde (OMS) 2016, definida pela presença de hipocelularidade na medula óssea (inferior a 30% em menores de 60 anos e inferior a 20% em maiores de 60 anos). Alguns estudos sugerem a definição de SMDh como celularidade inferior a 25% independente da idade.<sup>2</sup> Essa entidade representa aproximadamente 10 a 20% de todos os casos de síndrome mielodisplásica conforme descrito em literatura mundial, costumando ocorrer em pacientes jovens, apresentar-se com neutropenia ou trombocitopenia graves, menor porcentagem de blastos em estudo medular e associação a prognósticos mais favoráveis.<sup>1,2</sup>

O diagnóstico diferencial entre SMDh e anemia aplástica pode ser difícil já que essas duas patologias se apresentam clinicamente e laboratorialmente de forma bastante semelhantes. No entanto, estudo de medula óssea com displasia significativa (maior que 10%) em uma ou mais linhagens mielóides, aumento de blastos (superior a 5%), presença de fibrose ou um estudo genético demonstrando anormalidades podem ser formas de diagnosticar a síndrome mielodisplásica.<sup>3</sup> Por causa de tais semelhanças, acredita-se que essas duas patologias possuem mecanismos fisiopatológicos semelhantes, ressaltando a via imunomediada.<sup>4</sup> Células da medula óssea de pacientes com SMD de riscos baixos costumam expressar marcadores de apoptose e apresentam evidência de morte celular programada. A atividade das citocinas geralmente estão expressas de forma anômala, independente da celularidade medular, com aumento do fator de necrose tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ), aumento da expressão do ligante indutor de apoptose relacionado ao TNF (TRAIL) e do interferon gama (INF- $\gamma$ ).<sup>4,5,6</sup> Além de estudos demonstrando sinais de ativação imune com expansão específica sugestiva de resposta mediada por linfócitos T CD8, embora não haja conhecimento de quais antígenos atuam como gatilho para essa resposta imune.<sup>5,7,8</sup> Pacientes portadores da trissomia do cromossomo 8, alteração também vista na anemia aplástica, apresentam melhores respostas a terapia imunossupressora, o que indica a presença de forte mecanismo imunológico em atuação na insuficiência medular presente nessa doença.<sup>5</sup>

A SMDh, em alguns trabalhos retrospectivos, foi reportada como fator de melhor prognóstico e com menor frequência de anormalidades cromossômicas do que as formas não hipoplásicas (SMDn),<sup>9</sup> enquanto outros não demonstram diferença significativa em desfecho. Portanto, o prognóstico

da forma hipoplásica continua debatível.<sup>10</sup> Em um estudo retrospectivo, foram avaliados 234 pacientes com diagnóstico de SMDh (de um total de 1291 pacientes com síndrome mielodisplásica), sendo 85 deles (36%) portadores de anormalidades cromossômicas, porém sem diferença estatística relevante em comparação com o grupo de pacientes com SMDn. Esse mesmo estudo demonstrou que a população com SMDh apresentou menor número de mutações por indivíduo e menor incidência de mutações de fatores de *splicing* (como SF3B1 e SRSF2), assim como as mutações no ASXL1 e TET2 em comparação com a população com SMDn. Também foi observado que o grupo com SMDh demonstrou sobrevida global significativamente superior a forma SMDn e inferior ao grupo de pacientes com anemia aplástica.<sup>11</sup>

Em estudo conduzido por Huang, T.C. et al (2008), em 189 pacientes diagnosticados com síndrome mielodisplásica, 37 (19,6%) apresentavam critérios para a forma hipoplásica. Foi realizada avaliação citogenética em 33 pacientes, sendo 14 (42,4%) portadores de anormalidades cromossômicas (incidência semelhante a da população SMDn). Nenhum paciente portador de SMDh, nesse estudo, apresentou monossomia do 7 (-7) ou deleção do 7q (7q-). Não foram observadas outras alterações significativamente relevantes em relação ao grupo SMDn, porém o grupo SMDh possuía menor incidência de mutações no RAS, AML1 e de hipermetilações no SOCS1 e SHP1.<sup>7,12</sup>

Em outro estudo realizado com 129 pacientes portadores de SMDh comparados a 115 SMDn, foi observado que o grupo hipoplásico apresentou menor contagem de plaquetas, neutrófilos e blastos em sangue periférico do que o grupo normo-hipercelular. Também foi evidenciada diferença estatística significativa na classificação (utilizados critérios da OMS 2016), sendo o subtipo displasia de única linhagem com citopenias refratárias mais prevalente no grupo SMDh (31% vs. 7%) e o subtipo displasia de múltiplas linhagens com citopenias refratárias sendo menos prevalente nesse grupo (26% vs. 48%), e as formas não classificáveis também foram mais observadas no grupo da SMDh (8,5% vs. 2,6%).<sup>13</sup> A análise em questão também avaliou sobrevida global (SG) e sobrevida livre de progressão para leucemia mielóide aguda - LMA - (SLP-LMA), identificando assim melhores marcadores de sobrevida na forma hipoplásica. A SG em 5 anos foi de 66%, estatisticamente superior a do grupo SMDn (49%), e a SLP-LMA em 5 anos de 63%, também superior estatisticamente a do grupo SMDn (41%).<sup>14</sup>

Pacientes jovens que possuem doador de medula óssea aparentado e citogenética desfavorável ou escore de risco R-IPSS (*Revised International Prognostic Scoring System*) de risco elevado<sup>15,16</sup> devem ser submetidos ao transplante de medula óssea alogênico, única terapia curativa para SMD.<sup>17</sup> Terapia de suporte transfusional, lenalidomida (principalmente nas formas com deleção do 5q), terapia imunossupressora ou com hipometilantes nas formas com presença de blastos (azacitidina ou decitabina)<sup>18,19,20</sup> podem

beneficiar pacientes de maior faixa etária com comorbidades e ineligíveis ao transplante de medula óssea. Entretanto, não existe, na literatura, comparação da evolução pós-transplante de medula óssea no subgrupo em questão, que é realizada no nosso estudo, além da análise comparativa com os resultados presentes no banco de dados Latino-Americano de síndrome mielodisplásica.<sup>21,22</sup>

## MATERIAL E MÉTODOS

Estudo transversal, retrospectivo, de dados coletados em prontuários dos pacientes com diagnóstico de síndrome mielodisplásica submetidos a transplante de medula óssea alogênico no período de 1 janeiro de 2010 a 30 de novembro de 2019 no Hospital Universitário Walter Cantídio. Considerou-se portadores de síndrome mielodisplásica variante hipoplásica (SMDh) aqueles que preenchiam os critérios de biópsia de medula óssea com celularidade inferior a 30% em pacientes com idade inferior ou igual a 60 anos e celularidade inferior a 20% naqueles com idade superior a 60 anos. Excluiu-se do estudo pacientes com diagnóstico de leucemia mieloide aguda secundária a síndrome mielodisplásica, sendo incluídos um total de 13 pacientes, dos quais 6 possuíam critério para variante hipoplásica e 7 como normo-hipercelular.

Utilizou-se como instrumento de coleta de dados o programa Epi Info com análise das variáveis clínicas e epidemiológicas (idade ao diagnóstico e transplante, sexo, performance clínica, tratamentos prévios e necessidade transfusional), tipo de transplante alogênico realizado, tipo de condicionamento realizado, complicações pós-transplante (doença de enxerto contra hospedeiro e infecções) e causa de óbito dos pacientes avaliados. A revisão bibliográfica foi realizada através das plataformas de pesquisa Pubmed, plataforma CAPes e Medline, usando as palavras chaves “Síndrome Mielodisplásica Hipoplásica”, “Tratamento” e “Transplante de Medula Óssea” para embasamento teórico da introdução e discussão deste trabalho. O trabalho possui aprovação pelo Comitê de Ética da Universidade Federal do Ceará número 22451019.6.0000.5045.

A coleta de dados do banco de dados Latino-Americano de síndrome mielodisplásica foi realizada pela página eletrônica da sociedade no endereço <http://tmo.med.br>, sendo todos os pacientes com definição de síndrome mielodisplásica forma hipoplásica ou hipocelular incluídos para análise comparativa com os resultados encontrados em nosso serviço, realizado no período de 1 de janeiro a 30 de novembro de 2019. A análise estatística foi realizada usando os programas Epi Info, JAMOVI e MedCalc, considerando avaliação de sobrevida global pelo método de Kaplan-Meier considerando significado estatístico como  $p < 0,05$ , outras análises comparativas foram realizadas a partir de teste qui-quadrado também considerando relevância estatística  $p < 0,05$ .

Foram respeitados os princípios bioéticos com o objetivo de resguardar os direitos dos pacientes envolvidos no trabalho, de acordo com as questões expressas na Resolução 466/12

do Conselho Nacional de Saúde do Ministério da Saúde. O presente estudo foi avaliado e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa envolvendo seres humanos do Hospital Universitário Walter Cantídio.

## RESULTADOS

Nosso estudo identificou 13 pacientes com diagnóstico de síndrome mielodisplásica submetidos a transplante de medula óssea alogênico. O banco de dados Latino-Americano (BDLA) de síndrome mielodisplásica apresentava um total de 290 pacientes com diagnóstico de SMD dos quais 37 possuíam critérios para variante hipoplásica.

Foi observado no nosso serviço a prevalência de 46,15% (6 de 13 pacientes) da forma SMDh, enquanto no BDLA foi de 12,75%. A forma SMDh apresentou prevalência de pacientes do sexo masculino de 50% e sexo feminino de 50% (3 homens e 3 mulheres), não havendo diferença na distribuição ao sexo. A forma SMDn, entretanto, evidenciou uma predominância do sexo feminino, correspondendo a 71,5% (5 mulheres e 2 homens) dos pacientes desse grupo. Quando comparado à BDLA, a forma SMDh mostrou prevalência de 54% de homens e 46% de mulheres, não apresentando tendência a prevalência de algum gênero específico, resultado semelhante ao encontrado em nosso serviço.

Quando analisado em relação à faixa etária, nosso grupo de SMDh evidenciou uma prevalência de pacientes com idade inferior a 60 anos (83,3%) durante o transplante de medula óssea, correspondendo a 33% com menos de 40 anos, 50% entre 41 e 60 anos e 16,7% com mais de 60 anos. Quando avaliada a forma normo-hipercelular, identificamos uma prevalência semelhante na faixa etária, sendo aqueles com menos de 60 anos correspondentes a 85,7%; com 28,6% apresentando idade inferior a 40 anos; 57,1% idade entre 41 e 60 anos e 14,3% com mais de 60 anos. Ao avaliarmos os pacientes do BDLA de síndrome mielodisplásica, observamos uma prevalência na faixa etária inferior a 60 anos (97,3%), sendo 64,86% com idade inferior a 40 anos, 32,44% entre 41 e 60 anos e 2,7% com mais de 60 anos, apresentando prevalência estatística em idade inferior a 60 anos ( $p < 0,001$ ). A média idade apresentada em cada grupo pode ser observada na Tabela 1. A distribuição conforme classificação OMS 2016 é vista na Tabela 2. Avaliando a classificação de risco pelo escore R-IPSS, foi observado que o grupo hipoplásico apresentou 33,3% dos pacientes de baixo risco, 66,7% de risco intermediário e nenhum paciente de risco alto ou muito alto. O grupo normo-hipercelular apresentou 28,6% dos pacientes de risco intermediário, 14,3% de risco muito baixo e 57,1% de risco alto. Comparativamente, o grupo hipoplásico do BDLA apresentou 2,7% de risco muito baixo, 16,22% de risco baixo, 35,14% de risco intermediário, 2,7% risco alto e em 29,73% não pôde ser avaliado estratificação de risco por ausência de dados.

A análise de dependência transfusional pré-transplante, tipo de tratamentos inicial e classificação da OMS 2016 podem ser observados na Tabela 1.

**Tabela 1.** Distribuição epidemiológica.

Variáveis	SMDh	SMDn	Banco de dados Latino-Americano
Número de pacientes ( <i>N</i> )	6	7	37
Mediana de idade (anos)	48 ( 27 - 66)	49 (20 – 64)	35 (6 - 74)
Sexo:			
Masculino	3 (50%)	2 (28,5%)	20 (54%)
Feminino	3 (50%)	5 (71,45%)	17 (46%)
Dependência transfusional			
Sim (%)	4 (66,6%)	6 (85,7%)	23 (63,9%)
Não (%)	2 (33,3%)	1 (14,3%)	13 (36,1%)
Tratamento prévio:			
Terapia imunossupressora	2 (33,3%)	0	1 (2,7%)
Hipometilante	0	2 (28,57%)	6 (16,2%)
Indução	0	0	3 (8,1%)
Suporte	0	7 (100%)	31 (83,78%)
Eritropoetina	5 (83,3%)	1 (14,3%)	0
Lenalidomida	0	1 (14,3%)	0

**Tabela 2.** Distribuição conforme classificação de SMD pela OMS 2016 (WHO 2016).

Classificação OMS	SMDh	SMDn	Banco de dados Latino-Americano
Não classificado	0	0	22 (57,46%)
CRDU	0	0	0
CRDM	3 (50%)	1 (14,3%)	5 (13,51%)
CDRM-SA	1 (16,7%)	2 (28,57%)	0
Del 5q	2 (33,3%)	0	2 (5,41%)
AREB-1	0	1 (14,3%)	3 (8,11%)
AREB-2	0	3 (42,86%)	5 (13,51%)

Nota: CRDU: Citopenia Refratária com Displasia Unilinhagem; CRDM: Citopenia Refratária com Displasia Multilinhagem; CRDM-SA: Citopenia Refratária com Displasia Multilinhagem com Sideroblastos em Anel; Del 5q: Deleção do cromossomo 5q (deleção 5q); AREB: Anemia Refratária com Excesso de Blastos.

A avaliação citogenética dos pacientes transplantados no nosso serviço mostrou que no grupo hipoplásico houve uma prevalência de 33,3% na deleção do 5q, 16,67% apresentaram cariótipo normal e 16,67% apresentaram alteração cromossomal 46XX com 47XY, enquanto que 33,3% não possuíam cariótipo identificado presente na análise de prontuários. No grupo normo-hipercelular, 57,16% dos cariótipos foram normais, 14,29% apresentaram deleção do 5q associado a translocação (1;5), enquanto que 28,57% não possuíam citogenética presente no prontuário. Na análise do grupo do BDLA foi visto 29,73% de cariótipo normal, presença de trissomia do 8 em 8,1% e 2,7% a associação trissomia do 8 com deleção do 5q, a deleção do 5q isolada foi vista em 2,7%, monossomia do 7 em 2,7%, associação deleção do 7q com deleção do 12q em 2,7%, inversão do 9 em

2,7%, cariótipo complexo (presença de 3 ou mais alterações descritas) em 2,7% e um total de 37,84% de pacientes sem avaliação citogenética documentada no registro de dados.

O tipo de transplante de medula óssea alogênico realizado também foi avaliado. No grupo hipoplásico, 83,3% foram aparentados e 16,7% não aparentados. No grupo normo-hipercelular, houve dados semelhantes, com 85,71% aparentados e 16,67% não aparentados. No registro latino-americano, observamos 78,38% de transplantes alogênicos aparentados, 18,92% não aparentados e 2,7% haploidêntico. O tipo de condicionamento utilizado para o transplante de medula óssea alogênico foi dividido entre intensidade reduzida e mieloablativo, não sendo observado nenhum condicionamento não-mieloablativo em todos os pacientes

avaliados. No grupo hipoplásico do nosso serviço, observamos 66,7% de condicionamento de intensidade reduzida e 33,3% mieloablativo. No grupo normo-hipercelular vimos 42,9% de intensidade reduzida e 57,1% mieloablativo. No registro latino-americano, foi observado prevalência de 86,5% de condicionamento mieloablativo (superior ao registrado em nosso serviço) e apenas 13,5% de intensidade reduzida.

Dos nossos 13 pacientes transplantados com diagnóstico de síndrome mielodisplásica, foi evidenciado 5 óbitos (mortalidade em 3 anos de 38,46%). Quando avaliado os subgrupos separadamente, a variante hipoplásica apresentou 2 óbitos, que corresponde a 15,38% de mortalidade na população total de síndrome mielodisplásica, e 33,3% de mortalidade considerando apenas os pacientes do grupo SMDh.

Quando avaliada a sobrevida pós-transplante nos primeiros 12 meses, encontrou-se uma sobrevida de 83,3% no grupo hipoplásico contra 57,14% no grupo normo-hipercelular. A sobrevida global média foi de 52,4 meses vs. 48,2 meses, respectivamente para o registro latino-americano e nossos pacientes com SMDh.

## DISCUSSÃO

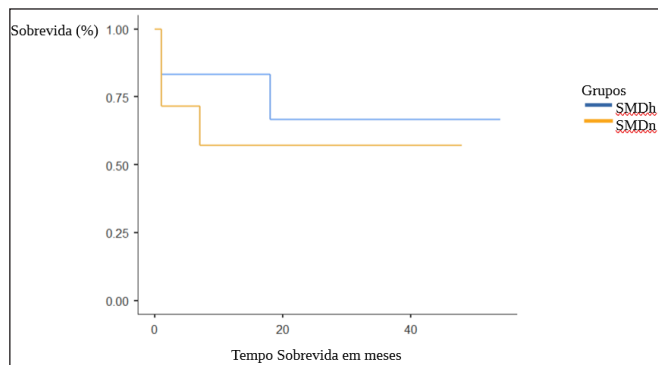
O presente estudo procurou avaliar os resultados pós-transplante de medula óssea na população portadora de síndrome mielodisplásica, com ênfase em comparar a variante hipoplásica com a forma normo-hipercelular e analisar comparativamente os resultados do nosso serviço em relação aos dados presentes no registro do Banco de Dados Latino-Americano de Síndrome Mielodisplásica.

A prevalência da forma SMDh de 46,15% no nosso serviço em comparação aos 12,75% do BLDA é superior à esperada pela literatura, que seria em torno de 10-20%.<sup>10</sup>

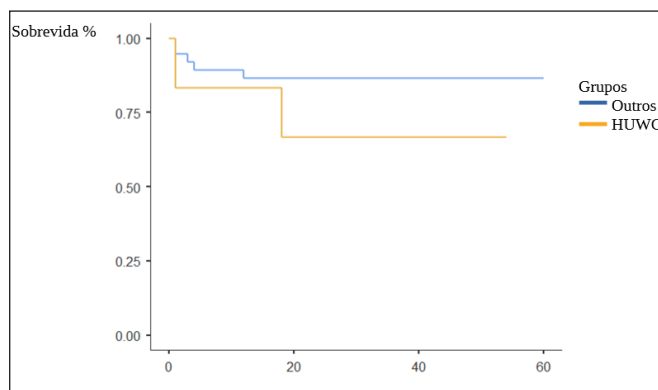
Na avaliação de óbitos, o resultado do nosso serviço foi pior comparado à mortalidade de 13,51% encontrada entre os pacientes com variante hipoplásica do registro latino-americano. A forma normo-hipercelular do nosso serviço demonstrou mortalidade de 23% da população geral de SMD, e de 42,86% quando comparado ao subgrupo não hipoplásico. As curvas avaliando a sobrevida global em 3 anos dos pacientes transplantados no nosso serviço pelo método de Kaplan-Meier podem ser vistas no Gráfico 1. Quando avaliamos nossos pacientes, foi observada uma tendência a melhor sobrevida global nos pacientes do grupo SMDh em relação ao grupo SMDn (48,25 meses vs. 29,25 meses,  $p = 0,628$ , porém, sem significado estatístico pelo teste qui-quadrado).

Analisando os pacientes do registro Latino-Americano, foi visto que a mortalidade entre pacientes com SMDh foi de apenas 13,51% (contra os 33,3% encontrados na nossa amostra estudada portadora da variante hipoplásica), com tendência de melhor sobrevida global em 3 anos no grupo Latino-Americano em relação ao nosso serviço (81,1% vs. 66%, respectivamente,  $p = 0,236$ , Gráfico 2).

**Gráfico 1.** Curva de sobrevida no serviço de transplante de medula óssea do Hospital Universitário Walter Cantídio. SMDh – Síndrome mielodisplásica hipoplásica. SMDn – Síndrome mielodisplásica normo-hipercelular.



**Gráfico 2.** Curva de sobrevida em pacientes com Síndrome Mielodisplásica variante hipoplásica no serviço de transplante de medula óssea do HUWC e do registro Latino-Americano de síndrome mielodisplásica (Outros).



Os melhores resultados demonstrados nos pacientes do grupo SMDh do nosso serviço podem estar relacionados à sua classificação de risco pelo escore RPISS, já que neste grupo não tivemos nenhum paciente considerado de alto ou muito alto risco (33,3% baixo risco e 66,7% risco intermediário), quando comparado ao grupo SMDn que apresentou 57,14% de pacientes de alto risco e apenas 28,57% de risco intermediário e 14,29% de muito baixo risco. Portanto, observa-se uma tendência de a variante hipocelular mostrar-se com escores prognósticos melhores que a forma normo-hipercelular ( $p = 0,052$ ).

Os óbitos avaliados no nosso serviço foram, no grupo hipoplásico, de um paciente com complicação tardia por infecção bacteriana pulmonar grave após doença de enxerto contra hospedeiro crônico pulmonar, além de histórico prévio de infecção viral (H3N2) com desfecho fatal 18 meses após o transplante; o outro foi por sangramento de sistema nervoso central ainda no primeiro mês após o transplante de medula. No grupo normo-hipercelular, dois óbitos foram secundários a choque séptico irreversível ainda no primeiro mês de transplante de medula óssea durante processo de neutropenia prolongada, e o terceiro óbito foi por falha de enxertia refratária a tentativas

de *boost*, evoluindo o paciente com infecção pulmonar, choque séptico e óbito após 7 meses de transplante. É possível concluir que sangramentos e infecções graves permanecem como as principais complicações ameaçadoras a vida neste grupo de pacientes. No registro latino-americano, do total de cinco óbitos registrados, dois possuem a descrição de infecção complicada e dois como complicações associadas a doença de enxerto contra hospedeiro agudo (sem especificação de sítio acometido) e um como indefinido por falta de registro.

## CONCLUSÃO

Este estudo demonstrou no serviço de transplante de medula óssea do Hospital Universitário Walter Cantídio uma prevalência de síndrome mielodisplásica variante hipoplásica (SMDh) de 46,15%, valor superior aos 10-20% comumente descritos na literatura médica,<sup>1,11,14</sup> e valor superior ao presente no registro do Banco de Dados Latino-Americano de Síndrome Mielodisplásica que apresentou apenas 12,75% de casos de SMDh. Não observamos diferença significativa de gênero dos pacientes transplantados, embora encontrada uma tendência à prevalência do sexo feminino no grupo normo-hipercelular.

A análise de sobrevida global em 3 anos mostrou resultados inferiores aos presentes no registro latino-americano, porém

ainda vista uma sobrevida de 69,23% em 12 meses na população de síndrome mielodisplásica global do serviço. Resultado superior aos descritos na literatura (média de 50-60%),<sup>18,21,22</sup> chegando a 83,3% quando analisado o grupo de variante hipoplásica contra 57,14% do grupo normo-hipercelular, e chegando até a 66,6% de sobrevida em 3 anos no grupo hipoplásico, demonstrando tendência de melhores resultados ao transplante de medula óssea alogênico nesse grupo de pacientes.

A causa mais prevalente de óbito foi infecção (60% dos casos), seguido por falha de enxertia (20%) e sangramento de sistema nervoso central (20%). A população com forma SMDh mostrou tendência a apresentar escores prognósticos (avaliado pelo RIPSS) de nível intermediário ou menor, podendo ser essa a causa de melhores resultados pós transplante quando comparado a forma SMDn, achado já documentando em outros estudos retrospectivos.<sup>7,11</sup>

Os problemas associados ao estudo foram o número limitado de pacientes (13 no serviço e 37 no registro Latino-Americano), não atingindo significância estatística em alguns resultados, além da dificuldade de análise em prontuários, bem como carência de dados pertinentes no registro Latino-Americano.

## REFERÊNCIAS

1. Sloan EM. Hypocellular myelodysplasia. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2009;23(2):347–60.
2. Nand S, Godwin JE. Hypoplastic myelodysplastic syndrome. *Cancer.* 1988;62(5):958–64.
3. Bennett JM, Orazi A. Diagnostic criteria to distinguish hypocellular acute myeloid leukemia from hypocellular myelodysplastic syndromes and aplastic anemia: recommendations for a standardized approach. *Haematologica.* 2009;94(2):264–8.
4. Calado RT, Young NS. Telomere diseases. *N Engl J Med.* 2009;361(24):2353–65.
5. Marisavljević D, Čemerikić V, Rolović Z, Bošković D, Čolović M. Hypocellular myelodysplastic syndromes. *Med Oncol.* 2005;22(2):169–75.
6. Bejar R, Steensma DP. Recent developments in myelodysplastic syndromes. *Blood.* 2014;124(18):2793–2803.
7. Wlodarski MW, Gondek LP, Nearman ZP, Plasilova M, Kalaycio M, Hsi ED, et al. Molecular strategies for detection and quantitation of clonal cytotoxic T-cell responses in aplastic anemia and myelodysplastic syndrome. *Blood.* 2006;108(8):2632–41.
8. Stifter G, Heiss S, Gastl G, Tzankov A, Stauder R. Overexpression of tumor necrosis factor-alpha in bone marrow biopsies from patients with myelodysplastic syndromes: relationship to anemia and prognosis. *Eur J Haematol.* 2005;75(6):485–91.
9. Maschek H, Kaloutsi V, Rodriguez-Kaiser M, Werner M, Choritz H, Mainzer K, et al. Hypoplastic myelodysplastic syndrome: incidence, morphology, cytogenetics, and prognosis. *Ann Hematol.* 1993;66(3):117–22.
10. Sloan EM, Wu CO, Greenberg P, Young N, Barrett J. Factors affecting response and survival in patients with myelodysplasia treated with immunosuppressive therapy. *J Clin Oncol.* 2008;26(15):2505–11.
11. Bono E, McLornan D, Travaglino E, Gandhi S, Galli A, Khan A, et al. Clinical, histopathological and molecular characterization of hypoplastic myelodysplastic syndrome. *Leukemia.* 2019;33:2495–2505.
12. Huang TC, Ko BS, Tang JL, Hsu C, Chen CY, Tsay W, et al. Comparison of hypoplastic myelodysplastic syndrome (MDS) with normo-/hypercellular MDS by International Prognostic Scoring System, cytogenetic and genetic studies. *Leukemia.* 2008;22(3):544–50.
13. Schmitt-Graeff A, Mattern D, Koher H, Hezel J, Lubert M. Myelodysplastisches Syndrom (MDS). *Pathologe.* 2000;21(1):1–15.
14. Kobayashi T, Nannya Y, Ichikawa M, Oritani K, Kanakura Y, Tomita A, et al. A nationwide survey of hypoplastic myelodysplastic syndrome (a multicenter retrospective study). *Am J Hematol.* 2017;92(12):1324–32.
15. Fenaux P, Mufti GJ, Hellstrom-Lindberg E, Santini V, Carlo F, Giagounidis A, et al. Efficacy of azacitidine compared with that of conventional care regimen in the treatment of higher-risk myelodysplastic syndrome: a randomised, open-label, phase III study. *Lancet Oncol.* 2009;10(3):223–32.
16. Dao KT. Myelodysplastic Syndromes: Updates and Nuances. *Med Clin North Am.* 2017;101(2):333–50.

17. Greenberg PL, Tuecher H, Schanz J, Sans G, Garcia-Manero G, Solé F, et al. Revised International Prognostic Scoring System for myelodysplastic syndromes. *Blood*. 2012;120(12):2454-65.
18. Anderson JE . Bone marrow transplantation for myelodysplasia. *Blood Rev*. 2000;14(2):63-77.
19. List A, Dewald G, Bennett J, Giagounidis, A, Raza, A, Feldman, E, et al. Lenalidomide in the myelodysplastic syndrome with chromosome 5q deletion. *N Engl J Med*. 2006;355(14):1456-65.
20. Luger S, Sacks N. Bone marrow transplantation for myelodysplastic syndrome – who? when? and which?. *Bone Marrow Transplant*. 2002;30(4):199–206.
21. Sloan EM, Barrett AJ. Immunosuppression for myelodysplastic syndrome: how bench to bedside to bench research led to success. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2010;24(2):331–341.
22. Kroger N, Schetelig J, Zabelina T, Kruger W, Renges H, Stute N, et al. A fludarabine-based dose-reduced conditioning regimen followed by allogeneic stem cell transplantation from related or unrelated donors in patients with myelodysplastic syndrome. *Bone Marrow Transplant*. 2001;28:643-64.

**Como citar:**

Martins HG, Barroso KS, Leitão JP, Araujo BS, Duarte FB. Síndrome mielodisplásica variante hipoplásica: análise estatística no serviço de transplante de medula óssea do Hospital Universitário Walter Cantídio. *Rev Med UFC*. 2022;62(1):1-7.