

## Síndrome Mielodisplásico (Caso Clínico)

ELISABETE COELHO \*, CÉU ROCHA MOTA \*, ANA RAMOS \*, VIRGÍLIO SENRA \*,  
MARCELO FONSECA \*, BEATRIZ PORTO \*\*, ISABEL MALHEIRO \*\*, JOSÉ BARBOT \*\*\*

\* Serviço de Pediatria do Hospital de Crianças Maria Pia.

\*\* Laboratório de Citogenética do Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar.

\*\*\* Serviço de Hematologia do Hospital de Crianças Maria Pia.

### Resumo

Os autores descrevem o caso de uma criança em que o diagnóstico de Síndrome Mielodisplásico foi efectuado aos 3 anos e 8 meses de vida. O quadro hematológico da apresentação obedece aos critérios de Anemia Refractária com excesso de blastos (classificação FAB). O cariotipo medular mostrou dois critérios indicativos de mau prognóstico (monossomia 7 e complexidade de alterações), o qual foi confirmado pela evolução da doença.

**Palavras-chave:** Síndrome Mielodisplásico; Criança; Monossomia 7.

### Summary

The authors report the case of a 3 years and 8 months old child in whom a myelodysplastic syndrome was diagnosed. The haematological picture at presentation fulfilled the diagnostic criteria for Refractory Anaemia with Excess of Blasts (FAB classification). The bone cytogenetic analysis showed two criteria of bad prognosis (monosomy 7 and complex defects) which were confirmed by clinical course.

**Key-words:** Myelodysplastic Syndrome; Child; Monosomy 7.

«Síndrome Mielodisplásico» (S.M.D.) é uma designação que agrupa um conjunto de doenças hematológicas adquiridas que têm em comum o facto de se apresentarem com citopenias periféricas progressivas contrastando com uma medula normo ou hiper celular. Estas citopenias traduzem uma hematopoiese anormal e ineficaz, geralmente com tradução morfológica a nível de duas ou três linhas celulares (mielóide, eritróide e megacariocítica) <sup>(1, 2)</sup>.

Estudos a nível de culturas de medula, de citogenética e de etiologia indicam que, na apresentação ou no decurso da evolução, um clone anormal de células está presente e é eventualmente dominante. Trata-se portanto de quadros hematológicos de carácter pré neoplásico ou neoplásico, sendo muitas vezes difícil de estabelecer a fronteira entre estas duas fases de evolução, se é que ela existe na realidade. O carácter neoplásico de alguns subtipos, segundo a classificação FAB <sup>(3)</sup> (quadro I), é evidente a nível morfológico pelo excesso de células blásticas na medula. Noutros subtipos, o clone em proliferação poderá ter ainda capacidade de diferenciação, embora anormal, o que morfológicamente é traduzido pelas alterações displásicas.

QUADRO I  
Classificação FAB dos SMD

	Blastos na medula óssea (%)	Blastos no sangue periférico (%)	Corpos de Auer	Monócitos >10 <sup>9</sup> / l no sangue periférico	Sideroblastos em anel > 15% na medula óssea
AR	< 5	< 1	-	-	-
ARSA	< 5	< 1	-	-	+
LMMC	< 20	< 5	-	+	+/-
AREB	5 - 20	< 5	-	-	+/-
AREBt	20 - 30	> 5	+	+/-	+/-

AR - Anemia Refractária; ARSA - Anemia Refractária com Sideroblastos em Anel; LMMC - Leucemia Mielomonocítica Crónica; AREB - Anemia Refractária com Excesso de Blastos; AREBt - Anemia Refractária com Excesso de Blastos em transformação (adaptado de 1 - ver bibliografia).

A designação de S.M.D. veio substituir em grande parte a de «Síndrome Pré Leucémico» (S.P.L.) <sup>(4)</sup>, que pretendia enquadrar os quadros hematológicos susceptíveis de preceder o desenvolvimento de uma Leucemia Não Linfoblástica Aguda (L.N.L.A.). O facto de incidir num grupo etário alto e de ter um elevado grau de morbilidade e mortalidade foram as causas principais desta alteração de designação. Efectivamente este conjunto de factores conduzem frequentemente à morte antes do desenvolvimento de uma L.N.L.A., o que conferia um conteúdo marcadamente retrospectivo ao diagnóstico de S.P.L..

Estudos citogenéticos <sup>(5)</sup> demonstraram aberrações cromossômicas clonais em todos os subtipos e com um elevado grau de similaridade com a L.N.L.A.. Estas alterações são mais frequentes nos subtipos mais agressivos que são aqueles que se apresentam com excesso de blastos.

Os S.M.D. incidem principalmente numa faixa etária alta, superior a 50 anos. Constituem uma entidade rara na criança representando apenas 1-3% das hemopatias malignas neste grupo etário <sup>(6,7)</sup>.

### Caso clínico

A.M.S.D., criança do sexo masculino, internada no nosso hospital aos três anos e oito meses de idade para esclarecimento de pancitopenia detectada no decurso de uma infecção das vias aéreas superiores. Era o primeiro filho de pais jovens, não consanguíneos, nascido de gravidez de termo, com atraso de crescimento intra uterino (P.N. 1600 gr, C. 42 cm). Nos antecedentes patológicos, de salientar múltiplas infecções (sépsis por

grama mostrou anemia grave com macrocitose (Hb-5,9 gr/dl; VGM-109fl). O número de neutrófilos era de  $6,5 \times 10^9/l$  com 13% de neutrófilos, 4% de monócitos e 80% de linfócitos. O número de plaquetas era de  $76 \times 10^9/l$ . A percentagem de reticulócitos (valor corrigido) era de 1,1%. No esfregaço de sangue periférico observavam-se neutrófilos hiposegmentados e desgranulados assim como anisocitose plaquetária com plaquetas gigantes (Fig. 1).

O teor de Hb F mostrou-se aumentado (8,4%). O doseamento de vitamina B12 sérica foi superior a 24 ng/ml (valor de referência: 3-17 ng/ml) e o de ácido fólico foi de 2400 pg/ml (valor de referência: 200-950 pg/ml).

O aspirado de medula óssea mostrou uma medula normocelular com uma relação mielóide/eritróide de 7,5, uma percentagem de mieloblastos de 5,3% e de prómielocitos de 6,5%. Morfologicamente a linha mieloide apresentava-se hipogranulada e um número significativo de neutrófilos apresentava hiposegmentação nuclear. Os megacariócitos estavam presentes e apresentavam-se dismórficos.

QUADRO II  
Antecedentes hematológicos

	3,5 meses	4 meses	12 meses	30 meses	32 meses	44 meses
Hb (gr/dl)	7,8	9,0	10,8	11,7	11,7	5,9
VGM (fl)	104	98	93	94	93	109
Leuc. ( $\times 10^9/l$ )	28,2	9,6	11,5	13,2	15,3	6,5
Neut. (%)	81	51,5	13	28	39	13
Monoc. (%)	3	4	5	4	5	4
Linf. (%)	15	41	78,5	67	54	80
Plaq. ( $\times 10^9/l$ )	70	110	-	91	86	76
V.S. - 1. <sup>a</sup> hora	60	83	-	40	-	145

Salmonela aos 2,5 meses de idade, pneumonia aos 3,5 meses de idade e infecção do tracto urinário por Klebsiella aos 12 meses) além de episódios frequentes de diarreia. Aos 3,5 anos, quando do internamento por pneumonia detectou-se anemia macrocítica, trombocitopenia e leucocitose com neutrofilia, que responderam parcialmente ao tratamento da situação clínica, que incluiu administração de ácido fólico. A análise retrospectiva dos hemogramas posteriormente efectuados (quadro II) mostrou valores limiares de hemoglobina, embora sempre com macrocitose, assim como contagem de plaquetas que revelavam trombocitopenia moderada. Estes elementos nunca haviam sido interpretados como reflexo de patologia hematológica primária.

Na altura do internamento, era uma criança com razoável estado geral, somatometria no P5-10 e palidez acentuada da pele e mucosas. O restante exame físico era irrelevante. O hemo-

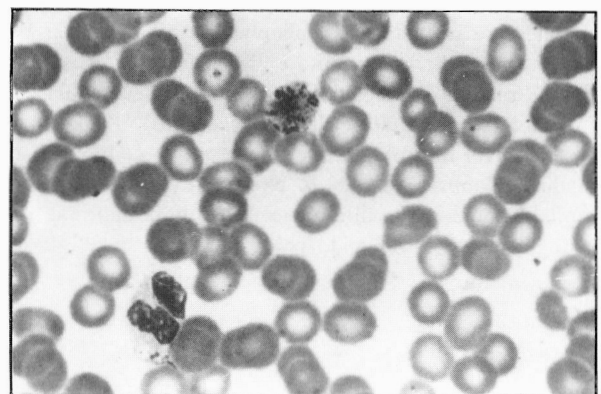


FIG. 1 - Esfregaço de sangue periférico com neutrófilo hiposegmentado e desgranulado e plaqueta gigante.

A biópsia da medula óssea (Fig. 2) mostrou uma densidade de tecido hematopoiético de 60% com ausência de invasão por células estranhas à medula. Descrito moderado aumento da linha megacariocítica com elementos dismórficos.

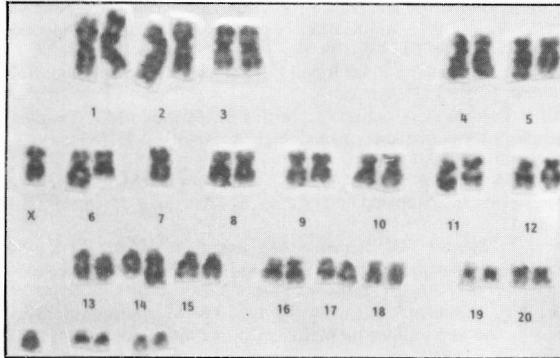


FIG. 2 – Celularidade da medula óssea em fragmento de biópsia.

Cariótipo medular (Fig. 3):

45, XYq+, 1p+, 2q+, del(5)(q32), del(6)(q21), -7, 14q+[40]/46, XYq+ [4]

Cariótipo constitucional:

46, XYq+ [20] (variante do normal).

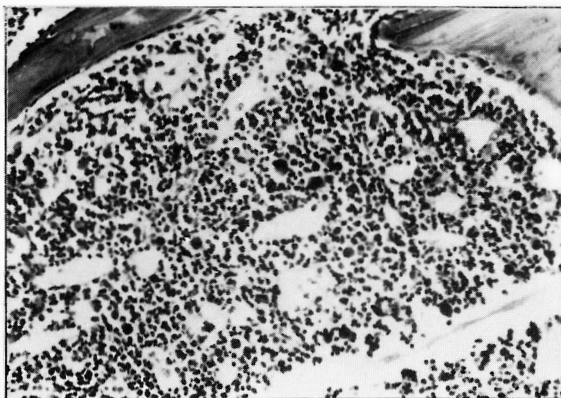


FIG. 3 – Cariótipo medular.

Foram encontradas quebras espontâneas em 9% das células.

O diagnóstico de S.M.D. foi colocado na base da simultaneidade de pancitopenia periférica e normocelularidade medular com alterações dismórficas a nível da linha mielóide e megacariocítica. O estudo citogenético confirmou o carácter neoplásico da situação pelo que a criança foi transferida para o Serviço de Pediatria do Instituto Português de Oncologia. O transplante de medula óssea não foi possível por ausência de dador compatível. A evolução no sentido do agravamento foi rápido tendo a criança falecido seis meses após a transferência, com hemorragia do Sistema Nervoso Central.

## Discussão

O S.M.D. na criança, pela sua raridade, não é uma hipótese diagnóstica de primeira linha face a uma pancitopenia, sobretudo quando as alterações morfológicas a nível do sangue periférico são subtis. Nesta criança as alterações morfológicas dos neutrófilos e plaquetas, assim como o teor de Hb F eram sugestivas de patologia a nível da medula óssea. A biópsia e o aspirado medular demonstraram claramente o seu carácter celular. Demonstraram também alterações displásicas sobretudo nas linhas mielóide e megacariocítica. Este conjunto de elementos permitiram o diagnóstico de S.M.D.. A percentagem de células blásticas incluem-no no subtipo AREB da classificação FAB.

O cariótipo medular não só confirmou claramente o carácter neoplásico da situação como lhe conferiu um mau prognóstico que a rápida evolução fatal veio a confirmar. Efectivamente, este cariótipo apresentava dois factores descritos como de mau prognóstico: a monossomia 7 e a complexidade das alterações. Estudos feitos em séries mostram ser o cariótipo mais importante do que o subtipo FAB na determinação do prognóstico<sup>(8)</sup> (Quadro III).

QUADRO III

Pronóstico	Cariótipo	Sobrevida média (meses)
Favorável	Normal del 5q	> 24
Intermédio	+8	18
Desfavorável	del 7q, -7 alterações complexas	<12

Adaptado de Yunis J. J., Lobell M., Arnesen M. A. e cols. Refined chromosome study helps define prognostic subgroups in most patients with primary myelodysplastic syndrome and acute myelogenous leukemia. *Br J Haematol.*, 1988, 68, 189-194.

A complexidade do cariótipo desta criança assim como a frequência de metáfases em que foi encontrada coloca outra questão, que é a da fase de evolução da doença à data do diagnóstico. Esta criança apresentava antecedentes patológicos de infecções de repetição de início muito precoce (2 meses e meio de idade). Em simultâneo, eram já detectáveis na altura alterações hematológicas entretanto interpretadas como secundárias. É sabido que um clone maligno evolui frequentemente com aquisição de alterações cromossómicas adicionais. A referida complexidade (seis alterações aparecem em simultâneo em 90,9% das metáfases) sugere uma evolução avançada de uma doença que poderia ser já responsável pelo quadro hematológico precoce.

Duas das seis alterações cromossómicas encontradas estão associadas de uma forma não aleatória aos S.M.D. (-7 e del.5q). Nas crianças, a monossomia 7 é particularmente comum, referindo a literatura uma frequência de 25 a 51% nos S.M.D. infantis. A esta alteração cromossómica está descrita a associação

da perda de uma glicoproteína major de superfície a nível dos neutrófilos e monócitos, que compromete a sua função fagocitária e aumenta a susceptibilidade da criança à infecção bacteriana <sup>(9, 10)</sup>. Autores referem que a suspeita de monossomia 7 deve ser colocada perante uma criança com infecções de repetição na ausência de neutropenia e com a sugestão hematológica periférica de mielodisplasia <sup>(11)</sup>.

Retrospectivamente, poder-se-ia suspeitar de uma mielodisplasia precoce com monossomia 7 e com uma evolução em que o cariótipo desenvolveu maior complexidade.

De referir ainda que no cariótipo constitucional (realizado em linfócitos do sangue periférico estimulados com fitohemaglutinina - PHA) se encontrou uma frequência de quebras espontâneas muito superior ao normal. Este elemento poderia sugerir, também retrospectivamente, um síndrome de fragilidade cromossómica constitucional, de que resultou uma instabilidade genómica associada a eventos genéticos frequentes susceptíveis de conduzir a malignidade <sup>(12)</sup>.

Na anemia de Fanconi por exemplo, o risco do desenvolvimento de um S.M.D. ou de uma L.N.L.A. é muito superior ao de qualquer outra doença neoplásica. Esta criança não apresentava anomalias morfológicas constitucionais associadas frequentemente a esta doença. No entanto, o seu diagnóstico é nos dias de hoje essencialmente citogenético, não obrigando à associação das referidas alterações morfológicas.

Existe alguma evidência de que em alguns S.M.D. pediátricos, muitas vezes caracterizados a nível citogenético por monossomia 7, há um factor familiar envolvido. Nalguns casos este factor caracterizou - se por um síndrome de fragilidade cromossómica, particularmente Anemia de Fanconi ou alguma das suas variantes <sup>(13)</sup>.

Nesta criança, o achado de um excesso de quebras cromossómicas no cariótipo constitucional pode ter implicações a nível de aconselhamento genético.

## BIBLIOGRAFIA

- Holcombe E. G., Curt I. C. Acute and Chronic Myeloproliferative Disorders and Myelodysplasia. In: Nathan and Osby, ed. Hematology of Infancy and Childhood. Philadelphia: W. B. Saunders Company, 1993: 1288-1318.
- Sommelet D., Buisine J. Myelodysplasies de l'enfant. In D. Somelet, G. Schaison. Progrès en hématologie pédiatrique. Paris. Doin éditeurs, 1990: 174-187.
- Bennet J. M., Catovsky D., Daniel M. T., G. Flandrin, Galton D. A., Gralnick G. H. R. e Sultan C. The French-American-British (FAB) Cooperative Group: Proposals for the classification of the myelodysplastic syndromes. *Br J Haematol*, 1982, 51, 189-199.
- Costa A., Barbot J. e Pinto Ribeiro. Síndrome Mielodisplásico. *Boletim do HGSA*, 1984, 3 (2): 13-26.
- Porto B., Mota A., Coutinho J., Justiça B., Malheiro M.I. Estudos citogenéticos em enfermidades hematológicas. Análises de 185 casos. *Sangre*, 1992: 38(2), 103-115.
- Elisabeth R., Van Wering W.A.K., Theunissen P.M.V. Myelodysplastic Syndromes in childhood: three case reports. *Br J Haematol*, 1985, 60, 137-142.
- Pires I., Meneses C., Benedito M., Batista R., Maricato L.. Síndrome Mielodisplásico na criança - A propósito de 3 casos clínicos. *Rev Port Pediatr*, 1989, 20, 177-180.
- List A.F., Harinder S.G. and Avery A. S. The Myelodysplastic Syndromes: biology and implications for management. *J Clin Oncology*, 1990, 8, 1424-1441.
- Kere J., Rutu T., De la Chapelle A.: Monosomy 7 in granulocytes and monocytes in Myelodysplastic Syndrome. *N Engl J Med*, 1987, 316, 499-503.
- Gahmberg C. G., Andersson L. C., Rutu P. Decrease of the major high molecular weight surface glycoprotein of human granulocytes in monosomy 7 associated with defective chemotaxis. *Blood*, 1979, 54, 401-406.
- Chessells J. M., Myelodysplasia. In: I. M. Han MD, B. E. S. Gibson ed. *Clinical Haematology - Paediatric Haematology*. Baillière Tindall: 1991, 4, 459-482.
- Auerbach A. D. and Allen R. G.. Leukemia and preleukemia in Fanconi's anemia patients: a review of the literature and report of the International Fanconi Anemia Registry. *Cancer Genet Cytogenet* 1991, 51, 1.
- Stivirins I. J., Davis R.B.M., Sanger W. e col: Transformation of Fanconi's anemia to acute nonlymphoblastic leukemia associated with emergency of monosomy 7. *Blood*, 64: 173-176, 1984.

Correspondência: Elisabete Coelho  
Serviço de Pediatria  
Hospital de Crianças Maria Pia  
Porto