

Edição XV

Oncologia e Hematologia

Capítulo 11

SÍNDROMES MIELODISPLÁSICAS EM PACIENTES JOVENS: DESAFIOS DIAGNÓSTICOS E PROGNÓSTICOS

ANA PAULA LOPES FRANCO¹
CAROLINE GALVÃO TERRA DOMINGUES²
FABÍOLA DA SILVA MAGALHÃES³

¹Discente do Curso de Graduação em Medicina da Pontifícia Universidade Católica de Minas Gerais, Campus Poços de Caldas.

²Discente do Curso de Graduação em Medicina da Pontifícia Universidade Católica de Minas Gerais, Campus Poços de Caldas.

³Orientadora Graduada em Medicina pela Pontifícia Universidade Católica de Minas Gerais, Campus Poços de Caldas.

Palavras-Chave: Síndromes Mielodisplásicas; Jovens; Diagnósticos; Hematologia.

DOI

10.59290/5290004059

EP EDITORA
PASTEUR

INTRODUÇÃO

As síndromes mielodisplásicas (SMD) se constituem um grupo heterogêneo de neoplasias hematopoéticas clonais caracterizadas por hematopoese ineficaz, citopenias periféricas e risco variável de progressão para leucemia mieloide aguda (LMA). Embora sejam classicamente descritas em indivíduos idosos, nas últimas décadas têm sido relatados casos em crianças, adolescentes e adultos jovens, nos quais a apresentação clínica, os mecanismos fisiopatológicos e as abordagens terapêuticas apresentam particularidades que as diferenciam substancialmente da população mais velha (GARCIA-MANERO, 2023).

A ocorrência de SMD em pacientes jovens, ainda que rara, exige especial atenção, uma vez que a etiologia frequentemente envolve síndromes de predisposição germinativa, como mutações em genes GATA2, SAMD9, SAMD9L, DDIT4 e CEBPA, além de contextos sindrômicos e familiares que podem impactar diretamente o diagnóstico e o manejo terapêutico (SAHOO *et al.*, 2020; PATEL, 2023). A identificação de tais alterações não apenas permite o reconhecimento precoce da doença, mas também contribui para a escolha do tratamento mais adequado e para a seleção criteriosa de doadores no transplante de células-tronco hematopoéticas (TCTH), principal modalidade curativa disponível atualmente (DEFILIPP *et al.*, 2023).

As recentes revisões classificatórias da Organização Mundial da Saúde (WHO-2022) e do *International Consensus Classification* (ICC-2022) trouxeram avanços importantes no diagnóstico das SMD, incluindo a incorporação de marcadores moleculares e redefinição de subgrupos. Essas mudanças impactam diretamente a abordagem em pacientes jovens, uma vez que ampliam o reconhecimento de entidades clínicas relacionadas a predisposição hereditária e

fornece critérios mais refinados para estratificação prognóstica (KHOURY *et al.*, 2022; NACHTKAMP *et al.*, 2024).

Outro aspecto relevante é o prognóstico. Tradicionalmente, ferramentas como o *International Prognostic Scoring System* (IPSS) e sua versão revisada (IPSS-R) têm sido utilizadas. Contudo, a incorporação de informações moleculares na versão mais recente, o IPSS-M, representa um avanço significativo, ao possibilitar maior acurácia preditiva, embora sua validação em populações jovens ainda esteja em desenvolvimento (KONISHI *et al.*, 2023).

Diante desse panorama, torna-se evidente que o estudo das SMD em pacientes jovens envolve desafios específicos: diagnóstico diferencial com outras citopenias, reconhecimento de síndromes de predisposição germinativa, definição da melhor ferramenta prognóstica e escolha terapêutica adequada. Este capítulo tem como objetivo revisar a literatura recente sobre o tema, destacando as peculiaridades dessa população, os desafios diagnósticos e prognósticos, bem como as perspectivas terapêuticas atuais e futuras.

MÉTODO

Trata-se de uma revisão narrativa da literatura, cujo objetivo foi sintetizar as principais evidências recentes a respeito das síndromes mielodisplásicas (SMD) em pacientes jovens, com foco nos desafios diagnósticos e prognósticos. A pesquisa foi realizada entre os meses de julho e setembro de 2025, utilizando-se as bases de dados PubMed/MEDLINE, Scopus, *Web of Science* e SciELO.

Os descritores empregados foram: “*myelodysplastic syndromes*”, “*young adults*”, “*pediatric MDS*”, “*germline predisposition*”, “*WHO 2022*”, “*ICC 2022*”, “*IPSS-M*”, “*prognosis*” e “*allogeneic stem cell transplantation*”. Foram combinados termos livres e contro-

lados em inglês, utilizando operadores booleanos (“AND” e “OR”).

Foram critérios de inclusão artigos publicados entre janeiro de 2020 e setembro de 2025; em inglês ou português; estudos originais, revisões sistemáticas, revisões narrativas, consensos e guidelines de sociedades científicas que abordassem especificamente o tema das SMD em pacientes com idade inferior a 50 anos.

Foram critérios de exclusão artigos anteriores a 2020; relatos isolados de caso sem relevância para a compreensão do tema; estudos em que não fosse possível separar os dados referentes a pacientes jovens dos de populações idosas.

A análise consistiu na leitura crítica dos artigos selecionados, com extração das seguintes informações: (1) epidemiologia e apresentação clínica, (2) aspectos diagnósticos e classificatórios, (3) alterações genéticas somáticas e germinativas, (4) prognóstico e escores de risco, (5) estratégias terapêuticas e resultados de transplante. Os achados foram organizados em síntese narrativa e complementados por quadros e tabelas comparativas.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Tabela 11.1 Comparação entre WHO 2022 e ICC 2022 para SMD em jovens

Critério	WHO 2022	ICC 2022	Relevância em jovens
Terminologia	“Myelodysplastic neoplasms (MDS)”	“MDS” com subdivisões refinadas	Uniformização do conceito
Subgrupos	Inclui MDS com mutações definidoras (ex.: SF3B1, TP53)	Ênfase em entidades moleculares específicas	Auxilia estratificação prognóstica precoce
Predisposição germinativa	Categoria explícita para síndromes hereditárias	Reconhecimento integrado em todas as entidades	Reforça triagem genética em jovens
Crítérios morfológicos	Permanecem essenciais	Combinados a marcadores moleculares	Favorece maior acurácia diagnóstica

Fonte: Adaptado de KHOURY *et al.* (2022) e NACHTKAMP *et al.* (2024).

Alterações genéticas germinativas e somáticas

Nos pacientes jovens, há maior prevalência de mutações germinativas em genes relaciona-

Epidemiologia e apresentação clínica

As SMD apresentam maior incidência em indivíduos com idade superior a 60 anos, porém entre 5% e 10% dos casos podem ocorrer em pacientes jovens (definidos em geral como <50 anos), incluindo adolescentes e adultos jovens (MCCALL *et al.*, 2024). Nestes, observa-se frequentemente quadro de citopenias graves, presença de SMD hipoplásica e associação com síndromes hereditárias. A progressão para leucemia mieloide aguda (LMA) tende a ocorrer de forma mais precoce, o que reforça a necessidade de investigação aprofundada (EPSTEIN-PETERSON *et al.*, 2022).

Aspectos diagnósticos e classificatórios

As classificações mais recentes – WHO 2022 e ICC 2022 – reformularam critérios diagnósticos, incluindo alterações genéticas como determinantes de categorias específicas de SMD, além de reconhecerem entidades associadas a predisposição germinativa (KHOURY *et al.*, 2022; NACHTKAMP *et al.*, 2024). A tabela abaixo compara as classificações para SMD em jovens (**Tabela 11.1**).

dos a síndromes de predisposição, especialmente GATA2, SAMD9, SAMD9L, CEBPA, DD-X41 e TP53 (**Tabela 11.2**). A investigação genética é recomendada em todo paciente jovem

com SMD, assim como em potenciais doadores aparentados, a fim de evitar utilização de doa-

dores portadores assintomáticos(PATEL, 2023; SAHOO *et al.*, 2020).

Tabela 11.2 Principais mutações germinativas associaas à SMD em pacientes jovens

Gene	Síndrome associada	Implicações clínicas
GATA2	Imunodeficiência, infecções recorrentes	Alto risco de evolução para LMA; transplante precoce indicado
SAMD9/SAMD9L	Síndrome MIRAGE e síndromes semelhantes	Alta instabilidade clonal; necessidade de monitoramento contínuo
DDX41	Predisposição familiar a SMD/LMA	Impacto na escolha de doadores relacionados
CEBPA	Leucemia mieloide familiar	Progressão acelerada; necessidade de rastreamento em familiares
TP53	Síndrome de Li-Fraumeni e variantes germinativas	Pior prognóstico; menor resposta ao transplante

Fonte: Adaptado de SAHOO *et al.* (2020) e PATEL (2023).

Além disso, estudos de sequenciamento em larga escala demonstram que pacientes jovens apresentam menor carga mutacional somática em comparação com idosos, mas quando presentes, mutações como em TP53 ou cariótipo complexo conferem prognóstico adverso (KONISHI *et al.*, 2023).

Prognóstico e escores de risco

O escore IPSS-M, publicado em 2022, incorpora dados moleculares ao modelo prognóstico, aumentando a acurácia preditiva de sobrevida e risco de progressão (MALCOVATI *et al.*, 2022). Entretanto, a validação do IPSS-M em populações jovens ainda é limitada, sendo

necessária cautela na extrapolação de resultados obtidos majoritariamente em idosos.

Tratamento e transplante

O transplante alogênico de células-tronco hematopoéticas (TCTH) é a principal modalidade terapêutica com potencial curativo em pacientes jovens com SMD (Tabela 11.3). Estudos recentes demonstram sobrevida global de 50% a 70% em cinco anos, variando conforme o risco citogenético e molecular, presença de mutações como TP53 e tempo até o transplante (DEFILIPP *et al.*, 2023; SHAHZAD *et al.*, 2024).

Tabela 11.3 Resultados recentes de transplante alogênico em jovens com SMD

Estudo	População	SG em 5 anos	Principais fatores de impacto
DeFilipp <i>et al.</i> (2023)	Jovens adultos com SMD	62%	Presença de TP53 associada a pior prognóstico
McCall <i>et al.</i> (2024)	Crianças e adolescentes	68%	Melhor prognóstico em transplante precoce
Shahzad <i>et al.</i> (2024)	Adultos <50 anos com mutação TP53	40%	Alta taxa de recaída pós-TCTH

Fonte: DEFILIPP *et al.* (2023); MCCALL *et al.* (2024); SHAHZAD *et al.* (2024).

O estudo das síndromes mielodisplásicas (SMD) em pacientes jovens evidencia que se

trata de uma entidade clínica distinta daquela observada em idosos, tanto no que se refere à

etiologia quanto ao curso clínico e prognóstico. A literatura recente destaca que, em populações mais jovens, a contribuição de mutações germinativas é significativamente maior, exigindo investigação genética sistemática como parte do processo diagnóstico (SAHOO *et al.*, 2020; PATEL, 2023). Esse aspecto diferencia substancialmente o manejo, uma vez que o reconhecimento de variantes hereditárias pode impactar diretamente a escolha de doadores em transplante de células-tronco hematopoéticas (TCT-H).

Outro ponto de destaque são as mudanças classificatórias introduzidas pela WHO-2022 e pela ICC-2022, que incorporam critérios moleculares ao diagnóstico e reconhecem entidades associadas à predisposição germinativa (KHOURY *et al.*, 2022; NACHTKAMP *et al.*, 2024). Tais modificações ampliam a precisão diagnóstica, mas também geram desafios na prática clínica, como a necessidade de harmonização entre centros e a capacitação de equipes multidisciplinares para interpretação de painéis de sequenciamento de nova geração (NGS).

Estudos retrospectivos reforçam que a apresentação clínica e os desfechos em adultos jovens diferem daqueles observados em idosos. Epstein-Peterson *et al.* (2022) demonstraram que pacientes entre 20 e 50 anos apresentam menor carga mutacional, maior frequência de mutações germinativas e melhor sobrevida global em comparação com idosos, embora a progressão para leucemia mieloide aguda (LMA) ainda represente risco significativo. Dados de McCall *et al.* (2024), em uma análise multicêntrica pediátrica e de adolescentes, corroboram essa tendência, evidenciando que a evolução clínica em jovens está fortemente associada ao perfil genético e não apenas a fatores clínicos clássicos.

No que diz respeito ao prognóstico, o desenvolvimento do IPSS-M representou um a-

vanço substancial, ao incorporar variáveis moleculares no modelo preditivo (KONISHI *et al.*, 2023). No entanto, sua validação em populações jovens ainda é restrita, o que limita a aplicação universal. Malcovati *et al.* (2022) demonstraram que o IPSS-M apresenta acurácia superior ao IPSS-R em coortes adultas, mas ressaltaram a necessidade de estudos específicos para pacientes jovens.

O transplante alogênico continua sendo a principal modalidade terapêutica curativa para jovens com SMD, com resultados promissores, porém heterogêneos. Estudos recentes demonstram taxas de sobrevida global superiores a 60% em cinco anos em pacientes sem mutações de alto risco, enquanto portadores de alterações em TP53 apresentam prognóstico reservado, mesmo após TCTH (DEFILIPP *et al.*, 2023; SHAHZAD *et al.*, 2024). A decisão quanto ao timing ideal do transplante ainda é objeto de debate: realizar o procedimento precocemente pode aumentar toxicidade e complicações tardias, mas atrasá-lo eleva o risco de progressão para LMA. Revisões recentes também destacam avanços no manejo de complicações pós-transplante e terapias de suporte, mas reforçam que a sobrevida livre de doença ainda é limitada (THALLA *et al.*, 2025).

Diretrizes internacionais, como as recomendações da *European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT, 2023)* e da *American Society of Hematology (ASH, 2024)*, enfatizam a importância da estratificação de risco baseada em dados moleculares e a indicação precoce de TCTH para pacientes jovens de alto risco. Da mesma forma, o consenso da *European Society for Medical Oncology (ESMO, 2023)* recomenda que todos os jovens com citopenias persistentes sejam investigados para predisposição germinativa antes de definir a conduta terapêutica.

Entre as lacunas de conhecimento identificadas, destacam-se: (i) ausência de grandes coortes prospectivas específicas para jovens com SMD, (ii) necessidade de validação do IPSS-M nesta faixa etária, (iii) desenvolvimento de terapias direcionadas para mutações de alto risco e (iv) protocolos padronizados de investigação genética em todos os pacientes jovens com citopenias persistentes.

Portanto, a compreensão das SMD em pacientes jovens requer uma abordagem diferenciada, integrando genética, hematologia, aconselhamento familiar e transplante, em uma perspectiva de cuidado multidisciplinar.

CONCLUSÃO

As síndromes mielodisplásicas em pacientes jovens configuram um campo de grande complexidade dentro da hematologia, caracterizado pela necessidade de diferenciação em relação às formas observadas em idosos. Sua ocorrência, embora rara, exige investigação diagnóstica aprofundada, uma vez que a apresentação clínica pode ser sutil e frequentemente associada a citopenias graves ou quadros sintômicos. O reconhecimento precoce da doença nesse grupo etário é fundamental para o direcionamento terapêutico e para a melhoria dos desfechos clínicos.

Um dos aspectos mais relevantes nesse cenário é a maior prevalência de síndromes de predisposição germinativa, frequentemente relacionadas a mutações em genes como GATA2, DDX41 e SAMD9/SAMD9L. A identificação dessas alterações não apenas contribui para o diagnóstico, mas também orienta a escolha do tratamento, a triagem familiar e a seleção adequada de doadores para transplante. Assim, a investigação genética deve ser considerada par-

te integrante da abordagem inicial em todo paciente jovem com suspeita de SMD.

No campo prognóstico, as recentes reformulações classificatórias da OMS (WHO-2022) e do ICC-2022, associadas ao desenvolvimento do escore IPSS-M, ampliaram a capacidade de estratificação de risco. Todavia, essas ferramentas foram majoritariamente validadas em populações idosas, o que impõe cautela na sua aplicação em pacientes jovens. A criação e validação de modelos específicos para essa faixa etária constituem um passo essencial para aumentar a acurácia preditiva e refinar as estratégias terapêuticas.

O transplante alogênico de células-tronco hematopoéticas permanece como a principal alternativa curativa nesse grupo, mas seus resultados ainda são heterogêneos. Enquanto pacientes sem mutações de alto risco alcançam sobrevividas expressivas em cinco anos, aqueles com alterações em TP53 apresentam prognóstico reservado mesmo após o transplante. Essa realidade evidencia a necessidade de individualizar a indicação e o momento do procedimento, além de investir em terapias complementares que possam reduzir taxas de recaída e complicações pós-transplante.

Finalmente, o futuro do manejo das SMD em jovens dependerá da consolidação de coortes multicêntricas, do fortalecimento de redes colaborativas e da integração de novas terapias direcionadas a mutações específicas. A implementação rotineira da investigação genética germinativa, a individualização do cuidado e a atuação de equipes multidisciplinares são elementos-chave para avançar na melhoria dos desfechos. Portanto, compreender e enfrentar os desafios diagnósticos, prognósticos e terapêuticos dessa população é um compromisso essencial para a hematologia contemporânea.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- DEFILIPP, Z. *et al.* Hematopoietic cell transplantation for myelodysplastic syndromes: recent advances and challenges. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*, v. 29, n. 3, p. 451-462, 2023.
- EBMT. European Society for Blood and Marrow Transplantation recommendations for allogeneic transplantation in myelodysplastic syndromes. *Bone Marrow Transplantation*, v. 58, p. 987-999, 2023.
- EPSTEIN-PETERSON, Z. D. *et al.* De novo myelodysplastic syndromes in patients aged 20–50 years: clinical features and outcomes. *Leukemia Research*, v. 122, p. 106970, 2022.
- ESMO. Myelodysplastic syndromes: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*, v. 34, n. 7, p. 505-517, 2023.
- GARCIA-MANERO, G. Myelodysplastic syndromes: 2023 update on diagnosis, risk stratification and management. *Blood Reviews*, v. 57, p. 100988, 2023.
- KHOURY, J. D. *et al.* The 5th edition of the World Health Organization classification of haematolymphoid tumours: myeloid and histiocytic/dendritic neoplasms. *Leukemia*, v. 36, p. 1703-1719, 2022.
- KONISHI, T. *et al.* Clinical impact of gene alterations in young adults with myelodysplastic syndromes. *Scientific Reports*, v. 13, n. 1, p. 1-12, 2023.
- MALCOVATI, L. *et al.* Clinical validation of the molecular international prognostic scoring system for myelodysplastic syndromes (IPSS-M). *Blood*, v. 140, n. 15, p. 1721-1734, 2022.
- MCCALL, D. *et al.* Clinical characteristics and outcomes of children, adolescents and young adults with myelodysplastic syndromes: a retrospective analysis. *Pediatric Blood & Cancer*, v. 71, n. 5, p. e30921, 2024.
- NACHTKAMP, K. *et al.* The new WHO 2022 and ICC proposals for the classification of myelodysplastic neoplasms: validation and implications. *Haematologica*, v. 109, n. 1, p. 45-54, 2024.
- PATEL, N. How I diagnose myeloid neoplasms with germline predisposition. *American Journal of Clinical Pathology*, v. 160, n. 2, p. 245-258, 2023.
- SAHOO, S. S. *et al.* Germline predisposition in myeloid neoplasms: clinical features and diagnostic approach. *Blood*, v. 136, n. 1, p. 48-60, 2020.
- SHAHZAD, M. *et al.* Outcomes after allogeneic transplantation for TP53-mutated myelodysplastic syndromes: a systematic review. *Bone Marrow Transplantation*, v. 59, p. 213-225, 2024.
- THALLA, R. *et al.* Advances and challenges in the treatment of myelodysplastic syndromes. *Frontiers in Oncology*, v. 15, p. 1467261, 2025.
- WOOD, B. L. *et al.* American Society of Hematology 2024 guidelines for management of myelodysplastic syndromes. *Blood Advances*, v. 8, n. 2, p. 300-315, 2024.