

*Resumo de Tese***Nódulos linfóides medulares em pacientes portadores de síndromes mielodisplásicas**
*Bone marrow lymphoid nodules in patients with myelodysplastic syndromes**Silvia M. M. Magalhães***Orientadora:***Irene Lorand-Metze***Co-orientador:**

José Vassallo

Resumo

Síndromes mielodisplásicas (SMD) são um grupo heterogêneo de desordens, caracterizado por anormalidades na proliferação e maturação dos precursores hematopoéticos, resultando em citopenias periféricas e potencial para transformação leucêmica. Nódulos linfóides (NL) medulares são, em geral, considerados fisiológicos e relacionados à idade. Em pacientes com SMD o seu significado clínico permanece obscuro. Nesse estudo, a presença de NL medulares foi investigada em 206 pacientes com SMD. A idade mediana foi de 58,5 anos (15-89).

Segundo a classificação FAB, foram avaliados 129 AR, 29 ARSA, 31 AREB/AREB-t, 11 LMMC, 5 variantes hiperfibróticas e um caso inclassificável. NL foram observados em 24,8% dos casos (51/206). Em 25 casos foi possível uma análise imunohistoquímica utilizando-se os anticorpos: CD20, CD3, CD45RO e anti-bcl-2. Embora os NL apresentassem, em geral, localização central (88,3%) e limites precisos, alguns exibiam posição paratrabecular (3,9%) ou margens imprecisas (13,7%). O aumento nas fibras de reticulina foi evidenciado em 51,1% dos casos. Positividade para

CD20 foi detectada em 92,0% das amostras (23/25) com padrão central, perinodular ou difuso.

Marcação com CD3 e/ou CD45RO foi evidenciada em 48,0% dos casos (12/25). Em 15 pacientes só marcação para células B (13 casos) ou T (dois casos) foi observada e em 10 casos uma população mista de células B e T foi notada. A expressão de bcl-2 foi detectada em apenas dois casos. A incidência de NL foi alta quando considerada a idade dos pacientes. Quando comparados os grupos com e sem NL não se observou diferença significativa com relação à idade, sexo, contagem de neutrófilos, plaquetas, subtipo FAB, progressão da doença ou sobrevida global. A presença de NL mostrou uma associação significativa com o aumento de fibras de reticulina no tecido hematopoético ($p=0,01$) e, ainda, com menor dosagem de hemoglobina ($p=0,03$). A análise multivariada mostrou que hemoglobina e subtipo FAB foram os fatores preditivos de sobrevida mais significativos. Os resultados mostraram que NL em pacientes com SMD têm características morfológicas e imunofenotípicas heterogêneas. Não se observou associação com doença linfoproliferativa. Esses agregados podem

Tese submetida à Coordenação do Curso de Pós-graduação em Clínica Médica do Departamento de Clínica Médica da Universidade Estadual de Campinas para obtenção do título de Doutor em Clínica Médica

A realização deste trabalho contou com o apoio do Programa Institucional de Capacitação de Docentes - PICDT - da Universidade Federal do Ceará e do Laboratório de Patologia Experimental da Universidade Estadual de Campinas

representar reatividade a uma estimulação imunológica anormal e persistente e estão, provavelmente, relacionados à alteração da arquitetura medular.

Abstract

Myelodysplastic syndromes (MDS) are a heterogeneous group of clonal disorders characterized by abnormalities in proliferation and maturation of haemopoietic precursors resulting in cytopenia and a pre-leukaemic state. Bone marrow lymphoid nodules (LN) are usually considered to be a physiological feature, which are closely related to age. In patients with MDS their clinical and biological significance remain obscure. In the present study the presence of LN in bone marrow biopsy was investigated in 206 patients with MDS. The median age was 58.5 years (range 15- 89). According to FAB classification, there were 129 RA, 29 RARS, 31 AREB/AREB-t, 11 CMML, 5 hyperfibrotic variants and 1 unclassifiable case. Single or multiple LN were present in 24.8% of the cases. Twenty-five specimens were evaluated with a panel of reactive antibodies on routinely processed, paraffin-embedded trephine biopsies: CD20, CD3, CD45RO and anti-bcl-2. Although most LN were centrally located (88.3%), well circumscribed and polymorphous, some were paratrabecular (3.9%) or ill defined (13.7%). An increase in reticular fibres was observed in 51.1% of cases. CD20 positive cells

were found in 23 out of 25 (92.0%) of the cases in three distinct patterns: strong central, perinodular and faint diffuse. Positivity with CD3 and/or CD45RO was detected in 12 out of 25 (48.0%) of the cases. In 15 patients only B (13 cases) or T cells (2 cases) could be detected whereas in 10 cases a mixture of B and T cells was noted. Bcl-2 expression was positive in only 2 specimens.

The incidence of LN in our MDS patients was unexpectedly high considering the median age of patients. The comparison between patients with and without LN did not reveal statistically significant differences concerning age, sex, neutrophil counts, platelets, FAB subtype, disease progression or overall survival. The presence of LN showed a relationship with an increase in reticular fibres in the haematopoietic tissue ($p=0.01$), and patients with LN exhibited lower haemoglobin values ($p=0.03$). Multivariate survival analysis showed that haemoglobin and FAB subtype were the most significant predictors of survival. Our results show that LN in MDS patients has heterogeneous characteristics. No association with lymphoproliferative disease and no correlation with prognosis were found. These aggregates could be an expression of reactivity to an ongoing persistent and abnormal immune stimulation and are probably related to an altered bone marrow microenvironment.

Recebido: 24/02/02

Aceito: 28/02/02