

Diagnóstico diferencial de Policitemia Vera e Trombocitemia Essencial: Um artigo de revisão.

Claudia Vanusa Constantino¹

RESUMO

As doenças mieloproliferativas referem-se ao grupo de patologias causadas pela proliferação anormal de células clonais precursoras hematopoiéticas, que por consequência, produz em excesso uma ou mais linhagens mielóide. A policitemia vera, que tem como característica a hiperproliferação de todas as linhagens mielóides, causando aumento da série granulocítica, plaquetária e sendo mais evidenciada a série vermelha, que pode ter contagens de eritrócitos geralmente superior a $5,9 \times 10^{12}$ /L em mulheres e a $6,6 \times 10^{12}$ /L em homens. A trombocitemia essencial é uma doença de células precursoras clonais, procedente de uma proliferação exagerada da série megacariocítica medular, onde esses megacariócitos derivam de uma célula pluripotente indiferenciada anômala, que se orienta para a megacariocitopoiese. Esta doença mieloproliferativa caracteriza-se pela presença de plaquetose exagerada de 1.000.000/ mm³ ou mais. Por compartilharem aspectos clínicos e biológicos em comum, a revisão bibliográfica, distinguindo o diagnóstico destas doenças se faz de suma importância.

Palavras-chave: Doenças mieloproliferativas, Policitemia Vera, Trombocitemia Essencial, Diagnóstico Diferencial.

ABSTRACT

Myeloproliferative diseases refer to the group of pathologies caused by the abnormal proliferation of hematopoietic precursor clonal cells, which consequently produces in excess one or more myeloid strains. Polycythemia Vera, which has as characteristic the hyperproliferation of all myeloid strains, causing increased granulocytic, platelet series and being more evident the Red series, which may have erythrocytes counts usually greater than 5.9×10^{12} /L in women and 6.6×10^{12} /L in men. Essential Thrombocythemia is a disease of clonal precursor cells, originating from an exaggerated proliferation of the medullary megakaryocytic series, where these megakaryocytes derive from an anomalous, undifferentiated pluripotent cell, which is oriented towards Megacariocitopoiese. This myeloproliferative disease is characterized by the presence of exaggerated thrombocytosis of 1,000,000/mm³ or more. Because they share clinical and biological aspects in common, the bibliographic review, distinguishing the diagnosis of these diseases is of paramount importance.

Keywords: myeloproliferative diseases, polycythemia Vera, Thrombocitemia essential, differential diagnosis.

¹ Bacharel em Biomedicina pelo Centro Universitário – UNIVAG/ Pós-graduanda em Hematologia pela Academia de Ciências e Tecnologia de São José do Rio Preto – SP.

INTRODUÇÃO

William Dameshek, no início da década de 50, classificou Doenças Mieloproliferativas as patologias Policitemia vera (PV), Trombocitose essencial (TE), Mielofibrose Primária (MP) e Leucemia Mieloide Crônica (LMC) pois apresentavam características clínicas e biológicas semelhantes. Em 2002, além das Síndromes Mielodisplásicas clássicas, a Organização Mundial de Saúde (OMS) incluiu em sua classificação doenças mieloproliferativas menos frequentes, como leucemia neutrofílica crônica (LNC), síndrome hipereosinofílica/leucemia eosinofílica crônica (SHE/LEC) e outras, não classificáveis (MONTE-MÓR & COSTA, 2008).

As doenças mieloproliferativas referem-se ao grupo de patologias causadas pela proliferação anormal de células clonais precursoras hematopoiéticas, que por consequência, produz em excesso uma ou mais linhagens mielóide (NAOUM, 2017).

POLICITEMIA VERA

Classificada como doença mieloproliferativa, a policitemia vera é uma patologia de célula clonal precursora hematopoiética, que tem como característica a hiperproliferação de todas as linhagens mielóides, causando aumento da série granulocítica, plaquetária e sendo mais evidenciada a série vermelha, que pode ter contagens de eritrócitos geralmente superior a $5,9 \times 10^{12}$ /L em mulheres e a $6,6 \times 10^{12}$ /L em homens. Outras alterações que podemos citar, encontradas no hemograma desses pacientes são hemoglobina $>15,5$ g/dL em mulheres e $>17,5$ g/dL em homens e hematócrito $> 47\%$ em mulheres e $> 55\%$ em homens. E ainda, nos índices hematimétricos, o volume corpuscular médio (VCM) e a hemoglobina corpuscular média (HCM) podem estar diminuídos em decorrência da deficiência de ferro, que pode ser ocasionado por sangramento crônico, secundário a disfunção plaquetária, pela flebotomia terapêutica ou consumo elevado de ferro, como consequência da alta velocidade de proliferação da série vermelha (NAOUM & NAOUM, 2015).

A PV acomete mais comumente os homens entre 55 e 60 anos e o quadro clínico cursa, além do aumento da massa eritrocitária e consequente hiperviscosidade do sangue, inclui a vermelhidão da pele, podendo haver pletora e congestão de mucosas, coceiras, principalmente após o banho quente, esplenomegalia e ainda o risco de trombose e hemorragias, que podem ocorrer em até 25% dos casos (NAOUM, 2017).

Segundo Hoffbrand & Pettit 2001, ainda podem ocorrer sintomas como cefaleia, vertigem, zumbido no ouvido, turvação visual, perda de peso, sudorese noturna, acne rosácea

e outras formas de dermatites não específicas. É frequente também, a sufusão das conjuntivas e um aumento notável dos vasos da retina. A esplenomegalia leve a moderada é encontrada em 70% dos pacientes e o fígado encontrasse levemente aumentado em 50% dos casos. Níveis de ácido úrico sérico elevados são acompanhados por gota em quase 15% dos pacientes. Tromboses e hemorragias importantes acompanham pacientes com PV não tratada. A trombose venosa hepática ou do sistema porta é uma complicação grave que acomete especialmente mulheres na faixa etária de 35 a 55 anos.

A policitemia vera tem curso clínico usualmente indolente, mas progressivo, podendo evoluir em alguns casos para transformação leucêmica ou para a fibrose. Muitos pacientes vão a óbito por complicações trombóticas (FUNKE et al. 2009).

TROMBOCITEMIA ESSENCIAL

A trombocitemia essencial é uma doença de células precursoras clonais, procedente de uma proliferação exagerada da série megacariocítica medular, onde esses megacariócitos derivam de uma célula pluripotente indiferenciada anômala, que se orienta para a megacariocitopoiese. Esta doença mieloproliferativa caracteriza-se pela presença de plaquetose exagerada de 1.000.000/ mm³ ou mais (VERRASTRO et al. 1996).

A incidência de trombocitemia essencial é de 2,2 a cada 100 mil pessoas, afetando mais mulheres que homens, em uma proporção de 2:1, variando idade média de 55 a 60 anos no momento do diagnóstico da doença. O quadro clínico caracteriza-se por eventos trombóticos e hemorrágicos. As complicações trombóticas podem ocorrer em veias hepáticas, levando a uma síndrome chamada Budd-Chiari; em veias renais e levar o paciente a síndrome nefrótica. Eventos obstrutivos na microvasculatura, são responsáveis por muitos dos sintomas, incluindo eritromelalgia e isquemia digital. Sintomas como cefaleia são comuns e hemorragias podem ocorrer em cerca de 40% dos casos, incluindo sangramentos gastrointestinais e urinários, pele, olhos ou até mesmo cérebro. Entretanto, cada vez mais a descoberta da trombocitemia essencial tem sido incidental, em pacientes assintomáticos (KANTARJIAN, 2015).

Segundo Nauom e Naoum, 2015, esse aparente paradoxo em relação aos eventos trombóticos e hemorrágicos na mesma doença pode ser explicado pelo fato da função plaquetária estar geralmente prejudicada (hemorragia), ao mesmo tempo em que existe a tendência a hiperagregação da grande massa plaquetária circulante (trombose).

No hemograma dos pacientes, a alteração mais proeminente é a plaquetose, com valores que podem ultrapassar 1.000.000/ mm³, sendo que o esfregaço sanguíneo é caracterizado pela presença de numerosos agregados plaquetários, com grande variabilidade de morfologias plaquetárias, incluindo plaquetas gigantes e outras formas bizarras, podendo aparecer fragmentos de megacariócitos no sangue periférico. Na trombocitemia essencial é comum a hiperplasia também da série vermelha e granulocítica, alguns doentes podem apresentar uma leucocitose superior a 12.000/mm³. A medula óssea se apresenta hipercelular, com hiperplasia da série megariocítica e preenchida por grandes agregados plaquetários. A expectativa de vida para grande parte dos pacientes é praticamente normal e a plaquetometria se mantém estável ou apresenta discreto aumento ao longo da evolução e a progressão para mielofibrose, síndrome mielodisplásica ou leucemia aguda é rara (NAOUM & NAOUM, 2015).

A MUTAÇÃO JAK2 V617F E AS SÍNDROMES MIELOPROLIFERATIVAS

Mesmo compartilhando aspectos clínicos e biológicos em comum, as etiologias da policitemia vera e da trombocitemia essencial, permaneceram por muito tempo sem muitas explicações, enquanto a fisiopatologia de outras síndromes mielodisplásicas e de algumas neoplasias mielóides relacionadas já indicavam que as tirosino-quinases alteradas teriam papel fundamental. O grande número de estudos envolvendo as síndromes mielodisplásicas resultou, entre março e abril de 2005, na descrição de uma única mutação no gene JAK2, comum em pacientes com SMPs clássicas, Bcr-Abl negativas (MONTE-MÓR & COSTA, 2008).

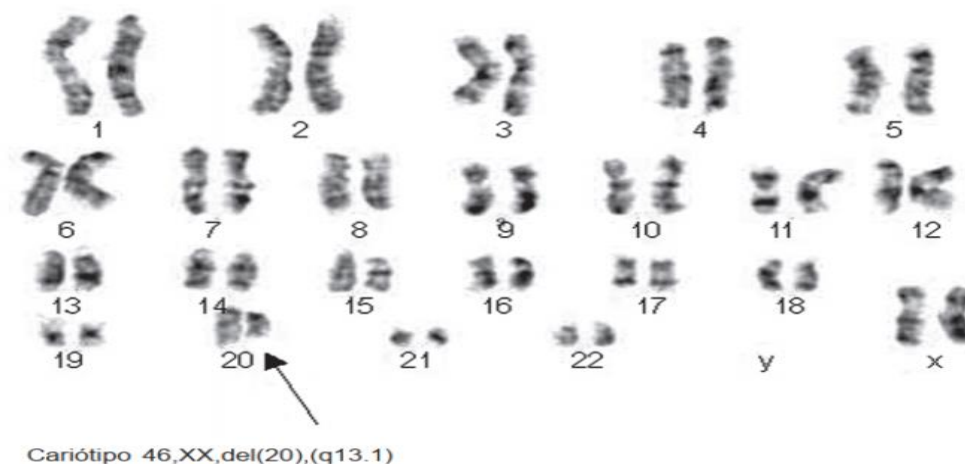
A proteína JAK2, pertencente à família das *Janus quinases*, é também uma tirosina-quinase, fosforilada em resposta à ação de diversas citocinas, ativando assim diferentes vias de sinalização intracelular e participando do processo de transdução do sinal.²⁴ Trata-se de uma mutação pontual, a substituição de uma guanina por timina (G →T) no éxon 14 do gene JAK2, levando à substituição de uma valina por fenilalanina (V →F) na posição 617 da proteína codificada (JAK2 V617F). Esta alteração é somática, adquirida, sendo detectada em células de linhagem eritróide e mielóide, mas não em células T ou células da mucosa bucal (MONTE-MÓR & COSTA, 2008).

A mutação V617F no gene Jak2 no cromossomo 9p24.1 foi identificada recentemente em leucócitos do sangue periférico da maioria dos pacientes com policitemia vera e em cerca da metade dos casos de mielofibrose primária e trombocitemia essencial (RIBEIRO et al. 2009).

As diferenças qualitativas e quantitativas na mutação JAK2V617F explicam a heterogeneidade entre as desordens mieloproliferativas, configurando a possibilidade de que mutações adquiridas em outros genes também são determinantes no comportamento biológico da doença (BITTENCOURT et al. 2010).

A mutação JAK2V617F é suficiente para causar proliferação de precursores eritropoéticos, sendo o mecanismo fisiopatogênico primário na PV. Entretanto, a evolução da doença é heterogênea, sugerindo a ocorrência de fenômenos adicionais, levando à instabilidade genômica e contribuindo para a leucemogênese. Uma alteração citogenética frequente encontrada em doenças mieloproliferativas é a deleção do braço longo do cromossomo 20, que pode ocorrer tanto em fase precoce, como na progressão da doença, sendo que esta alteração não tem sido associada a prognóstico desfavorável. Nesse caso pode haver associação com a expansão do clone com a deleção (20q) e a progressão da doença, visto que a deleção somente foi detectada por FISH ao diagnóstico, tornando-se presente ao cariótipo com a evolução da doença (RIBEIRO et al. 2009).

Figura 1



Fonte: Ribeiro et al. 2009

CRITÉRIOS DE DIAGNÓSTICO

Os critérios de diagnósticos utilizados, foram descritos segundo a Organização Mundial de Saúde 2008.

1) Critérios diagnóstico para Policitemia Vera

É necessária a presença de dois critérios maiores e um critério menor ou a presença do primeiro critério maior e dois critérios menores.

Critérios maiores	1) – Hemoglobina: > 18,5 g/dL (Homens) ou > 16,5 g/dL (Mulheres); ou
	- Hemoglobina e/ou hematócrito > percentil 99 dos valores de referência para idade, sexo e altitude de residência; ou - Hemoglobina > 17g/dL (Homens) ou 15 g/dL (Mulheres) se associado com um aumento sustentado de mais de 2 g/dL nos níveis de base do paciente e que não podem ser atribuídos a correção de anemia ferropriva; ou - elevação na massa eritrocitária > 25% acima do normal previsto.
Critérios menores	2) Presença da mutação JAK2V617F ou similar.
	- Medula óssea com proliferação (hiperplasia) de todas as linhagens;
	- Níveis de eritropoietina sérica abaixo ou normal; - Crescimento autônomo de colônias eritróides em cultura.

2) Critérios diagnóstico para Trombocitemia Essencial

É necessária a presença dos quatro critérios citados abaixo

-
- 1) Contagem de plaquetas $\geq 450.000/ \text{mm}^3$;
 - 2) Hiperplasia megacariocítica com megacariócitos com morfologia normal (grandes e com maturação normal). Ausência ou mínima hiperplasia granulocítica ou eritróide;
 - 3) Não preencher critérios diagnóstico pela OMS para Leucemia Mielóide Crônica, Policitemia Vera, Mielofibrose Primária, Mielodisplasia ou outra neoplasia mielóide;
 - 4) Presença da Mutação JAK2V617F ou outro marcador clonal; ou
 - 5) Sem evidencia de Trombocitemia reacional.
-

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL: DISCUSSÃO

As doenças mieloproliferativas tem em comum a proliferação anormal das séries mielóides, granulocíticas ou megacariocíticas. A policitemia vera e a trombocitemia essencial, compartilham aspectos clínicos e biológicos bem semelhantes, justificando assim a importância de se distingui-las. Os casos de doenças mieloproliferativas como PV e TE típicos

não costumam apresentar dificuldade de diagnóstico, entretanto alguns pacientes costumam apresentar casos atípicos, com exames poucos elucidativos.

Em casos de doenças mieloproliferativas, o primeiro a se fazer é garantir que não se trata de uma Leucemia Mielóide Crônica (LMC), que cursa com proliferação da série granulocítica na corrente sanguínea e na medula óssea são encontradas células maduras, havendo raramente formas blásticas em circulação.

Segundo Verrastro, o hemograma tem como objetivo fazer o diagnóstico diferencial da LMC. Na doença policitemia vera, o hemograma apresenta poliglobulia, hematócrito aumentado e hiperviscosidade sanguínea, com discreta leucocitose e presença frequente de numerosos basófilos;

Para Hoffbrand, é importante diferenciar as causas das policitemias, as primárias, com volume eritrocitário aumentado, são policitemia vera; as secundárias, também causa o aumento da massa eritrocitária, mas podem ser causadas pelo aumento compensatório da eritropoietina em altitudes elevadas, tabagismo importante, cardiovasculopatias, entre outras. E também como resultado de aumento inadequado da eritropoietina em nefropatias, carcinomas e etc.

A morfologia eritróide inicialmente não apresenta alterações, somente com o avançar da doença apresentará alterações qualitativas como anisocitose, poiquilocitoses e eritroblastos circulantes. As plaquetas na PV, podem ser normais ou elevadas, apresentando com frequência alterações morfológicas e funcionais.

Já na trombocitemia essencial, o hemograma costuma mostrar anemia, leucocitose, com desvio até formas imaturas, porém não há formas blásticas circulantes, no entanto há sempre uma plaquetose, superior a 600.000/ mm³, e com frequência encontra-se 1.000.000 a 2.000.000/ mm³, e nestes casos, podem acontecer fenômenos trombóticos graves. No esfregaço sanguíneo periférico apresenta além do evidente aumento plaquetário, morfologias plaquetárias anormais como macroplaquetas e plaquetas gigantes, sendo possível visualizar também fragmentos de megacariócitos.

Para Hoffbrand, é importante diferenciar a plaquetose causada pelas doenças mieloproliferativas das plaquetoses reacionais que geralmente podem ser causadas por traumatismos, pós-operatório, deficiência crônica de ferro, malignidades, infecções crônicas, doenças do tecido conjuntivo, pós esplenectomia com anemia continua e medula ativa.

A função plaquetária merece destaque em ambas doenças. Segundo Naoum & Naoum, existe um paradoxo entre os fenômenos trombóticos, causado pelo exacerbados agregados e hemorrágicos, decorrentes de uma insuficiente função das plaquetas.

Nos aspirados de medula, mielograma de pacientes com PV é comum encontrar eritropoiese e granulopoiese normoblásticas e hiperplásicas, com números aumentados de megacariócitos. A fibrose medular pode estar presente, em grau variável. A PV pode evoluir para um quadro leucêmico com frequência, e segundo Verrastro, isso acontece com frequência em pacientes tratados com quimioterapia, onde nestes casos, deixa de existir poliglobulia, passando a existir oligoglobulia, com diminuição de hematócrito e hemoglobina. Na TE, o mielograma desses pacientes costuma haver aumento de células, em especial os megacariócitos, exibindo formas bem anormais. Neste caso, a fibrose medular não costuma ser tão marcante como na PV.

Algumas anomalias cromossômicas são frequentemente encontradas na PV como a deleção do braço longo do cromossomo 5 (5q-) e do 20 (20q); trissomia dos cromossomos 8 e 9 e também do 21; deleção (13q) e (11q). Até pouco tempo, pouco se sabia sobre a patogênese da TE, destacava-se pela hiperproliferação de megacariócitos e sua etiologia estava ligada simplesmente ao defeito do gene receptor da trombopoetina, até serem descritas duas mutações que foram associadas ao clone anormal.

Descoberto recentemente em leucócitos do sangue periférico em quase todos pacientes com PV e na metade com TE é a mutação JAK2V617F, no cromossomo 9p.241. Somente esta mutação já é suficiente para causar a proliferação dos precursores eritropoiéticos, mecanismo este, primário na PV. Segundo Bittencourt, esta mutação está presente em 35 a 70% dos casos de TE, que favorece a leucocitose, predispondo trombozes. Outra mutação descrita na TE são as do gene MPL (W515L, W515K E S505N) que incidem em 10% dos pacientes TE JAK2V617F negativo, estando associados ao índice maior de anemia.

Existem ainda outros exames que podem ajudar a elucidar e diagnosticar os pacientes com PV, como a reação da Fosfatase Alcalina, que costuma ser normal ou aumentado, diferentemente do que ocorre na LMC. Ainda na PV, dosagens de Ácido Úrico e Vitamina B12 podem estar elevados, assim como a capacidade de saturação por aumento da transcobalamina III.

A biópsia de medula óssea revela que na PV, a medula óssea é tomada quase que totalmente, ocupando todo espaço intertrabecular por tecido hematopoiético hiperplásico. Já na TE, a biópsia mostra que a celularidade total do tecido hematopoiético não é grandemente

aumentado, mas a presença de grande número de megacariócitos é particularmente bem acentuado.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

As doenças mieloproliferativas por apresentarem aspectos clínicos e biológicos semelhantes, merecem especial reconhecimento e entrosamento da sintomatologia e aspectos laboratoriais, conforme parâmetros de critérios utilizados pela OMS de 2008, que ajudam a elucidar e diagnosticar os casos de policitemia vera e trombocitemia essencial, e outras doenças mieloproliferativas.

A descoberta das mutações envolvidas em cada doença alavancou também as pesquisas para encontrar bloqueadores moleculares, porém não podemos ignorar que estes não são os únicos eventos moleculares que corroboram para o avanço das doenças.

Deste modo, até que novas tecnologias possam ser incorporadas desde o diagnóstico e prognóstico, o tratamento das complicações como fenômenos hemorrágicos e trombóticos são paliativos.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BITTENCOURT, Rosane I. **Trombocitose Essencial: O que é essencial saber.** Revista brasileira de Hematologia e Hemoterapia, 2010.

FUNKE, Vaneuza M. et al. **Leucemia Mielóide Crônica e outras doenças mieloproliferativas.** Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia, 2009.

HOFFBRAND, A. Victor. Pettit, John E. **Atlas Colorido de Hematologia Clínica**, 3 Edição, Tradução: Profa. Ida Cristina Gubert, Revisão Científica: Profa. Maria Therezinha Carneiro Leão. 1 edição brasileira, Editora Manole, São Paulo-SP, 2001.

KANTARJIAN, M. H. MD. **Trombocitemia Essencial e Mielofibrose.** Publicado por Decker Intellectual Properties Inc. Hamilton, Ontario, Canadá, 2015. Traduzido por Paulo Henrique Machado e Revisão técnica por Dr. Lucas Santos Zambon. Disponível em: <http://www.medicinanet.com.br/conteudos/acpmedicine/7325/trombocitemia_essencial_e_mielofibrose.htm> Acesso em: 26 de maio de 2019, as 17h50min.

MONTE-MÓR, Bárbara C. R.; Costa, Fernando F. **A mutação JAK2 V617F e as síndromes mieloproliferativas.** Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia vol.30 no. 3 São José do Rio Preto -SP, 2008.

NAOUM, Flávio Augusto; Naoum, Paulo César. **Hematologia laboratorial Leucócitos**, 3 Edição, Academia de Ciências e Tecnologia, 2015.

NAOUM, Flávio Augusto. **Doenças que alteram os exames hematólogicos**, 2 Edição, Atheneu, Rio de Janeiro-RJ, 2017.

RIBEIRO, Juliana C. C. et al. **Dois classes de mutação na evolução de policitemia vera para leucemia mielóide aguda.** Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia, 2008.

VERRASTRO, Therezinha et al. **Hematologia e Hemoterapia: Fundamentos, morfologia, fisiologia, platologia e clínica.** Editora Ateneu, São Paulo-SP, 1996.