

# **Mielofibrose – Metaplasia Mieloide Agnogênica**

Revisão dos critérios diagnósticos e apresentação de um caso clínico.

Aluna: Gisele do Carmo Rossi

CURSO DE PÓS-GRADUAÇÃO HEMATOLOGIA LABORATORIAL E BANCO DE SANGUE.

Academia de Ciência e Tecnologia – São José do Rio Preto

## **Índice**

Resumo.....	3
Aspectos gerais.....	4
Achados laboratoriais.....	5
Diagnostico diferencial.....	6
Critérios da Organização Mundial da Saúde para Mielofibrose.....	7
Prognostico e sobrevida.....	8
Tratamento clínico.....	11
Apresentação de caso clínico.....	15
Discussão.....	20
Bibliografia.....	21

## **Mielofibrose – Metaplasia Mieloide Agnogênica : revisão dos critérios diagnósticos e apresentação de um caso clínico.**

### **Resumo:**

Mielofibrose corresponde a um grupo heterogêneo de patologias, Doenças Mieloproliferativas Crônicas, que compartilham características biológicas entre si, atualmente denominadas de Neoplasias Mieloproliferativas (NMP), de acordo com a 4ª. edição da classificação da Organização Mundial da Saúde (OMS), nas quais há a proliferação aumentada de uma ou mais das séries mielóides (granulocítica, eritrocítica, megacariocítica ou mastocítica) com maturação eficaz. Pela classificação da OMS as NMP incluem além da Mielofibrose (MF), Leucemia Mieloide Crônica (LMC), Policitemia Vera (PV), Trombocitemia Essencial (TE), Leucemia Neutrofílica Crônica (LNC), Leucemia Eosinofílica Crônica (LEC), Mastocitose (M) e Neoplasia Mieloproliferativa inclassificável (NMI). A Mielofibrose com metaplasia mielóide agnogênica, também denominada mielofibrose crônica ou idiopática, é uma doença caracterizada pelo aumento do colágeno, proliferação de fibroblastos, fibrose e hiperplasia granulocítica na medula óssea, associada a metaplasia mielóide no baço e fígado, sendo que a mielofibrose é uma neoplasia clonal dos megacariócitos. Estadio inicial caracteriza-se por uma fase celular pré-fibrótica, com hiperplasia da medula óssea e fibrose reticular mínima, na evolução da doença há um aumento progressivo da reticulina e da fibrose colágena e em alguns casos osteomieloesclerose. Por ter uma evolução insidiosa, os sinais e sintomas da doença são assintomáticos, sendo que os sintomas estão relacionados à insuficiência medular (anemia, sangramentos e infecções) como: fadiga, dispneia, perda de peso, sudorese noturna, febre baixa, a esplenomegalia de graus variados é detectado em mais de 90% dos casos, e cerca de 50% tem hepatomegalia, alguns destes pacientes apresentam também ascite associada à hipertensão portal. O proposto é, além de rever os critérios de diagnóstico da Mielofibrose, por se tratar de uma enfermidade rara, a apresentação de um caso clínico desde seu diagnóstico, as alterações no hemograma e o uso da hemoterapia e Eritropoietina como formas de tratamento.

Relato de caso: Paciente sexo masculino, 75 anos de idade, apresentou-se em abril de 2015 com esplenomegalia homogênea confirmada na tomografia computadorizada, hemograma com alterações significativas ( anemia, reação leucoeritroblastica). Os aspirados de medula óssea mostraram-se “seco”(punção seca). Biópsia de medula, os cortes histológicos revelaram medula óssea com alternância de áreas de maior e menor densidade celular, notando-se naquelas de menor densidade, substituição por fibrose e nas áreas mais celulares, existência de frequente micromegacariócitos atípicos e alguns megacariócitos com núcleos hiper cromáticos e hiperlobulados e ausência da mutação V617F no gene JAK2.

Discussão: A importância do exame de hemograma como uma fonte de direcionamento para uma conduta terapêutica, durante o transcorrer do acompanhamento desse paciente, além da importância de se ter um exame de hemograma muito bem executado, descrevendo informações importantíssimas onde servirá como um dos fatores de prognóstico e sobrevida, sendo que uma das complicações da Mielofibrose é de insuficiência crescente da medula com anemia dependente de transfusão e organomegalia progressiva devido à hematopoese extramedular.

## **Mielofibrose**

### **Aspectos gerais**

Mielofibrose tem como característica predominante uma fibrose generalizada e progressiva da medula óssea, associada a desenvolvimento de hematopoese no baço e no fígado (metaplasia meiloide). Clinicamente esse conjunto causa considerável esplenomegalia, anemia, um quadro leucoeritroblástico no sangue periférico, presença de hemácias em lagrimas (dacriócitos), alguns pacientes desenvolvem osteocleose.

A mielofibrose primária foi descrita em 1870 por Heuck é uma doença hematológica maligna crônica, vários estudos mostram que a proliferação hematopoiética neoplásica que ocorre é de natureza clonal das células tronco. A fibrose da medula óssea é secundária à hiperplasia de megacariócitos anormais, a extensão da fibrose relaciona-se com o número de megacariócitos displásicos e liberação de fatores de crescimento de fibroblastos e de plaquetas (PDGF), sendo uma condição na qual os fibroblastos produzem tecido conjuntivo fibroso em abundância, em vez de produzirem apenas fibras de colágeno delgadas para sustentar os vasos sanguíneos, sinusoides e ilhotas sanguíneas da medula óssea. Conforme mais tecido é formado, a medula se torna altamente preenchida com esse material fibroso, e o volume inicial disponível para a hematopoese é reduzido de modo que a formação de hemácias diminui, e o paciente se torna anêmico. A formação de leucócitos pode estar diminuída ou aumentada, enquanto a formação de plaqueta pode estar aumentada ou diminuída. A hematopoese extramedular está sempre presente no fígado e baço, contribuindo para a hepatoesplenomegalia descrita nestes pacientes. No entanto, a hematopoese extramedular é raramente efetiva. Focos de

produção podem ser encontrados na suprarrenal, rins, gânglios, bexiga, mamas, pulmões e outros locais. Quando existe presença de hematopoese extramedular em sistema nervoso, pode-se observar hemorragia subdural, delírios, aumento da pressão líquórica, coma, alterações motoras e sensoriais diversas. Derrames pleural e pericárdico podem ocorrer por produção extramedular em serosas. Após esplenectomia, a hematopoese hepática pode piorar levando insuficiência deste órgão.

Estima-se uma incidência de 0,5 a 1,5 casos:100.000 habitantes/ano. A idade média ao diagnóstico é de 60 anos (50-69 anos). Homens são ligeiramente mais afetados do que mulheres. Na forma infantil esta relação se inverte. Em alguns casos encontra-se uma tendência familiar e a exposição a radiação ionizante e benzeno podem anteceder o aparecimento da doença.

Um quarto dos pacientes é assintomático e o diagnóstico pela esplenomegalia ou por achado fortuito. Os demais apresentam sintomas secundários:

- anemia: fraqueza, cansaço, palpitação e dispneia,
- esplenomegalia: saciedade, desconforto, ou dor em quadrante superior esquerdo do abdome,
- estado hipermetabólico: perda de peso, sudorese noturna ou febre,
- eritropoiese extramedular,
- sangramentos : petéquias, hemorragia em trato gastrointestinal,
- alterações ósseas :dor nas juntas ou ósseas por osteoesclerose,
- hipertensão portal: ascite, varizes de esôfago ou gástricas, sangramento de TGI, encefalopatia hepática, trombose de veia porta ou hepática. Descrevem-se alterações imunológicas com anticorpos anti-glóbulos vermelhos, FAN positivo, anticorpos antifosfolípidos. Devido à má função granulocítica, os pacientes desenvolvem infecções frequentes.

A doença tem duas fases: fase pré-fibrótica, inicial, com medula óssea hiperclular que evolui até a quase substituição do tecido hematopoético por fibras reticulínicas (fase fibrótica). A sobrevivência varia de 3 a 10 anos. As causas de óbito são: transformação leucêmica (em 5% a 10% dos casos), infecção, sangramento, trombose, falência cardíaca, falência hepática, aparecimento de outra neoplasia, falência respiratória e hipertensão portal.

### **Achados laboratoriais:**

#### **Eritrócitos.**

A anemia é sempre presente, com uma concentração de hemoglobina variável (Hb > 10g/dl em 60% dos casos), normocômica normocítica, e em 5% das vezes, hipocrômica e microcítica por deficiência de ferro associado. Na morfologia das hemácias observa-se poiquilocitose, dacriócitos e eritroblastos em circulação. A hemácia macrocítica podem representar deficiência de ácido fólico. A anemia pode ter diversas causas, incluindo eritropoese ineficaz, hipoplasia da medula, anemia hemolítica com teste Coombs positivo em 20% e anemia por hiperesplenismo.

#### **Leucócitos**

A contagem de leucócitos geralmente não ultrapassam 50.000/mm<sup>3</sup>, mas apresenta-se com distribuição característica de resposta neutrofílica com granulocitose. Mielócitos e metamielócitos estão presentes no sangue periférico assim como uma pequena quantidade de blastos (3 a 5%). Neutropenia pode ocorrer raramente. A fosfatase alcalina leucocitária não é característica. Os basófilos podem estar aumentados e os neutrófilos apresentam defeitos de função, entre elas fagocitose.

#### **Plaquetas**

Os pacientes podem apresentar plaquetose ou plaquetopenia. Plaquetas gigantes são comuns assim como o encontro de megacariócitos circulantes. A função plaquetária está alterada o que pode ser comprovado em estudos de agregação com adrenalina

Pacientes podem apresentar pancitopenia por hematopoeese ineficaz associada a hiperesplenismo (10% dos pacientes)

A característica fundamental da Mielofibrose é a presença de elementos imaturos eritroblásticos e leucocitários no sangue periféricos o que se denomina reação leucoeritroblastica.

#### **Medula óssea**

O estudo da medula óssea é geralmente possível através da biópsia da medula, uma vez que a fibrose dificulta a coleta de material para mielograma, sendo que na fase préfibrótica pode apresentar hiperclulariedade com hiperplasia dos setores mieloides. A biópsia é geralmente hiperclular com hiperplasia nas séries eritroides, granulocíticas, megacariocíticas. Colágeno e fibrose são geralmente demonstrados e fibras de reticulina são abundantes. Os megacariócitos são proeminentes apresentando alterações estruturais importantes. Os granulócitos podem se apresentar hiper ou hipo lobulados com presença de anormalidades de Pelger-Hüet, assincronia núcleo-citoplasmática e outras alterações dismórficas. Os sinusoides medulares encontram-se dilatados podendo mostrar células hematopoiéticas imaturas em seu interior.

## **Citogenética**

Anormalidades citogenéticas estão presentes em mais de 50% dos casos. Pode haver maior dificuldade para a obtenção de amostra para análise devido à fibrose da medula. Apresenta-se alterado em 60% dos casos, com del(13q), del(20q), trissomia parcial 1q, além de +8 e +9. Raramente encontra-se o cromossomo Philadelphia e quando isso ocorre suspeita-se de LMC evolutiva para mielofibrose, e alterações envolvendo 3q21q26 ou del(5q) suspeita-se de Síndrome mielodisplásica. Caso que apresentam alterações envolvendo o cromossomo 5 ou 7 são relacionados ao uso prévio de agentes quimioterápicos para tratamento de doença mieloproliferativa. Importante notar que as anormalidades citogenéticas não ocorrem em fibroblastos, contribuindo mais uma vez para demonstrar a natureza secundária da fibrose medular. As mutações JAK-2 V617F, MPL e CLAIIR podem ser encontradas. Este fato tem hoje implicações nos critérios diagnósticos, prognósticos e terapêuticos em pacientes com esplenomegalia volumosa e sintomas exuberantes.

Do ponto de vista bioquímico encontram-se aumentado o ácido úrico, DHL, fosfatase alcalina e bilirrubina. Enquanto que a albumina, colesterol e lipoproteínas estão geralmente com seus níveis séricos rebaixados.

## **Anormalidades radiológicas**

A osteoclerose, não a mielofibrose, pode ser detectada no exame radiológico, mais comumente como aumento da densidade óssea medular na porção proximal dos ossos longos. O acometimento das costelas e vertebrae também é comum e até mesmo o crânio pode ser afetado. A presença de osteoclerose radiologicamente evidente sugere comprometimento de pelo menos 40% da cavidade medular e está relacionada com a extensão da mielofibrose e da

esplenomegalia, mas não com a duração ou prognóstico da doença. A osteoartropatia hipertrófica com periostite dolorosa e alteração das tíbias constitui uma complicação incomum da mielofibrose primária e pode representar outra consequência da neoangiogênese que caracteriza esse distúrbio.

## **Diagnostico diferencial**

Fibrose é um fenômeno que pode ocorrer em outras doenças mieloproliferativas crônicas, tais com LMC, TE e PV, ou, ainda, tricoleucemia, síndrome mielodisplásica com fibrose, síndrome mielodisplásica/mieloproliferativa, neoplasia mieloproliferativa crônica inclassificável, leucemia megacariocítica aguda, leucemias agudas com componente de fibrose e outras neoplasias não hematológicas com metástase para a medula. Condições clínicas que podem apresentar fibrose da medula óssea como eventos secundários são as doenças granulomatosas crônicas (tuberculose e histoplasmose), inflamatórias, lúpus eritmatoso sistêmico, hipertensão pulmonar e aquelas relacionadas ao metabolismo do paratormônio (hiperparatireoidismo e hipoparatireoidismo). Os aspectos clínicos e laboratoriais são distintos da Mielofibrose e devem ser levados em consideração na elucidação diagnóstica.

**Tabela 1.1** MF pré-fibótica OMS 20 – 30%

Achados clínicos-laboratoriais	Achados morfológicos
Clínica <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hepatoesplenomegalia ausente ou mínima</li> </ul>	Sangue <ul style="list-style-type: none"> <li>• Leucoeritroblastose mínima ou ausente</li> <li>• Poiquilociose mínima ou ausente</li> </ul>
Hematológico <ul style="list-style-type: none"> <li>• Anemia leve</li> <li>• Leucocitose leve ou moderada</li> <li>• Plaquetose leve ou moderada</li> </ul>	Medula óssea <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hipercelulariedade</li> <li>• Proliferação neutrofílica</li> <li>• Proliferação e atipia megacariocítica</li> <li>• Fibrose reticulínea mínima ou ausente</li> </ul>

**Tabela 1.2** MF fase fibrótica OMS 70-80%

Achados clínicos-laboratoriais	Achados morfológicos
Clínica <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hepatoesplenomegalia moderada e intensa</li> </ul>	Sangue <ul style="list-style-type: none"> <li>• Leucoeritroblastose evidente poiquilocitose intensa, hemácias em forma de lágrimas</li> </ul>
Hematológico <ul style="list-style-type: none"> <li>• Anemia moderada e intensa</li> <li>• Leucócitos diminuídos, normais ou aumentados</li> <li>• Plaquetas diminuídas, normais ou aumentadas</li> </ul>	Medula óssea <ul style="list-style-type: none"> <li>• Reticulínea ou fibrose colagênica</li> <li>• Celulariedade diminuída</li> <li>• Sinusóides medulares dilatados com hematopoeose intraluminal</li> <li>• Proliferação e atipia megacariocítica proeminente</li> <li>• Neoformação óssea ( osteoesclerose)</li> </ul>

### **Critérios da OMS para a mielofibrose primária manifesta (MFP)**

Critérios principais:

1. Presença de proliferação megacariocítica e atipia, acompanhada de reticulina e / ou fibrose de colágeno 2 ou 3
2. Não atendendo aos critérios da OMS para ET, PV, LCR BCR-ABL1 + síndromes mielodisplásicas ou outras neoplasias mieloides.
3. Presença de mutações JAK2, CALR ou MPL ou na ausência dessas mutações, presença de outro marcador clonal \* ou ausência de mielofibrose reativa \*\*

**Critérios menores:** Presença de pelo menos uma das seguintes, confirmado em duas determinações consecutivas:

- a. Anemia não atribuída a uma condição comórbida/complicações.
- b. Leucocitose > 11 x 10<sup>9</sup> / L
- c. Esplenomegalia palpável

- d. LDH aumentou acima do limite superior normal do intervalo de referência institucional
- e. Leucoeritroblastose.

O diagnóstico de MFP explícito exige reunir os 3 principais critérios e pelo menos 1 critério menor \* na ausência de qualquer das 3 principais mutações clonais, a busca pelas mutações acompanhantes mais frequentes (por exemplo, ASXL1, EZH2, TET2, IDH1 / IDH2 , SRSF2, SF3B1) são de ajuda na determinação da natureza clonal da doença \*\* fibrose BM secundária à infecção, transtorno auto-imune ou outras condições inflamatórias crônicas, leucemia de células pilosas ou outra neoplasia linfóide, malignidade metastática ou mielopatias tóxicas (crônicas).

## **Critérios da OMS para a mielofibrose pré-primária primária (pré-MFP)**

### **Critérios principais:**

1. Proliferação megacariocítica e atipia, sem fibrose reticulina > grau 1 \*, acompanhada de maior celularidade da medula óssea ajustada pela idade, proliferação granulocítica e diminuição da eritropoiese
2. Não encontro os critérios da WHO para BCR-ABL1 + CML, PV, ET, síndromes mielodisplásicas ou outras neoplasias mieloides
3. Presença de mutação JAK2, CALR ou MPL ou na ausência dessas mutações, presença de outro marcador clonal \* ou ausência de BM reativo menor fibrose da reticulina \*\*

**Critérios menores:** presença de pelo menos um dos seguintes, confirmados em duas determinações consecutivas:

- a. Anemia não atribuída a uma condição comórbida
- b. Leucocitose > 11 x 10<sup>9</sup> / L
- c. Esplenomegalia palpável
- d. LDH aumentou para o limite superior normal do intervalo de referência institucional

O diagnóstico de pré-PMF requer atender aos 3 principais critérios e pelo menos 1 critério menor \* na ausência de qualquer das 3 principais mutações clonais, a busca das mutações acompanhantes mais frequentes (por exemplo, ASXL1, EZH2, TET2, IDH1 / IDH2, SRSF2, SF3B1) são de ajuda na determinação da natureza clonal da doença \*\* menor (grau 1) fibrose reticulina secundária a infecção, transtorno auto-imune ou outras condições inflamatórias crônicas, células peludas leucemia ou outra neoplasia linfóide, malignidade metastática ou mielopatias tóxicas (crônicas). (Obtido de Update from the latest WHO classification of MPNs. Passamonti F, Maffioli M. Hematology 2016;534-542)

### **Prognóstico e sobrevida**

A sobrevida depende da presença ou ausência de indicadores bem definidos que possam identificar fatores de sobrevida

adversos. Há inúmeros fatores prognósticos potenciais para identificar subgrupos de alto e baixo risco. Eles incluem idade avançada, hepatomegalia, perda de peso e anemia de 10g/dL, leucocitose 30.000/mm<sup>3</sup>, leucopenia 4.000/mm<sup>3</sup>, blastos circulantes menor que 2% , plaquetopenia e cariótipo anormal; são considerados de baixo risco pacientes com hemoglobina de 10g/dL , leucócitos entre 4.000 e 30.000/mm<sup>3</sup> e sem sintomas, para as quais a expectativa de vida média pode chegar a oito a dez anos ou mais. A presença de dois fatores quaisquer compromete a sobrevida, reduzindo-a para menos de três anos.

Entre os sistemas de prognósticos o sistema score de Lille, desenvolvido por Dupriez et al.(1996), define três grupos de prognósticos distintos baseados na concentração da hemoglobina e leucócitos. Em um estudo cooperativo europeu esse sistema foi aplicado em pacientes com 55 anos de idade e constatou-se uma sobrevida mediana de 128 meses , documentando que a idade na apresentação é um indicador de prognóstico. Duas características biológicas interferem atualmente nas características prognósticas tradicionais: a presença de blastos e a extensão de fibrose medular . Como no caso da anemia, a presença de blastos circulantes permitiu, em pacientes jovens, separar grupos de baixo e alto risco.

A tabela 1.3 resume o sistema de Cervantes e Lille, estratificando os fatores de risco e os grupos de risco.

**Tabela 1.3** Sistema de escore de Cervantes e Lille para avaliar o risco de sobrevida em Mielofibrose

Pacientes= 55 anos escore de Cervantes	Paciente=55 anos escore de Lille
<b>Fatores de risco</b> 1.Hb < 10g/dL 2.Blastos=1% em sp 3.presença de sintomas constitucionais	<b>Fatores de risco</b> 1.Hb < 10g/dL 2.Leucócitos < 4.000mm <sup>3</sup> ou 30.000mm <sup>3</sup>
<b>Grupos de riscos</b> - baixo(0 ou 1 fator de risco) - alto risco(2 ou mais fatores)	<b>Grupo de risco</b> - baixo(0 fator) sobrevida de 93 meses - intermediário(1 fator) sobrevida de 26 meses - alto (2 fatores) sobrevida de 13 meses

Conforme o escore de Cervantes, um paciente com baixo risco pode ter uma sobrevida de mais de 10 anos, e aquele com alto risco apresenta sobrevida mediana de três anos, a mortalidade na maioria das vezes, ocorre por infecções, hemorragia a, insuficiência cardíaca, acidente vascular cerebral, falência hepática e renal.

**Tabela 1.4** Três sistemas de classificação atuais para estimar prognóstico de pacientes com Mielofibrose.

Fator de risco	IPSS(2009)	DIPSS(2010)	DIPSS PLU(2011)
Anemia (> 10mg/dL)	X	X	X
Leucocitose (> 25.000/uL)	X	X	X
Blastos sanguíneos periféricos (>1%)	X	X	X
Sintomas constitucionais	X	X	X
Idade > 65 anos			X
Cariótipo desfavorável			X
Contagem de plaquetas(<100.000/uL)			X
Dependência de transfusão			X

IPSS Blood 113:2895, 2009  
DIPSS Blood 115: 1703, 2010  
J Clin Oncol 29:392, 2011.

Notas: O Dynamic International Prognostic Scoring System (DIPSS) foi desenvolvido para determinar se os fatores de risco do International Prognostic Scoring System (IPSS) identificados como importantes para

## Complicações

A história natural da Mielofibrose é de insuficiência crescente da medula com anemia dependente de transfusão e organomegalia progressiva devido á hematopoese extramedular. Assim como a LMC a MF pode evoluir de uma fase crônica até uma fase acelerada com sintomas constitucionais e insuficiência crescente da medula. Fatores prognósticos adicionais importantes para a aceleração da doença incluem anormalidades citogenéticas complexas, trombocitopenias e anemia dependente de transfusão, mais recentemente as mutações nos genes ASXL1, EZH2, SRSF2 e IDH1/2 foram identificados como fatores de risco para morte precoce ou transformação em leucemia aguda e podem ser comprovadamente mais úteis para a avaliação de risco de MF do que qualquer sistema de classificação clinica.

a sobrevida no momento do diagnóstico de MP também poderiam ser usados para a estratificação de risco após a sua aquisição durante o curso da doença. Um ponto é atribuído a cada fator de risco para a pontuação no IPSS.

Para o DIPSS , o mesmo é verdadeiro , mas idade >60 anos, anemia, blastos sanguíneos e sintomas constitucionais recebem , cada um 2 pontos. O sistema de pontuação DIPSS Plus representa o reconhecimento de que a adição de cariótipo desfavorável, trombocitopenia e dependência de

transfusão melhorou o sistema de estratificação de risco do DIPSS para o qual pontos adicionais foram atribuídos (Leukemia 27:1861,2013)

### Quadro 1.2 SISTEMA DE ESTRATIFICAÇÃO DE RISCO IPSS E DIPSS

#### Número de fatores de risco

<b>Categorias de risco</b>	<b>IPSS</b>	<b>DIPSS</b>	<b>DIPSS PLUS</b>
Baixa	0	0	0
Intermediária – 1	1	1-2	1
Intermediária – 2	2	3-4	2-3
Alta	> 3	> 4	4-6

Cerca de 10% dos doentes, evoluem para uma forma de leucemia aguda, na qual na maioria das vezes a terapia é ineficaz. A LMA ocorre como evento terminal numa minoria de doentes com MFP, muitos dos quais sem tratamento alquilante ou radioterapia prévia. Estabelecer a presença de transformação leucêmica na MFP torna-se difícil. Isto acontece, primeiramente, pelo processo intrínseco à própria doença, que também inclui contagens anómalas de células e a presença de células imaturas à periferia.

A fase blástica da MF, no entanto apresenta um prognóstico reservado, com uma sobrevivência média de aproximadamente 2 meses após diagnóstico. Com a esperança média de vida a ser semelhante nos doentes sob terapia de indução, esquemas de baixa intensidade ou mesmo tratamento de suporte

Em doentes com menos de 70 anos, os ciclos de quimioterapia, semelhantes ao utilizados na LMA, são realizados com o objetivo de obter uma resposta favorável que possibilite o transplante. No entanto, a maioria dos doentes são candidatos a terapia paliativa, não reunindo as condições necessárias para o transplante.

O IPSS dinâmico – DIPSS (dynamic international prognostic scoring system) e o DIPSS plus (DIPSS mais informação citogenética), foram introduzidos de forma a refinar o prognóstico após o diagnóstico e perceber se os mesmos fatores de risco, com impacto na sobrevivência à data do diagnóstico, poderiam ser usados como variáveis na estratificação de risco no decorrer da doença. Estes assumem ao diagnóstico variáveis de base hematológica como anemia, leucocitose e blastos periféricos circulantes e ainda critérios clínicos como idade (>65anos) e presença de sintomas constitucionais. O score DIPSS Plus representa o reconhecimento de novos critérios desfavoráveis ao prognóstico, como cariótipo desfavorável, contagem de plaquetas ( < 100.000) e dependência de transfusões, demonstrando utilidade na predição de recidiva, sobrevida e mortalidade não relacionada com recaída, pós-transplante alogênico. Existe portanto, uma urgente necessidade em desenvolver scores de risco próprios de MF e não específicos apenas para avaliação de candidatos a transplante.

## **Tratamento clínico**

Muito pacientes, no início, são assintomáticos e permanecem estáveis por vários anos sob controle clínico. O tratamento geralmente é paliativo no alívio dos sintomas e reduz o risco de complicações. É de notar que nem todos vão precisar de tratamento imediato, pois:

- A mielofibrose é uma doença heterogênea, com alguns doentes a sobreviverem décadas apenas com tratamento de suporte.
- Com a exceção do transplante alogênico de células hematopoiéticas estaminais, a maioria dos casos de MFP não tem cura com as atuais terapias disponíveis.
- Os principais objetivos da terapia passam pelo controle dos sintomas e melhoria na qualidade de vida, incluem minimizar a toxicidade dos tratamentos.
- Não há evidência que o tratamento do doente assintomático prolongue a sobrevivência.

Como opções terapêuticas no controle sintomático existem os agentes estimuladores da eritropoetina, andrógenos, imunomoduladores, prednisona, esplenectomia, irradiação esplênica e mais recentemente os inibidores da JAK2.

A anemia, manifestação mais comum na MFP, tem um carácter multifatorial, estando associada à eritropoiese ineficaz, descompensada pela hematopoiese extramedular esplênica; sequestração esplênica; perdas de sangue secundárias à trombocitopenia ou hipertensão portal; défice de ácido fólico; inflamação sistémica e hemólise autoimune. A anemia exige na maioria dos casos tratamento farmacológico, sendo o valor estipulado para início de atuação uma Hemoglobina

menor que 10g/dL, com algumas variações individuais.

## **Transfusão**

Transfundir o suficiente para manter a oxigenação dos tecidos em nível assintomático.

A quelação de ferro está associada á substancial proporção de doentes em dependência transfusional, apesar de nenhum estudo suportar o seu real valor. Pela curta sobrevivência associada a esta condição, a quelação de ferro é utilizada, restritamente, em potenciais candidatos a transplante.

## **Eritropoetina**

Os agentes estimuladores de eritropoetina apresentam uma resposta positiva entre 23%- 60%. A resposta é positiva quando: se atinge uma independência transfusional com Hb normalizada; 2g/dL, em doentes sem dependência transfusional. Pacientes com dosagem inferior a 10 mUI/mL, ocasionalmente podem se beneficiar; com dose variável de 3 mUI a 15 mUI/kg subcutâneo semanal.

## **Androgenoterapia**

Os androgénios, como o danazol, apresentam uma resposta positiva entre 30-60% dos doentes. Apresentam como vantagem, uma baixa toxicidade e atuação na trombocitopenia (40% dos casos). Tratamento com oximetolona na dose de 50 a 200 mg/dia ou danazol na dose de 200 a 400 mg/dia por três a seis meses mostrou melhoria nos sintomas de anemia, sendo os benefícios maiores em mulheres com baço pequeno e na ausência de alterações citogenéticas. Fundamental o acompanhamento da função hepática, a hepatotoxicidade, é o efeito adverso predominante, exigindo monitorização hepática, analítica e ecográfica, alterações importantes ou mesmo o aparecimento de

tumores hepáticos. Nos casos com anemia hemolítica, os corticoesteroides são úteis. Em crianças, altas doses de cortisona auxiliam também o controle da mielofibrose.

### **Hidroxiuréia**

As drogas citorreductoras, como a hidroxiureia, foram por muitos anos a terapia de eleição na MFP. É considerada opção para esplenomegalias moderadas e sintomáticas, especialmente quando existe dificuldade no acesso a inibidores da JAK2. Reduz a esplenomegalia, controla a leucocitose e a trombocitose e diminui a necessidade de transfusão. Iniciar com 10 a 30 mg/kg/dia, via oral. As úlceras orais ou dos membros inferiores, são as complicações não hematológicas mais frequentes

### **Talidomida**

Os agentes imunomoduladores, como a talidomida, estão associados a uma fraca adesão por parte dos doentes, apresentando no entanto, uma resposta de 29%. Pelo estado inflamatório instalado, característico na MFP, os corticosteróides podem melhorar a anemia e os sintomas constitucionais: febre, arrepios, suores noturnos, anorexia e perda ponderal, sendo que uma baixa dose de talidomida combinada com prednisona provou ter efeito positivo, com resultado superior com menor toxicidade que com o uso isolado de talidomida e em doses maiores. O efeito indesejável da talidomida é o aumento de leucócitos e trombocitose, por favorecer a trombose e promover a hematopoese extramedular no pericárdio com efeitos adversos diversos como: obstipação, fadiga, parestesias, sedação, toxicidade hematológica e aceleração mieloproliferativa.

### **INF- $\alpha$**

É um modificador biológico da resposta e inibe citocinas fibrinogênicas, devido a anorexia e a perda de peso, seus efeitos colaterais do tipo *flu like* e o escasso benefício, tem uso limitado.

### **2-Clorodeoxiadenosina (2Cda)**

Em doses usuais, obtém boas respostas como paliativo, usado como alternativa a hidroxiuréia naqueles que desenvolvem trombocitose e citopenias com hepatomegalia pós-esplenectomia progressiva.

### **Esplenectomia**

A esplenectomia pode ser considerada em doentes em dependência transfusional, com anemia refratária aos fármacos disponíveis. Com altos índices de morbi-mortalidade deve ser reservada para condições especiais, seu efeito é apenas paliativo, e as indicações maiores para a esplenectomia são; desconforto persistente pelo crescimento ou infarto esplênico, anemia hemolítica refratária dependendo de transfusões, trombocitopenia grave refratária na ausência de CIVD, sintomas de hipercatabolismo não respondendo a mielossupressão, sendo contra indicada em pacientes previamente irradiados com risco de sangramento. A sobrevida média pós a esplenectomia é de dois anos e não difere da dos pacientes não esplenectomizados.

### **Radioterapia**

Alternativa em pacientes com estado extremamente comprometido que não podem ser submetidos à esplenectomia. Uma pequena dose de radioterapia permite o controle sintomático localizado da hematopoese extramedular no baço, nos ossos e outros locais, as situações na qual a radioterapia pode ser utilizada são; dor esplênica, esplenomegalia maciça, ascite com colonização no peritônio, dores

localizadas por foco de hematopoese extramedular, tumor epidural, porém não se indica mais a sua utilização a não ser em casos muito específicos. A irradiação esplênica é na melhor perspectiva, uma terapia paliativa temporária, associada a um risco aumentado de neutropénia, infecção e subsequentemente, risco hemorrágico em esplenectomia posterior. O seu benefício é transitório, com risco acentuado de citopenias prolongadas em cerca de 1/3 dos doentes. Esta pode ser aplicada em casos de resistências aos inibidores de JAK2 ou fraca elegibilidade para cirurgia.

Com relação ao tratamento da MF, não existe qualquer terapia, as causas de anemia são diversas e incluem eritropoese ineficaz descompensada por hematopoese extramedular, hemodiluição decorrente de esplenomegalia, sequestro esplênico, perda sanguínea secundária a trombocitopenia ou hipertensão portal, deficiência de ácido fólico, inflamação sistêmica e hemólise autoimune. Nem a eritropoetina recombinante com andrógenos como o danazol comprovam ser consistentes efetivos como terapia para a anemia. A eritropetina pode piorar a esplenomegalia e não será efetiva se o nível sérico de eritropoietina for maior que 125mU/L. De acordo com o meio inflamatório que caracteriza a MF, corticoides podem melhorar a anemia, bem como os sintomas constitucionais como febre, calafrios, sudorese noturna, anorexia e perda de peso, e baixa dose de talidomida, em conjunto com prednisona, também foi comprovadamente eficaz. A trombocitopenia pode responder a baixa dose de talidomida em conjunto com prednisona.

### **Transplante de células tronco**

O transplante de células-tronco hematopoéticas alogênio (alo-TCTH), são poucos os elegíveis para esse procedimento, em razão da idade avançada e dos eventuais

doadores histocompatíveis. As altas taxas de mortalidade e morbidade associadas com o procedimento limitam o seu uso em pacientes jovens com fatores de baixo risco e idade inferior a 60 anos, este conceito limitava-se a pacientes mais jovens pode ser indicado hoje em dia para pacientes em idade mais avançada em condições não mieloablastivas ou em regime com doses reduzidas, só deve ser considerado o TCTH quando houver evidencia da progressão da doença.

### **Recomendações:**

a) O transplante alogênico de células-tronco hematopoéticas é indicado para pacientes portadores de mielofibrose primária de alto risco e nos pacientes portadores de PV ou TE que tenham evoluído para mielofibrose e que tenham também características de alto risco;

b) Parece ser razoável oferecer transplante alogênico para os pacientes de idade até 65-70 anos com bom performance clínico e índice de comorbidade baixo.

c) Embora com dados preliminares, sugere-se a utilização de regimes de condicionamento não mieloablativos (NMA) para o transplante de pacientes portadores de MP. Quando disponível a dosagem sérica de bussulfano, a sua utilização combinada com ciclofosfamida ou fludarabina pode ser uma opção de condicionamento mieloablativo.

d) O uso de doadores não aparentados pode ser uma alternativa na ausência de doador HLA-idêntico na família, desde que seja utilizado condicionamento NMA e que se tenha compatibilidade adequada (8/8 ou 9-10/10). Não existem relatos do uso de cordão umbilical nesta situação.

e) Recomenda-se a utilização de células-tronco periféricas. Não existe aparentemente nenhum benefício em se utilizar medula óssea.

f) Não se recomenda a realização de esplenectomia pré- transplante.

g) O manejo da recidiva após o transplante deve ser feito com infusão de linfócitos do doador.

### **Tabela 2 transplante alogênico de medula óssea e mielofibrose primaria**

---

**Potencialmente curativo com chance de cura em 30% a 60%**

---

**Falência enxerto primário: 10% a 20%**

**Falência enxerto secundário: mais 10%**

**Mortalidade de 100 dias: 10% a 30%**

**Recaídas não fatais: 30% a 50%**

---

Gergis U, et al. *Cl Lymph Myel Leuk*, 2016

---

### **Inibidores JAK2**

A descoberta da mutação Janus quinase 2, iniciou um movimento na área da biologia molecular, motivando o desenvolvimento de terapias moleculares dirigidas à Mielofibrose Primária. Estes agentes vão essencialmente inibir as vias JAK-STAT desreguladas, presentes em todos os doentes, independentemente da presença ou ausência da mutação. Ao contrário dos inibidores BCR-ABL, os inibidores da JAK não são seletivos para a mutação, o que explica a sua eficácia e também a sua toxicidade hematológica, pela importância da via JAK-STAT na hematopoiese. Os inibidores competitivos da tirosina quinase, conferem uma potente inibição ao ocuparem os locais de ligação do ATP. Estes locais são estruturalmente conservados entre todas as quinases, o que torna um grande desafio desenvolver inibidores JAK seletivos, que não se liguem a outras classes de proteínas tirosina quinases. Contudo, existem diferenças sutis, mas aparentes, nos locais ativos das quinases entre as 4 JAKs (JAK1, JAK2, JAK3 e tirosina quinase 2), que podem ser usadas para atingir a seletividade desejada. O Ruxolitinib, inibidor oral das JAK1/2, foi

o primeiro agente a ser aprovado para o tratamento de MF. Este inibidor provou ser efetivo na redução da esplenomegalia e no alívio sintomático na maioria dos doentes com MFP avançada. Atualmente está reportado um caso de reversão completa de fibrose medular, num doente a cumprir 3 anos de tratamento, sendo que com base em follow-ups mais prolongados poderá ser possível determinar se a administração prolongada de Ruxolitinib, possibilitará melhores resultados na diminuição ou mesmo resolução de fibrose medular. Apesar dos efeitos dramáticos na redução da sintomatologia e evidência sugestiva de prolongamento da sobrevida, não há uma clara indicação de um efeito modificador na história natural da doença, nem impacto significativo sobre o clone maligno. O Ruxolitinib limitou-se a apresentar efeitos salutares a nível da reversão da fibrose medular e diminuição da carga alélica, sugerindo que a concentração de inibidor necessário para eliminar as células neoplásicas, é impossível de atingir sem o risco de despoletar sérios efeitos adversos, pela inibição total da sinalização fisiológica de citosinas. Efetivamente, pela sua falta de especificidade pelas formas JAK2 mutadas, o ruxolitinib impede a hematopoiese fisiológica, levando a efeitos adversos, como a anemia e trombocitopenia. A anemia e trombocitopenia constituem os principais efeitos adversos dos novos inibidores, sendo dose dependentes. Contudo, a registrar-se uma estabilização da anemia e melhoria de trombocitopenia, com o decorrer da terapêutica. O fato do Ruxolitinib também inibir a tirosina cinase JAK1, com um relevante papel na imunidade inata e resposta específica imune, pode também contribuir para a atividade anti-inflamatória. Em contrapartida, esta inibição reduz o controle sobre as infecções silenciosas e um aumento da incidência das infecções oportunistas, ocasionalmente observadas em terapias crônicas. Como efeitos

adversos, foram reportados aumento das infecções do trato urinário, alguns casos de reativação de tuberculose e outras infecções oportunistas (pelo efeito supressivo dos inibidores sobre os linfócitos T). Apesar da efetividade provada do Ruxolitinib no tratamento de doentes com MF, algumas experiências falharam. Ao fim de 3 anos de tratamento, aproximadamente 50- 60% dos doentes descontinuam a terapia devido à perda de benefício clínico ou pelos efeitos adversos. Atualmente, são feitas combinações destes inibidores, com agentes dirigidos à anemia ou fármacos que visam ter ação modificadora da doença. É de ressaltar ainda que nenhum dos atuais algoritmos de tratamento foi validado efetivamente para os doentes com MF secundária a PV e TE, que perfazem cerca de 60% dos doentes com Mielofibrose.

**Apresentação caso clínico:**

Paciente sexo masculino, 75 anos de idade, em abril de 2015 o exame de hemograma apresentou alterações na série vermelha (Eritrograma) e série branca (Leucograma). Em pesquisa a anos anteriores seu hemograma não apresentava alterações, sendo que a partir de 2011 observou-se uma diminuição da hemoglobina porém mantendo-se até o ano de 2014, e o mesmo observa-se no número de leucócitos como mostra a quadro abaixo:

Ano	Hemoglobina	Leucócito	Plaqueta
2007	14,30 g/dL	5.100/mm <sup>3</sup>	332.000/mm <sup>3</sup>
2008	13,10 g/dL	4.400/mm <sup>3</sup>	322.000/mm <sup>3</sup>
2010	12,40 g/dL	4.500/mm <sup>3</sup>	186.000/mm <sup>3</sup>
2011	11,90 g/dL	3.700/mm <sup>3</sup>	182.000/mm <sup>3</sup>
2012	11,00 g/dL	3.300/mm <sup>3</sup>	197.000/mm <sup>3</sup>
2014	11,60 g/dL	3.200/mm <sup>3</sup>	154.000/mm <sup>3</sup>
2015	9,10 g/dL	3.100/mm <sup>3</sup>	160.000/mm <sup>3</sup>

Exames laboratoriais: realizados em abril/2015.

**Hemograma:**

- Eritrograma: Hemoglobina: 9,10 g/dL  
VCM: 90 fl  
HCM: 29 pg

OBS: Anemia normocrômica, com acentuada anisocitose, presença de hemácias em lagrimas (dacriócisto), presença de Eritroblastos (2/100 leucócitos).

- Leucograma:

Leucócitos : 3.100/mm<sup>3</sup>  
Mielócitos: 6%  
Metamielócitos: 4%  
Bastonetes: 11%  
Segmentados 38%  
Eosinófilos 1%  
Basófilos 2%  
Linfócitos 32%  
Monócitos 6%

OBS: Desvio a esquerda não escalonado até Mielócitos, neutrófilos sem alterações degenerativas.

- Plaquetas : 160.000/mm<sup>3</sup>

OBS: plaqueta em números e morfologias aparentemente normais.

- Reticulócitos: 1,8%

**Mielograma:**

- Medula óssea esternal: Punção seca; pouquíssimas células mielóides não permitiu análise citológica.

- Medula óssea do imprint da biopsia; raras células mielóides não possibilitaram análise citológica.

- Citoquímica para ferro: Ferro reserva ++

OBS: Diagnostico compatível com Mielofibrose.

**Biópsia de medula:**

- Exame microscópico e diagnostico: Os cortes histológicos revelam medula óssea com alternâncias de áreas de maior e menor densidade celular, notando-se naquelas de menor densidade, substituição por fibrose e nas áreas mais celulares, há frequente micromegacariócitos atípicos e alguns

megacariócitos com núcleo hipercromático e hiperlubulados. Há maturação preservada das series granulocíticas e eritróides. A coloração especial de retículo detectou aumento e espessamento da trama reticular.

Os aspectos histológicos, na dependência de correlação com achados clínicos e laboratoriais, são consistentes com a hipótese clínica de Mielofibrose em fase fibrótica.

#### **Teste Imuno-histoquímico da biópsia de medula:**

- CD31: Positivo – em frequentes megacariócitos atípicos.
- Mieloperoxidase: Positivo – em frequentes precursores granulocíticos.
- CD34 : Positivo – em poucas células de interesse.

Conclusão: Os achados imuno-histoquímicos associados ao quadro morfológico, na dependência de correlação com achados clínicos e laboratoriais, favorecem o diagnostico de Mielofibrose em fase fibrótica.

#### **Tomografia computadorizada de abdômen total:**

- Fígado com dimensões, contornos e coeficientes de atenuação normais.
- Vesícula biliar sem evidências de cálculos radiopacos.
- Pâncreas com dimensões, morfologia e coeficientes de atenuação normais.
- Baço de dimensões aumentadas (16 cm de comprimento), coeficiente de atenuação homogênea exceto por calcificação milimétrica de aspecto residual/cicatricial.
- Rins com dimensões, coeficientes de atenuação e topografias normais.
- Adrenais com morfologia, atenuação e dimensões normais.
- Ateromatose aorto-ilíaca incipiente com calibre normal.
- Bexiga sem alterações visíveis e tomografia.

Conclusão: Esplenomegalia homogênea.

#### **Pesquisa do gene JAK2:**

Mutação V617F no gene JAK2 :

Resultado: Ausência da mutação V617F

#### **Exames bioquímicos complementares:**

Dosagem de ferro: 86 µg/dL

(V.R: 65 a 170 µg/dL)

Dosagem de Ferritina : 563 ng/mL

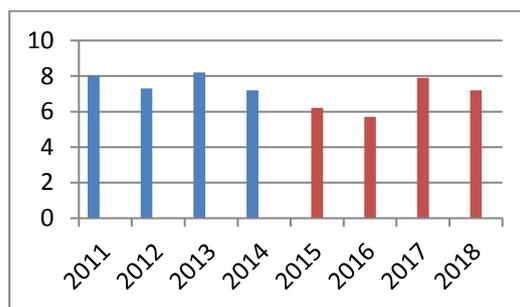
(V.R: 23,9 a 336 ng/mL)

Capacitação Total de Ligação do Ferro –

TIBC : 264,00 µg/dL

(V.R: 250 a 425 µg/dL)

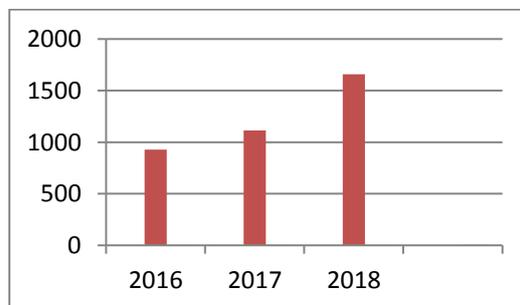
#### **Dosagem de Ácido Úrico:**



\*\* Método Enzimático, realizado em equipamento de auto analisador, valores de referência para homens: 2,5 a 7,0 mg/dL.

O diagnostico da Mielofibrose em fase fibrótica confirmou-se no ano de 2015,em pesquisas anteriores observa-se uma elevação na dosagem do ácido úrico no ano de 2011, justamente onde o exame de hemograma começa a apresentar uma quadro de anemia leve, leucopenia, porém ainda não há um quadro de leucoertitroblastos.

#### **Dosagem de desidrogenase láctica (LDH):**



\*\* Método Enzimático, realizado em equipamento de auto analisador, valores de referência: 200 a 480U/L.

### Critérios da OMS para Mielofibrose em fase fibrótica

<b>Achados clínicos-laboratoriais</b>	Resultado: Caso clínico
<u>Clínica</u> Hepatoesplenomegalia moderada e intensa	Esplenomegalia homogênea.
<u>Hematológico</u> Anemia moderada e intensa Leucócitos diminuídos, normais ou aumentados Plaquetas diminuídas, normais ou aumentadas	Hb: 9,10 g/dL Leucócitos: 3.100 /mm <sup>3</sup> Plaquetas: 160.000/mm <sup>3</sup>
<b>Achados morfológicos</b>	
<u>Sangue</u> Leucoeritroblastose evidente poiquilocitose intensa, hemácias em forma de lágrimas	Eritroblastos : 2%, Mielócitos ; 6%, Metamielócios: 4% Presença de dacriócitos
<u>Medula óssea</u> Reticulínea ou fibrose colagênica Celulariedade diminuída Sinusóides medulares dilatados com hematopoese intraluminal Proliferação e atipia megacariocítica proeminente Neoformação óssea ( osteoesclerose)	Mielograma: Punção seca  Biópsia de MO: substituição por fibrose, há frequente micromegarariócitos atípicos e alguns megaraciócitos com núcleos hiper Cromáticos e hiperlobulados.

Analisando em grau comparativo os resultados dos exames com os critérios estabelecidos pela OMS, confirma a mielofibrose em fase fibrótica, outro dado relevante na fisiopatologia da MF, a fibrose é devida à proliferação clonal da célula hematopoética que leva à hiperplasia de megacariócitos e de monócitos que liberam fator de crescimento fibronogênico. A mutação JAK2 V617F tem sido detectada em cerca de 50% dos pacientes, os quais apresentam leucometria elevada e neutrofilia em relação àqueles JAK2 V617F negativo, fato esse confirmado, pois o paciente é JAK2 V617F negativo, e seu leucograma apresenta em leucopenia, porém há menor necessidade transfusional, provavelmente a mutação protege de anemia severa, mas a doença clinicamente mais agressiva representa por pior sobrevida. Diagnóstico confirmado, paciente passou a realizar o exame de hemograma com uma frequência maior desde o período de setembro de 2015 a

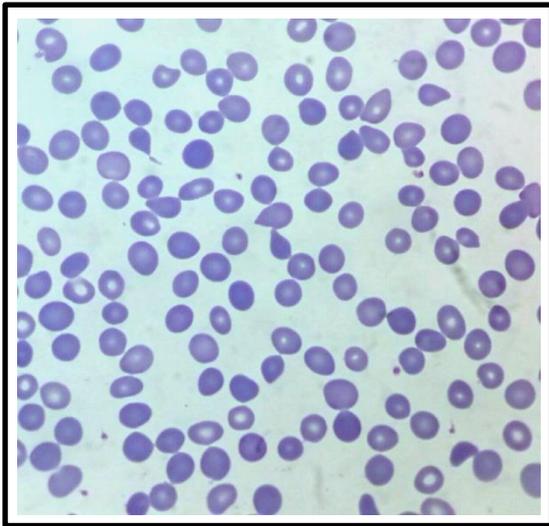
fevereiro de 2018, durante esse período foi utilizado como forma de tratamento o uso da hemoterapia, o medicamento Hidroxiuréia por um determinado período e devido aos efeitos colaterais e alterações significativas no hemograma atingindo as três séries (eritrograma, leucograma, e contagem de plaquetas) houve a substituição desse medicamento pelo uso da Eritropoetina na dose de 10.000 UI por semana. Na planilha abaixo é demonstrado a importância do exame de hemograma, pois decorrente ao seu resultado direcionava a conduta de tratamento, onde na hemoterapia respeitou o mesmo tipo sanguíneo/ fenótipo do paciente com o uso de concentrado de hemácias leucorreduzido. Outro dado observado é a melhora no exame de hemograma com a introdução do medicamento EPO em junho de 2017, mantendo-se estável até outubro do mesmo ano, decorrente a uma lesão no rim, optou-se em transfusões para que não haja um prejuízo maior na função renal.

**Planilha : Relação Hemograma / Hemoterapia/ Medicação**

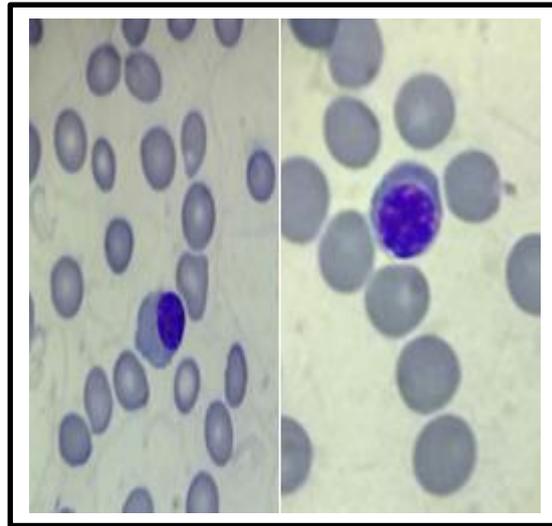
Data	Dosagem de Hemoglobina (g/dL)	VCM/HCM (fL) / (pg)	Nº Eritroblastos (%)	Nº Leucocitos (mm³)	Nº Plaquetas (mm³)
07/2015	9,70	92/29	9	2.734	146.000
11/2015	9,40	94/30	7	3.390	192.000
01/2016	10,20	94/31	4	3.773	198.000
08/2016	8,80	95/30	2	3.210	196.000
11/2016	8,50	96/30	2	3.230	167.000
<b>Hemoterapia – 01 unidade de concentrado de hemácia ( B+)</b>					
12/2016	8,60	96/30	4	4.060	219.000
01/2017	8,10	97/30	10	3.800	206.000
<b>Hemoterapia – 01 unidade de concentrado de hemácia ( B+)</b>					
02/2017	9,40	97/30	3	5.000	214.000
03/2017	7,50	96/30	5	4.230	208.000
<b>Hemoterapia – 02 unidade de concentrado de hemácia ( B+)</b>					
04/2017	8,50	93/30	4	3.600	167.000
<b>Hemoterapia – 01 unidade de concentrado de hemácia ( B+)</b>					
05/2017	8,70	96/30	2	4.220	193.000
<b>Medicação Hidroxiureia – exame realizado após 20dias de uso da medicação</b>					
05/2017	7,30	99/31	3	1.360	138.000
06/2017	6,90	103/33	2	1.940	69.000
<b>Hemoterapia – 01 unidade de concentrado de hemácia ( B+)</b>					
<b>Medicação Eritropoetina – dose de 10.000 UI por semana</b>					
07/2017	8,70	105/33	4	2.030	141.000
08/2017	9,80	104/33	11	5.450	219.000
09/2017	8,90	102/32	10	3.400	180.000
10/2017	8,20	100/31	4	3.210	171.000
<b>Hemoterapia – 01 unidade de concentrado de hemácia ( B+)</b>					
11/2017	8,30	98/31	2	3.640	155.000
<b>Hemoterapia – 01 unidade de concentrado de hemácia ( B+)</b>					
12/2017	7,60	98/31	4	4.250	173.000
<b>Hemoterapia – 01 unidade de concentrado de hemácia ( B+)</b>					
01/2018	8,50	97/30	7	3.690	163.000
02/2018	8,40	98/30	6	3.600	156.000

Ainda com relação ainda ao exame de hemograma, outro fator de grande importância é a parte da citologia, que deve ser analisada com uma grande cautela, já que uma das características desta doença é a leucoeritroblastose, metaplasia mieloide no baço e no fígado, presença de hemácias em lágrimas (dacriócitos), alterações

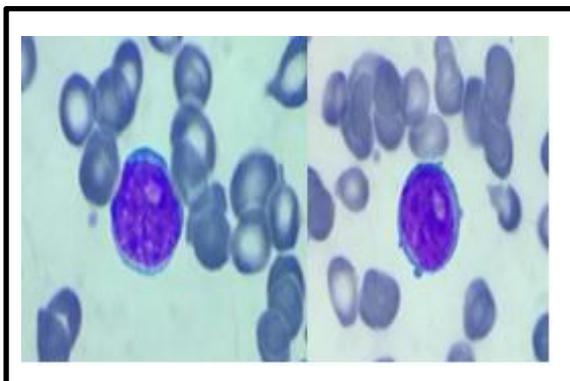
morfológicas nas plaquetas. Outro dado importante é a contagem dos blastos onde a presença de > 3% é utilizada como um dos fatores de risco de prognóstico da doença.



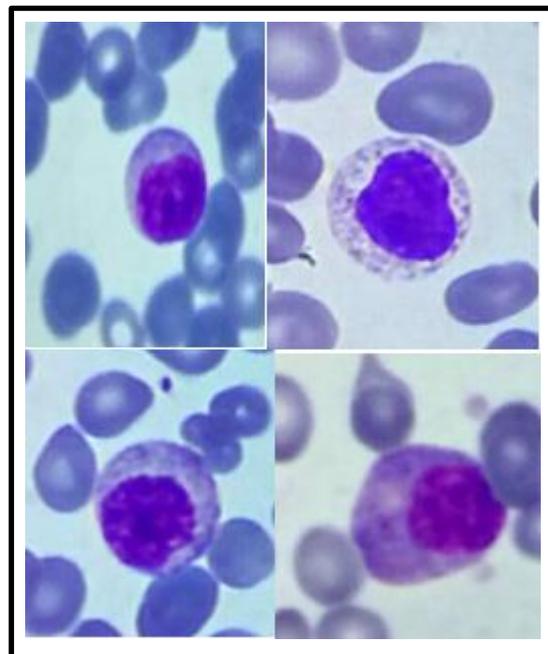
**Poiquilocitose. (Presença de dacriócitos)**



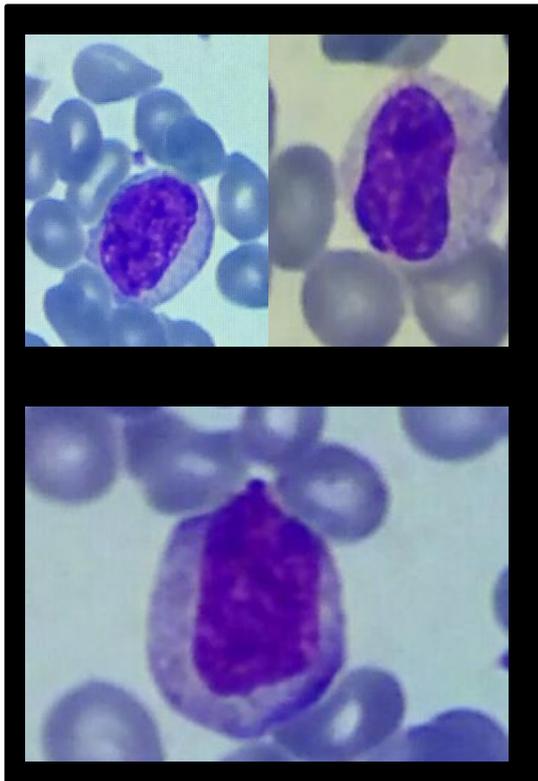
**Presença de Eritroblastos em sangue periférico**



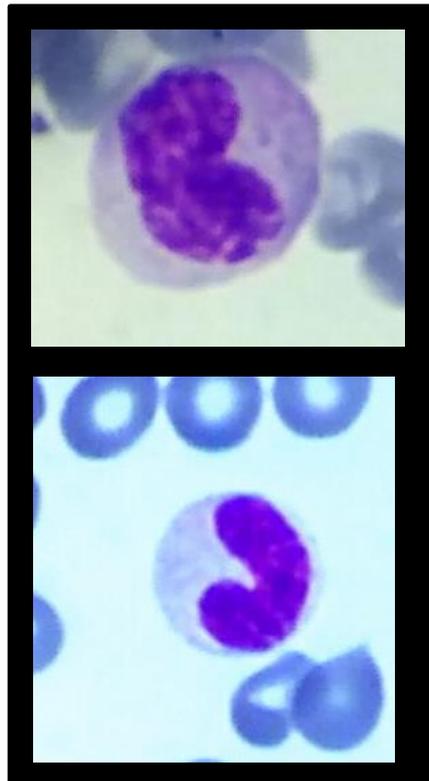
**Células com características imaturas, com citoplasma basofílico, cromatina frouxa e nucléolo evidente ( Blast)**



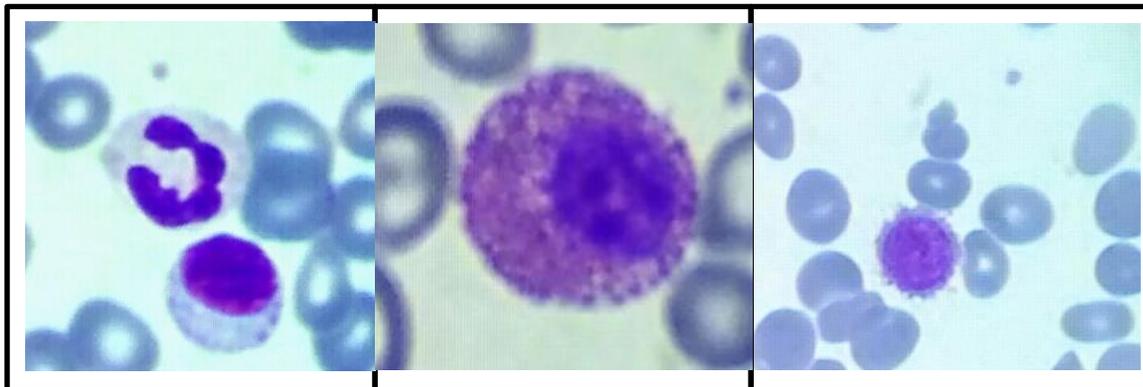
**Mielócitos**



**Metamielócitos**



**Bastonete**



**Segmentado / Linfócito**

**Eosinófilo**

**Plaqueta gigante**

**Discussão:** A importância do exame de hemograma como uma das fontes de direcionamento para uma conduta terapêutica já que o tratamento é paliativo no alívio dos sintomas, durante todo o transcorrer desse período de acompanhamento desse paciente, além da importância de se ter um exame de hemograma muito bem executado, descrevendo informações importantíssimas

como o aumento da presença de blastos no sangue periférico que servirá como um dos fatores de prognóstico e sobrevida, pois uma das complicações da Mielofibrose é de insuficiência crescente da medula com anemia dependente de transfusão e organomegalia progressiva devido à hematopoese extramedular.

## Bibliografia

- 1-) Passamonti F, Maffioli M. Update from thlatest WHO classification of MPNs: a user's mnual. Hematology 2016: 534-542
- 2-) Murphy S: Therapeutic dilemmas: Balancing the risks of bleeding, thrombosis and leukemic transformation in myeloproliferative disorders (MPD). Thromb Haemost 78:622, 1997
- 3-) Dupriez B, Morel P, Demory JL, Lai JL, Simon M, Plantier I. prognostic factors in agnogenic myeloid metaplasia. A report on cases with a new scoring system. Blood 88: 1013-8, 1996
- 4-) Hoffman R Agnogenic Myeloid Metaplasia inHoffman: Hematology: Basic Principles and Practice, 3 ed 2000, Chapter 63,1172
- 5-) Pasquini R Mielofibrose Primária in Zago MA, Falcão RP, Pasquini R. Hematologia Fundamentos e Pratica. 1ª ed Atheneu 2001, Cap 49:551
- 6-) Spivak JL, Barosi G, Tognoni G, Tiziano B, Finazzi G, Marchioli R, Marcheti M. Chroic Myeloproliferative Disorders. Hematology 2003. Educacional Program ASH pp200,2003.
- 7-)Mesa RA, Li CY, Steensma DP. Pardamani A, Elliot MA, Kauffman SH, Gray L, Schroeder GS, Tefferi A. A combination of low dose thalidomide with prednisone in Myelofibrosis with Myeloid Metaplasia. Blood Supl 100:71a, 2002.
- 8-) Lopes Antonio Carlos, Diagnostico e tratamento – Hematlogia, Manole 2006: 927-934.
- 9-) Chauffaille Maria de Lourdes L.F , Neoplasias mieloproliferativas, Rev. Bras. Hematol. Hemoter. Vol.32 no.4 São Paulo 2010 Epub Aug 20, 2010.
- 10-) Hertenstein B, Guardiola P, Finke J, Kroger N, Bosi A, Brand R, Niederwieser TW. Non-Myeloablative (NMA) Stem Cell Transplation (SCT) for Myeloid Metaplasia with Myelofibrosis(MMM) – A Survay from Chronic Leukemia Working Party of the EBMT.Blood Supl 100:70ª, 2002.
- 11-) Gisslinger H, Gisslinger B, Kess M, Mauter U, Scholer R, Grumbeck E, Thiele J, Lechner K, Klupp IS. Imatinib Mesylate in Chronic Idiopatich Mylofibrosis, aPhase II Trial. Blood Supl 100:70ª, 2002

