

Policitemia vera: do diagnóstico ao tratamento

Lorena Rocha Ayres

Resumo

A policitemia vera é uma doença hematológica rara caracterizada pela proliferação clonal de progenitores da medula óssea, levando a uma proliferação desregulada das linhagens granulocítica, megacariocítica e eritrocítica. Essa doença faz parte de um grupo heterogêneo de doenças conhecidas por Doenças Mieloproliferativas Crônicas. O diagnóstico é feito mediante achados como a presença de poliglobulia, leucocitose e plaquetose. Há duas fases bem distintas: a proliferativa ou policitêmica associada a aumento da massa eritrocitária e a fase de exaustão, pós policitêmica ou de fibrose, onde a citopenia é devida à fibrose medular com hematopoese extra-medular e hiperesplenismo. O tratamento para pacientes com policitemia vera inclui terapias citorredutoras e drogas antitrombóticas. Em 2005, foi demonstrado que a policitemia vera juntamente com a trombocitemia essencial e a mielofibrose primária são causadas, na maioria dos casos, por mutações que constitutivamente ativam a tirosina quinase JAK2. Estudos mais aprofundados levaram a elucidação de alguns mecanismos moleculares da doença e com isso a possibilidade de desenvolvimento de terapias que atuem em alvos moleculares específicos.

PALAVRAS-CHAVE:

policitemia vera – doenças mieloproliferativas crônicas – diagnóstico – tratamento – mutação – JAK2

Abstract

Polycythemia vera is a rare hematological disease characterized by clonal proliferation of bone marrow progenitors, leading to unregulated proliferation of granulocytic, megakaryocytic and erythrocytic lineages. This disease is part of a heterogeneous group of diseases known as Chronic Myeloproliferative Disorders. The diagnosis is made by findings such as the presence of polycythemia, leukocytosis and plaquetose. There are two distinct phases: a proliferative or polycythemia associated with increased red cell mass and a stage of exhaustion, post polycythemia or fibrosis, in which the cytopenia is due to marrow fibrosis with extra-medullary hematopoiesis and hypersplenism. The treatment for patients with polycythemia vera include cytoreductive therapy and antithrombotic drugs. In 2005, it was demonstrated that polycythemia vera along with essential thrombocythemia and primary myelofibrosis are caused in most cases, by mutations that constitutively activate the tyrosine kinase JAK2. Further studies led to the elucidation of some molecular mechanisms of the disease and with it the possibility of developing therapies that act on specific molecular targets.

KEYWORDS:

polycythemia vera – chronic myeloproliferative disorders – diagnosis – treatment – mutation – JAK2

INTRODUÇÃO

A policitemia vera (PV) é uma doença hematológica rara, caracterizada pela proliferação clonal de progenitores da medula óssea, levando a uma produção anormal de células das linhagens granulocítica, megacariocítica e eritrocítica, cuja manifestação mais proeminente é o aumento de massa eritrocitária com elevação persistente do hematócrito. Essa doença faz parte de um grupo heterogêneo de doenças que surgem da transformação de células tronco hematopoiéticas, levando a uma produção exagerada de células sanguíneas maduras e funcionais, conhecidas por Doenças Mieloproliferativas Crônicas (DMC).

As DMCs incluem a leucemia mielóide crônica (LMC), policitemia vera (PV), trombocitemia essencial (TE) e mielofibrose primária (MFP), leucemia mielomonocítica crônica, mastocitose sistêmica, leucemia eosinofílica crônica, leucemia neutrofílica crônica dentre outras.

A PV foi descrita pela primeira vez em 1892 por Louis Henri Vaquez, em um paciente com acentuada eritrocitose e hepatomegalia, a qual foi postulada por ele como sendo resultado de proliferação da célula hematopoiética. Subsequentemente, William Osler descreveu um conjunto de pacientes com eritrocitose e esplenomegalia, os quais ele denominou como “doença de Vaquez”. Em 1951, William Dameshek classificou a PV juntamente com TE e MFP como DMCs patogeneticamente relacionadas.

A doença tem fase pré-sintomática seguida da fase eritrocítica e então pode evoluir para fase de fibrose com metaplasia mielóide, para leucemia aguda primária ou leucemia mielóide secundária ao tratamento ou, ainda, síndrome mielodisplásica. Sua incidência varia entre 5 a 26 casos por milhão de habitantes. Originalmente, acreditava-se que PV era mais comum em judeus do que em pessoas de outras etnias, porém, muitos estudos mostram que essa condição pode ocorrer em pessoas de todos os grupos étnicos.

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

É uma doença de início insidioso que manifesta-se, em média, ao redor dos 60 anos de idade. Pode ocorrer em adultos jovens e muito raramente em crianças. Pode ser totalmente assintomática, sendo diagnosticada na vigência de uma complicação tromboembólica ou em consequência de um achado de exame laboratorial realizado com outra finalidade. Em 30 a 40% dos pacientes pode ocorrer cefaléia, fraqueza, prurido, tontura e sudorese. Trombose ocorre em 30% dos pacientes antes do estabelecimento do diagnóstico e em 40% a 60% durante os primeiros 10 anos da doença. Pacientes não tratados apresentam alta incidência de trombose, com média de sobrevida de 18 meses. Sangramentos leves podem ocorrer em 25% dos pacientes. O aparecimento de esplenomegalia é freqüente ao exame físico.

ALTERAÇÕES LABORATORIAIS

No hemograma, a contagem de eritrócitos é elevada, mas em pacientes com sangramentos digestivos ou submetidos à sangrias terapêuticas pode haver desproporção dos níveis de hemoglobina e hematócrito com hipocromia, microcitose e outras evidências de deficiência de ferro. A massa eritrocitária está elevada em proporção ao hematócrito, e contagem de reticulócitos pode estar ligeiramente elevada. Neutrofilia ocorre em 60% dos casos. O diagnóstico é feito mediante achados como a presença de poliglobulia, leucocitose e plaquetose. Há duas fases bem distintas: a proliferativa ou policitêmica associada a aumento da massa eritrocitária e a fase de exaustão, pós policitêmica ou de fibrose, onde a citopenia é devida à fibrose medular com hematopoese extra-medular e hiperesplenismo.

No mielograma, observa-se um aumento da celularidade medular, inclusive do setor megacariocítico, com diminuição da quantidade de gordura, aumento das fibras de reticulina em cerca de 40% dos casos, ao diagnóstico, e ferro medular diminuído em 95% dos pacientes.

A biópsia de medula óssea na fase policitêmica apresenta proliferação eritróide normoblástica. A celularidade está aumentada por proliferação de todas as séries, isto é, panmielose. Não há aumento da porcentagem de blastos. Os megacariócitos estão aumentados em número e dispostos ao redor dos sinusóides medulares ou próximo a trabéculas ósseas, com aspecto pleomórfico, de tamanho variado. O núcleo é polilobulado, mas sem características bizarras. A coloração pela prata mostra reticulina normal em 70% dos pacientes e nos demais, fibrose em graus variados. Ausência de ferro corável na medula é observada em mais de 95% dos casos. Na fase fibrótica a característica é o aumento das fibras de reticulina e colágeno. A celularidade varia, mas amostras hipocelulares são comuns. Há vários agrupamentos de megacariócitos geralmente com núcleos dismórficos e hiper cromáticos. A eritropoese e granulopoeese estão diminuídas. Também pode haver osteosclerose.

Alterações citogenéticas estão presentes em cerca de 20 a 43% dos pacientes ao diagnóstico e esse número se eleva com o decorrer da doença, sendo as alterações mais freqüentes 20q- e trissomias dos cromossomos 8 e 9.

A eritropoetina sérica (Epo) está baixa ou ausente e CFU-E e BFU-E crescem, *in vitro*, na ausência de eritropoetina. Há hiperuricemia, hiperbilirrubinemia, VHS diminuído, B12 sérica e capacidade de ligação de B12 aumentada, fosfatase alcalina de neutrófilos (FAN) aumentada na maioria dos pacientes, tempo de sangramento normal, mas agregação plaquetária alterada *in vitro*. TP e TTPA podem ser anormais nos pacientes com hematócrito elevado.

CRITÉRIOS DIAGNÓSTICOS

Os critérios para o estabelecimento do diagnóstico da PV foram estabelecidos e revistos pelo *Polycythemia Vera Study Group*. Para o diagnóstico, a presença de população celular clonal na medula deve ser comprovada, por exemplo, por cariótipo, bem como a presença de Ht >60% sem necessidade de aferição da massa eritrocitária.

Os novos parâmetros propostos para formulação diagnóstica são:

- A1 = massa eritrocitária aumentada (>25% do valor médio esperado) ou Hb > 18,5g/dl em homens e 16,5g/dl em mulheres;
- A2 = ausência de causa para policitemia secundária, incluindo: ausência de eritrocitose familiar, ausência de aumento de eritropoetina devido a hipóxia arterial, hemoglobina afinidade elevada por O₂, receptor de eritropoetina alterado ou produção inapropriada de eritropoetina por tumor;
- A3 = esplenomegalia;
- A4 = marcador de clonalidade, na ausência de cromossomo Ph ou rearranjo BCR/ABL;
- A5 = formação de colônia endógena eritróide *in vitro*;
- B1 = plaquetas > 400.000/ μ L;

- B2 = leucócitos > 12.000/ μ L;
- B3 = biópsia de medula óssea mostrando panmielose com proliferação eritróide e megacariocítica;
- B4 = Eritropoetina sérica diminuída.

Considera-se portador de PV quem apresentar: A1+A2 ou qualquer outro critério A ou A1+A2 e dois critérios B.

DESCOBERTA DA JAK2V617F

Em 2005, as observações de Dameshek, Fialkow, Adamson, e Prchal convergiram com a identificação do alelo JAK2V617F na maioria dos pacientes com PV, ET e PMF. Uma variedade de abordagens genéticas, funcionais e genômicas permitiram aos diferentes grupos identificarem idêntica mutação na JAK2 nessas desordens.

A mutação da JAK2 é uma substituição da guanina pela timina que resulta em uma substituição da valina pela fenilalanina no códon 617 da JAK2. A mutação é adquirida como uma doença alélica somática no compartimento hematopoiético.

Embora a mutação da JAK2 seja ativada constitutivamente por uma variedade de mecanismos genéticos e epigenéticos em malignidades humanas, incluindo linfoma e mieloma, o alelo JAK2V617F é exclusivo de malignidades mielóides, sugerindo que existem mecanismos distintos que ativam a JAK2 em diferentes neoplasias.

TRATAMENTO

O tratamento primário para PV é a redução de eritrócitos circulantes através da sangria, a qual é utilizada na maioria dos pacientes. A redução da massa de eritrócitos para fazer com que o hematócrito retorne a valores normais é associada a redução do número de eventos trombóticos. Geralmente é bem tolerada quando há retirada de 450mL a 500mL até a cada quatro dias, porém esta prática pode levar à deficiência de ferro que, uma vez suplementada pode resultar no rápido aumento do hematócrito. Com o curso da PV, agentes mielossupressivos (hidroxiuréia) ou interferons (interferon- α) são também incluídos no tratamento para controlar a progressão da doença.

HIDROXIURÉIA

A hidroxiuréia é um antimetabólito que previne a síntese de DNA. É altamente eficaz em pacientes com distúrbios mieloproliferativos com alto risco de trombose e deve ser considerada como terapia de primeira linha, entretanto deve ser considerado o seu potencial leucemogênico.

INTERFERON-ALFA (IFN- α)

O IFN- α suprime a proliferação de progenitores hematopoéticos, tem um efeito inibidor nas células progenitoras de fibroblastos e antagoniza a ação do fator de crescimento derivado das plaquetas, transformando o fator beta de crescimento e outras citocinas, as quais devem estar envolvidas no desenvolvimento de mielofibrose.

O principal problema relacionado com essa terapia, tirando o custo e a via parenteral de administração, é a incidência de efeitos colaterais. Febre e sintomas semelhantes à gripe são comuns na maioria dos pacientes e normalmente requerem tratamento com paracetamol. Sinais de toxicidade crônica com o IFN- α , como fraqueza, mialgia, perda de peso e cabelo, depressão severa, e sintomas gastrointestinais e cardiovasculares, levam a necessidade de descontinuar a droga em aproximadamente um terço dos pacientes.

ANAGRELIDE

É um poderoso antiagregante plaquetário, o qual provoca uma queda na produção de plaquetas por inibição da maturação de megacariócitos. Estudos mostram que em pacientes com PV, o anagrelide é útil apenas no controle de trombocitemia. Aparentemente, não tem efeito sobre a esplenomegalia ou controle da série vermelha. A droga possui efeito vasodilatador periférico, por isso a maioria dos seus efeitos colaterais é cardiovascular. Os pacientes podem apresentar diarreia, dor abdominal, náuseas, fadiga e alterações cutâneas.

ASPIRINA

O uso de aspirina em baixas doses (100mg/mL) apresentou benefícios para os pacientes com PV, diminuindo o risco de morte por infarto do miocárdio e de incidência de infarto do miocárdio e de acidente vascular cerebral.

PROGNÓSTICO

Pacientes sem tratamento apresentam sobrevida média de alguns meses. Quando sangria terapêutica e drogas mielossupressoras são indicadas, a sobrevida pode chegar a 10 anos. As maiores causas de óbitos são trombose ou hemorragia e até 20% dessas mortes podem ser causadas também por mielodisplasia ou leucemia aguda. O risco de mielodisplasia ou leucemia aguda é de 2 a 3%, chegando a mais de 10% em pacientes submetidos à terapia citotóxica.

NOVAS TERAPIAS PARA AS DMCs

A descoberta de mutações na via de sinalização da JAK2 na PV, MFP e TE levam a possibilidade desenvolvimento de terapias que tenham como alvos moléculas específicas. Existe uma razão para acreditar que a inibição da atividade JAK2 quinase será de grande valor para os pacientes que apresentam DMCs JAK2V617F⁺, particularmente tendo em vista a eficácia do imatinibe e os inibidores de segunda geração de tirosina quinase para o tratamento de LMC. Isso levou vários grupos a desenvolverem inibidores específicos da atividade JAK2 quinase, e baseado nas atividades em modelos pré-clínicos de DMC, ensaios de fase I com inibidores de JAK2 foram iniciados em MFP e mielofibrose pós-PV e TE. Embora exista um grande otimismo de que os inibidores da JAK2 irão oferecer um benefício significativo para os pacientes com DMCs, pode haver também significativa toxicidade associada a eles. Os potenciais efeitos colaterais dos candidatos a inibidores da JAK2 devem ser avaliados com cautela. Embora os inibidores de JAK2 estejam sendo testados em pacientes com PMF e mielofibrose pós-PV e TE, a natureza indolente da PV e ET, e a eficácia e segurança das terapias existentes (hidroxiuréia, anagrelide e sangria) para essas

desordens tornam necessário que os inibidores da JAK2 tenham efeitos colaterais favoráveis antes de serem testados em pacientes com ET e PV.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

FINAZZI, G.; BARBUI, T. The treatment of polycythaemia vera: an update in the JAK2 era. **Intern. Emerg. Med.**, v. 2, p. 13-18, 2007.

KUMAR, C; PURANDARE, A.V.; LEE, F.Y.; LORENZI, M.V. Kinase drug discovery approaches in chronic myeloproliferative disorders. **Oncogene**, v. 28, p. 2305-2313, 2009.

LEVINE, R.L.; GILLIARD D. G. Myeloproliferative disorders. **Blood**, v. 112, p. 2190-2197, 2008.

ZAGO, M.A.; FALCÃO, R.P.; PASQUINI, R. Hematologia: fundamentos e prática. São Paulo: Editora Atheneu, 2004.

<http://www.fleury.com.br/Medicos/SaudeEmDia/ManualHematologia/Pages/PolicitemiaVera.aspx>