

Academia de Ciência e Tecnologia de São José do Rio Preto

Neoplasias Mieloproliferativas: aspectos clínicos e critérios diagnósticos

Camila Adriana Galan

Curso de Hematologia Clínica e Laboratorial

2015

RESUMO

As Síndromes Mieloproliferativas Crônicas, atualmente denominadas como Neoplasias Mieloproliferativas (NMPs), de acordo com a 4ª edição da classificação da Organização Mundial da Saúde (OMS), são doenças clonais da célula-tronco hematopoiética, nas quais há a proliferação aumentada de uma ou mais das séries mielóides (granulocítica, eritrocítica, megacariocítica ou mastocítica) com maturação eficaz. As causas dessas neoplasias são desconhecidas, são doenças relativamente raras e com maior incidência aos 50-60 anos de idade. Nem sempre os pacientes apresentam sintomas, na maioria das vezes a doença só é descoberta em exames de rotina. Pela classificação da OMS, as NMPs incluem: Leucemia Mielóide Crônica (LMC), Policitemia Vera (PV), Mielofibrose Primária (MF), Trombocitemia Essencial (TE), Leucemia Neutrófila Crônica (LNC), Leucemia Eosinofílica Crônica não especificada (LEC), Mastocitose (M) e Neoplasia inclassificável (NMI). No presente manuscrito serão apresentados os aspectos clínicos e os critérios diagnósticos das principais neoplasias mieloproliferativas: leucemia mielóide crônica, trombocitemia essencial, policitemia vera e mielofibrose primária.

Palavras-chave: Neoplasias Mieloproliferativas. Aspectos clínicos. Critérios diagnósticos. Leucemia Mielóide Aguda. Policitemia Vera. Trombocitemia Essencial. Mielofibrose Primária.

INTRODUÇÃO

Em 1951, William Dameshek introduziu o conceito de “doenças mieloproliferativas” (MPD) englobando a leucemia mielóide crônica (CML), a Policitemia Vera (PV), a Trombocitemia Essencial (ET) e a Mielofibrose Primária (PMF). Este conceito reunia patologias hematológicas com características fenotípicas semelhantes, maturação celular preservada e com hiperproliferação de um ou mais elementos sanguíneos (ADMSON, 1978). A descoberta do cromossomo Filadélfia (Ph) em 1960 demonstrou que a mutação carcinogênica das células estaminais totipotenciais estaria na base das doenças mieloproliferativas (NOWELL, 1960).

Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), em 2008 as Doenças Mieloproliferativas Crônicas, foram renomeadas em Neoplasias Mieloproliferativas e podem ser definidas como doenças clonais de células-tronco hematopoiéticas, nas quais há proliferação aumentada das séries mielóides (granulocítica, eritrocitária e megacariocítica) com maturação eficaz; ou seja, são doenças que resultam na liberação de células aparentemente maduras, para o sangue periférico. Essas neoplasias apresentam patologias distintas, mas com certos aspectos em comum, como por exemplo, hiperplasia de medula óssea, esplenomegalia em exames físicos de pacientes, risco de hemorragia e trombose, presença da mutação JAK2 V617F, entre outros.

As Neoplasias Mieloproliferativas (NMPs) podem ser classificadas em dois grupos: As NMPs clássicas, que são as Leucemias Mielóides Crônicas, Policitemia Vera, Trombocitemia essencial e Mielofibrose Primária; e as NMPs menos frequentes, onde podemos classificar a Leucemia Neutrofílica crônica, Síndrome Hipereosinofílica/Leucemia Eosinofílica Crônica, mastocitose sistêmica e doença mieloproliferativa não classificável. (WADLEIGH & TEFFERI, 2010).

Esse estudo aborda os aspectos clínicos e critérios diagnósticos das neoplasias mieloproliferativas clássicas: leucemia mielóide crônica, policitemia vera, trombocitemia essencial e mielofibrose primária.

A LMC é uma neoplasia que estimula um aumento da produção de glóbulos brancos na medula óssea e está relacionada com uma alteração cromossômica – translocação recíproca entre os braços longos dos cromossomas 9 e 22 (gene de fusão BCR-ABL) – Cromossomo Philadelphia. O produto de transcrição do gene de fusão BCR-ABL origina dois tipos de proteína quimérica, com atividade tirosina

quinase desregulada, que diferem em tamanho, denominadas p190 e p210 (MALUF et al, 2011,).

A PV é um transtorno das células sanguíneas precursoras que provoca um excesso de glóbulos vermelhos, originado de uma mutação somática na posição 617 no Jak2 quinase (COTRAN, et al, 2000).

A Trombocitemia Essencial é uma doença que se caracteriza pelo elevado número de plaquetas produzidas por intensa hiperplasia megacariocítica. Há também esplenomegalia e curso clínico de sangramentos e/ou episódios trombóticos (CHAUFFAILLE, 2010).

Mielofibrose Primária é uma alteração da medula óssea constituída por uma crescente fibrose que ocorre no tecido medular e que acaba por afetar a produção de células sanguíneas. A doença é muito rara e acontece em cinco a dez pessoas em cada milhão, sendo maior a sua incidência em pessoas acima de 65 anos de idade e ocorrendo igualmente entre homens e mulheres. É a forma mais grave das doenças mieloproliferativas caracterizada pelo aumento da produção de células sanguíneas, que leva à fibrose medular (CHAUFFAILLE, 2010).

OBJETIVO

O trabalho de pesquisa aqui relatado tem por objetivo viabilizar pesquisa bibliográfica para esclarecer o que são neoplasias mieloproliferativas, conhecer suas classificações e descrever os aspectos clínicos e os critérios diagnósticos das neoplasias mieloproliferativas mais comuns: leucemia mielóide crônica, policitemia vera, trombocitemia essencial e mielofibrose primária.

Do ponto de vista acadêmico, o trabalho se justifica pela necessidade de melhor informar o biomédico e os profissionais da área da saúde e laboratorial no que se refere às questões relacionadas ao tema.

Assim, pesquisar, compreender e analisar trabalhos acadêmicos sobre o tema pode contribuir para a diminuição de ocorrências das neoplasias mieloproliferativas.

MATERIAIS E MÉTODOS

Neste trabalho, a abordagem metodológica escolhida foi dedutiva explicativa pelo fato de que os métodos utilizados para busca dos assuntos foram de artigos eletrônicos e livros bibliotecários.

A pesquisa foi do tipo bibliográfica por meio de fontes primárias e secundárias procedentes do meio acadêmico, onde serão utilizadas apenas as favoráveis que puderem esclarecer o assunto de maneira geral e específica.

O objetivo da pesquisa foi do tipo exploratório, por orientar a formulação de hipóteses. Como método de procedimento foi escolhido o descritivo e analítico comparativo, por ser o estudo de livros e artigos, que levou a compreensão sobre o assunto.

LEUCEMIA MIELÓIDE CRÔNICA

A LMC é uma doença que se origina na célula tronco hematopoiética multipotente que estimula um aumento da produção de glóbulos brancos na medula óssea e está relacionada com uma alteração no cromossomo Philadelphia (Ph) (MALUF, et al, 2011).

Aspectos Clínicos

A LMC afeta principalmente os adultos entre 25 e 60 anos de idade, com incidência máxima na terceira e quarta décadas de vida. A fase inicial é chamada de fase crônica, na maioria das vezes, os sintomas são inespecíficos, podendo ocorrer uma sensação de tração no abdômen após as refeições, provocada pela extrema esplenomegalia (aumento do baço); o paciente queixa-se de cansaço, fraqueza, indisposição, dor abdominal, perda de peso e anorexia (MALUF, et al, 2011).

A evolução da doença é de progressão lenta, depois de um período variável, cerca de 50% dos pacientes entra na fase acelerada, durante o qual ocorre uma falha gradual da resposta ao tratamento, entre 6 a 12 meses, a fase acelerada termina em um quadro que se assemelha à leucemia aguda, chamada de crise blástica (COTRAN, et al, 2000). Nestes estágios avançados, os pacientes em geral são sintomáticos, apresentando febre, dor óssea, sangramento e sudorese (MALUF, et al, 2011).

Critérios diagnósticos

Para confirmar o diagnóstico, é necessário a realização de alguns exames:

Hemograma: os primeiros aspectos detectáveis no sangue periférico são o aumento na contagem de basófilos e trombocitose. Depois, elevam-se as contagens de neutrófilos e de leucócitos, aparecendo um pequeno número de células imaturas. Com a elevação progressiva da contagem de leucócitos que se segue, há um aumento constante da porcentagem de células imaturas. A LMC termina em mielofibrose procedida pela fase acelerada. (BAIN, 2007).

Mielograma: apresenta-se na fase crônica hipercelular devido à intensa proliferação do setor granulocítico. O número de blastos na fase crônica é menor que 5%. O setor megacariocítico se apresenta hiperplasiado. Pode haver eosinofilia. Na fase aguda, a porcentagem de blastos está entre 10% e 19% e pode haver displasia. Na crise blástica há um aumento de 20% de blastos (BAIN, 2007).

Cariótipo: exame utilizado para identificar o cromossomo Ph, que está presente em 90%-95% dos pacientes com critérios compatíveis com LMC. Menos que 5% dos casos podem-se observar alterações variantes que envolvem dois ou mais cromossomos além do 9 e 22. Em outros 5% de casos podem ser observadas alterações cromossômicas adicionais, isto é, duplo Ph, i(17q), trissomia 8 e trissomia 21, dentre outras, que conuram evolução clonal (COTRAN, et al, 2000).

FISH: A hibridação *in situ* por fluorescência (FISH) pode ser usada para detectar o rearranjo BCR/ABL, ao diagnóstico, e tem sido preconizada para as situações nas quais não se tem metáfases para análise ou com ausência de Ph no cariótipo. Outra vantagem da FISH é que também pode ser feita em amostra de sangue periférico (MALUF, et al, 2011).

Biópsia de medula óssea: apresenta-se hiper celular à custa de aumento de neutrófilos e seus precursores. Os megacariócitos são tipicamente menores que o normal e com núcleos hipolobulados. Cerca de 40% dos pacientes apresentam aumento das fibras de reticulina. Na fase aguda pode-se observar proeminente proliferação de megacariócitos pequenos e displásicos juntamente com aumento das fibras de reticulina. Na crise blástica há extensos focos de blastos (BAIN, 2007).

POLICITEMIA VERA

A PV é uma neoplasia clonal da célula tronco hematopoiética que se caracteriza pelo aumento do volume total da massa eritrocitária independentemente da ação de mecanismos controladores da eritropoiese. O aumento da produção medular reflete-se no sangue periférico na forma de eritrocitose, granulocitose e trombocitose, entretanto, o aumento absoluto da massa eritrocitária é o componente responsável pela maioria dos sintomas clínicos (COTRAN et al, 2000).

Aspectos Clínicos

A incidência da doença é de 1 a 3 casos para cada 100 mil pessoas ao ano e geralmente atinge a população com idade entre 55 e 60 anos com leve predomínio para o sexo masculino.

Muitos pacientes são diagnosticados de forma acidental, em um exame de rotina, por exemplo, mas quando apresentam sintomas podem decorrer da

hiperviscosidade sanguínea que podem levar a sintomas como cefaleia, cansaço, turvação visual e parestesia; além disso, a pele pode apresentar aspecto avermelhado e também é comum a queixa de prurido, principalmente após banhos quentes, isto deve a liberação de estaminas por mastócitos que se apresentam em grandes números na pele desses pacientes (ARGUELLES, 2009).

Outro achado em exame clínico é a esplenomegalia (aumento do volume do baço) em até 70% dos casos; a manifestação clínica mais preocupante dessa doença é a trombose arterial ou venosa, podendo ocorrer em até 20% dos casos e é justamente esse risco o alvo principal do tratamento dos pacientes (BAIN, 2007).

A elevada renovação celular produz hiperuricemia e observa-se o desenvolvimento de gota sintomática em 5 a 10% dos casos. É comum ocorrer também pequenas hemorragias (epistaxe, sangramento das gengivas) enquanto ocorrem hemorragias potencialmente fatais em 5 a 10% dos casos (BAIN, 2007).

Critérios diagnósticos

A eritrocitose é a marca da PV, sem esta o diagnóstico não pode ser estabelecido, nem a PV pode ser distinguida das demais neoplasias mieloproliferativas. Quando a PV é uma hipótese de diagnóstico, é útil determinar a massa eritrocitária e o volume plasmático. (SPIVAK, 2002).

Segundo a OMS, para o diagnóstico de PV há a necessidade do preenchimento de dois critérios maiores e um critério menor ou a presença simultânea de um maior e dois menores:

Critérios maiores: Hemoglobina >18,5g/dL para homens, >16,5g/dL para mulheres ou outras evidências de aumento de massa eritrocitária; presença da mutação JAK2 V617F ou outra funcionalmente similar (ex., éxon 12);

Critérios menores: biópsia de medula óssea demonstrando hiperplasia para a idade com panmielose (proliferação proeminente das séries eritroide, granulocítica e megacariocítica); eritropoetina sérica abaixo do valor de normalidade; formação *in vitro* de colônia eritroide endógena.

Na prática, a presença de dois critérios maiores permitirá a conclusão diagnóstica em 97% dos casos de PV. Entretanto, para minimizar as consequências de teste molecular falso-positivo, a presença adicional de, pelo menos, um dos três

critérios menores será necessária. Alternativamente, a combinação do primeiro critério maior e de dois menores permitirá a inclusão diagnóstica de casos ocasionais de PV verdadeira que podem ser negativos para as mutações JAK2 conhecidas (CHAUFFAILLE, 2010).

TROMBOCITEMIA ESSENCIAL

É a mais frequente das neoplasias mieloproliferativas e caracteriza-se pela produção aumentada de plaquetas. A mutação do JAK2 está presente em 50% dos casos (COTRAN, 2000).

Aspectos Clínicos

A incidência é de 2 a 3 casos a cada 100 mil habitantes por ano. É predominantemente uma doença da população de meia-idade e idosa, mas também a casos em adultos jovens e até mesmo crianças (BAIN, 2007).

Os aspectos clínicos são causados diretamente pela trombocitose, ou refletem diretamente a proliferação anormal de células mielóides; eles incluem obstrução microvascular, sangramento e, com menos frequência, esplenomegalia e prurido. Na maioria dos casos pode evoluir para mielofibrose e, raramente, para Leucemia Mielóide Aguda (BAIN, 2007).

A trombocitose essencial é um distúrbio indolente com longos períodos assintomáticos intercalados por crises trombóticas ou hemorragias ocasionais. A sobrevida mediana é de 12 a 15 anos. (COTRAN, 2000).

Critérios diagnósticos

O diagnóstico só é feito obedecendo a quatro critérios da Organização Mundial da Saúde:

- Plaquetometria $>450.000/\mu\text{L}$, sustentada;

- Biopsia de medula óssea mostrando proliferação principalmente da linhagem megacariocítica com megacariócitos maduros aumentados em número e tamanho. Ausência de aumento significativo ou desvio à esquerda granulopoese neutrofílica ou eritropoiese;

- ausência de critérios da OMS para PV, MF, LMC BCR/ABL1+, síndrome mielodisplásica ou outra neoplasia mieloide;
- presença da mutação JAK V617F ou outras.

MIELOFIBROSE PRIMÁRIA

É uma doença clonal originada da transformação neoplásica de célula hematopoietica pluripotente (célula-tronco) acompanhada de alterações reacionais intensas do estroma medular com fibrose colagênica, osteosclerose e angiogênese. Pode fazer parte da história clínica de outras doenças mieloproliferativas, como fases avançadas da policitemia vera, leucemia mielóide crônica e trombocitemia essencial (CHAUFFAILLE, 2010).

Aspectos Clínicos

A média de idade ao diagnóstico é de 65 anos. Em 25% dos casos, o diagnóstico é feito em pacientes totalmente assintomáticos. Outros pacientes apresentam fraqueza, fadiga, dificuldade para respirar, palpitações, perda de peso, sudorese noturna e dores ósseas. Alguns pacientes apresentam dores no hipocôndrio esquerdo, dores no quadril e membro inferior esquerdo em função do aumento ou infarto esplênico. A esplenomegalia ocorre em 100% dos casos, e hepatomegalia em 70% dos casos. Alguns pacientes se apresentam com hipertensão portal, trombose de veia hepática ou porta e varizes esofágicas. Descrevem-se alterações imunológicas com anticorpos anti-glóbulos vermelhos, FAN positivo, anticorpos antifosfolípidos. Osteoesclerose e periostite podem ocorrer, esta última pode ser responsável por dores ósseas. Devido à má função granulocítica, os pacientes desenvolvem infecções frequentes (CHAUFFAILLE, 2010).

Critérios diagnósticos

De acordo com a Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia, é necessário pelo menos três critérios maiores e dois menores para a confirmação diagnóstica da mielofibrose primária:

Critérios maiores: 1. Presença de proliferação megacariocítica e atipia, geralmente acompanhada de fibrose reticulínica ou colagênica ou, na ausência de

fibrose significativa, as alterações megacariocíticas devem se acompanhar de aumentada celularidade da medula à custa de proliferação granulocítica com diminuição da eritropoese (fase pré fibrótica); 2. Ausência de critérios da OMS para PV, LMC BCR/ABL1+, síndrome mielodisplásica ou outra neoplasia; 3. Presença da mutação JAK2 V617F ou outro marcador clonal (MPLW515K/L) ou, na ausência de marcador clonal, nenhuma evidência de que a fibrose medular ou demais alterações sejam secundárias a infecção, inflamação, tricocitoleucemia, neoplasia linfóide, metástase ou mielopatias tóxicas.

Critérios menores: 1. Leucoeritroblastose; 2. Aumento de DHL sérico; 3. Anemia; 4. Esplenomegalia.

Os exames necessários para o diagnóstico são:

Hemograma: que geralmente apresenta anemia (Hb < 10g/dL em 60% dos casos), normocrômica e normocítica, e em 5% das vezes, hipocrômica e microcítica por deficiência de ferro associada. Na morfologia das hemácias observam-se poiquilocitose, dacriócitos e eritroblastos em circulação. Leucopenia está presente em 1/4 dos casos, enquanto a leucocitose em 1/3. A contagem diferencial de leucócitos pode apresentar desvio para formas mais jovens até blastos e anomalia de pseudo-Pelger-Huet. Tanto trombocitose como trombocitopenia podem ser observados, com presença de macrotrombócitos (CHAUFFAILLE, 2010).

Mielograma e biópsia de medula óssea: na fase pré fibrótica pode apresentar hiper celularidade com hiperplasia dos setores mielóide. Na fase fibrótica, o aspirado é habitualmente seco. Os megacariócitos são anormais e atípicos (pleomórficos, grandes, mas também pequenos) formando agrupamentos adjacentes aos seios e às trabéculas ósseas. A fibrose reticulínica é mínima no início. Na fase fibrótica há fibrose reticulínica ou colagênica. Osteoesclerose pode estar presente (COTRAN, 2000).

Cariótipo: 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. É exame importante para diferenciar de LMC (que apresenta o cromossomo Philadelphia) e de síndrome mielodisplásica (alterações envolvendo 3q21q26 ou del(5q)). Casos que apresentam alterações envolvendo o cromossomo 5 ou 7 são relacionados ao uso prévio de agentes quimioterápicos para tratamento de doença mieloproliferativa ((CHAUFFAILLE, 2010).

Pesquisa da mutação JAK2 V617F e outras: podem ser realizadas em amostra de sangue periférico por método de PCR seguido ou não de sequenciamento (CHAUFFAILLE, 2010).

CONCLUSÃO

Diante de tudo o que foi exposto, ficou claro que as neoplasias mieloproliferativas são doenças de progressão lenta, com manifestações de sintomas bastante difusas e podem estar relacionadas a diversas enfermidades. Com maior incidência entre a população de meia idade (50-60 anos), é fundamental um diagnóstico eficaz para garantir uma melhor qualidade de vida aos pacientes e evitar danos aos tecidos de diversos órgãos.

Por isso, pesquisar, compreender e analisar trabalhos acadêmicos sobre o tema pode contribuir para a diminuição de ocorrências das NMPs.

Do ponto de vista acadêmico, o trabalho mostra-se necessário para melhor informar os profissionais das áreas médicas e laboratoriais no que se refere às questões relacionadas ao tema.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Arguelles GJR. Fundamentos de Hematologia. Médica Panamericana, México, 2009.

Bain BJ. Células Sanguíneas. Um guia prático. Artmed, Porto Alegre, 2007.

Cotran Rs, Kumar V, Collins T. Robbins Patologia Estrutural e Funcional. Guanabara Koogan, Rio de Janeiro, 2000.

Maluf SW, Riegel M. Citogenética Humana. Artmed, Porto Alegre, 2011.

Admson JW. The pathogenesis of myeloproliferative syndromes. Br J Haemat. 1978; 38: 299-303.

Chauffaille MLLF. Neoplasias mieloproliferativas: revisão dos critérios diagnósticos e dos aspectos clínicos. Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia. 2010; v.32, n.4. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S1516-84842010000400008&script=sci_arttext

Monte-Mór BCR, Costa FF. A mutação JAK2 V617F e as síndromes mieloproliferativas. Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia, 2008, v.30, n.3. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S1516-84842008000300014&script=sci_arttext

Zerbini MCN, Soares FA, Velloso EDRP, Chauffaille MLLF, Paes RP. Classificação da Organização Mundial da Saúde para os tumores dos tecidos hematopoiético e linfoide, 4ª edição, 2008 – principais modificações introduzidas em relação à 3ª edição, 2001. São Paulo, 2010. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/ramb/v57n1/v57n1a19.pdf>

Dameshek W. Some speculations on myeloproliferative syndromes. Blood. 1951; 6: 372- 375.

Nowell PC, Hungerford DA. Chromosomestudies on normal and leukemic human leukocytes. J Nati Cancer Inst. 1960; 25: 85-109.

Spivak JL. Polycythemia vera: myths, mechanisms, and management. Blood. 2002; 100:4272- 4290.

Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H, et al. editors. World Health Organization classification of tumors of haematopoietic and lymphoid tissues. Lyon: IARC Press; 2008.

Wadleigh, A.; Tefferi, A. Classification and diagnosis of myeloproliferative neoplasms according to the 2008 World Health Organization criteria. *International Journal of Hematology*, v.91, p. 174-179, 2010.

