



CURSO DE PÓS-GRADUAÇÃO *LATO-SENSU* EM HEMATOLOGIA E BANCO DE
SANGUE
ACADEMIA DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA

Bruna da Cruz Silverio

TROMBOCITEMIA ESSENCIAL: APRESENTAÇÃO DE UM CASO CLÍNICO

São José do Rio Preto – SP
2017

Trombocitemia Essencial: apresentação de um caso clínico

BRUNA DA CRUZ SILVERIO¹

RESUMO

A Trombocitemia Essencial é uma doença que está incluída no grupo das neoplasias mieloproliferativas (NMP) cromossomo Philadelphia (Ph) negativas, ou também chamadas de BCR-ABL negativas. É caracterizada, principalmente, por hiperproliferação de megacariócitos, o que leva a aumento da contagem de plaquetas e trombose de pequenos e médios vasos. As mutações mais frequentemente envolvidas na Trombocitemia Essencial são JAK2, MPL e Calreticulina (CALR), sendo que cada uma dessas alterações genéticas pode determinar o curso clínico da doença e sobrevida dos pacientes. Esta neoplasia é cuidadosamente diagnosticada, visto que é preciso que a sintomatologia e clínica do paciente se enquadrem em critérios pré-estabelecidos. Não existe cura para a doença, mas os pacientes costumam ser tratados com terapias que bloqueiam as mutações presentes. Este trabalho buscou apresentar a descrição de um caso clínico de um paciente com Trombocitemia Essencial e mutação CALR.

Palavras-chave: Trombocitemia Essencial, CALR, neoplasia.

Essential Thrombocythemia: a case report

ABSTRACT

Essential Thrombocythemia is a disorder included in the group of myeloproliferative neoplasm cromossome Philadelphia (Ph) negatives, also called BCR-ABL negatives. It is characterized, mostly, by megacariocyte hyperproliferation, which leads to increased platelet count and small and medium vessels thrombosis. The most frequently involved mutations in Essential Thrombocythemia are JAK2, MPL e Calreticulin (CALR), and each of these genetic mutations can determine the clinic course of the disorder and survival of patients. This neoplasm is carefully diagnosed since is required that the symptoms and the clinic of the patient fit in established criteria. There is no cure for the disease, but the patients are used to be treated with therapies that block the mutations. This article aimed to present a case report of a patient with Essential Thrombocythemia and CALR mutation.

Keywords: Essential Thrombocythemia, CALR, neoplasm.

¹ Biomédica, graduada pelo Centro Universitário de Brasília - UniCEUB. Pós graduanda do curso de Hematologia e Banco de Sangue da Academia de Ciência e Tecnologia.

1 INTRODUÇÃO

Em 1951 foi introduzido pela Organização Mundial de Saúde (OMS), o termo neoplasias mieloproliferativas (NMP) que unificou em um grupo doenças que apresentam quadros hiperproliferativos e características laboratoriais semelhantes (BITTENCOURT et al., 2010). Dessa forma, quatro condições foram incluídas neste grupo: leucemia mieloide crônica (LMC), policitemia vera (PV), trombocitemia essencial (TE) e mielofibrose primária (MFP). Porém, após a descoberta da fusão dos genes BCR-ABL (cromossomo Philadelphia), a LMC se tornou independente, fazendo com que as demais condições fossem automaticamente classificadas como doenças cromossomo Philadelphia negativas (Tabela 1) (VANNUCCHI; GUGLIELMELLI; TEFFERI, 2009).

Tabela 1: classificação das neoplasias mieloproliferativas - LMC e cromossomo Philadelphia negativas.

| | |
|--|---|
| 1) Neoplasias mieloproliferativas | |
| a) NMP clássicas | |
| i) | Leucemia mieloide crônica (LMC), BCR-ABL1 positiva |
| ii) | Policitemia vera |
| | (1) PV fase crônica |
| | (2) MF pós-PV |
| | (3) PV fase blástica |
| iii) | Trombocitemia essencial |
| | (1) TE fase crônica |
| | (2) MF pós-TE |
| | (3) TE fase blástica |
| iv) | Mielofibrose primária |
| | (1) MFP fase crônica |
| | (2) MFP fase blástica |

Fonte: modificado de Tefferi (2013).

A Policitemia Vera, Trombocitemia Essencial e Mielofibrose Primária são doenças mieloproliferativas que apresentam manifestações clínicas semelhantes, por isso devem ser cautelosamente diagnosticadas eliminando assim, a possibilidade de sobreposição umas das outras (LAMAS, 2015).

A Trombocitemia Essencial é uma doença clonal que se caracteriza pelo aumento da produção de megacariócitos na medula óssea, levando a plaquetose no

sangue periférico (JANDL, 1987). O defeito que desencadeia a doença se inicia em uma célula hematopoiética multipotente (NAOUM; NAOUM, 2015).

Segundo Provan et al (2004), a incidência da doença ainda é desconhecida, porém é tipicamente encontrada em indivíduos com média de idade de 60 anos, além de existir uma predominância de acometimento em mulheres (PROVAN et al., 2004). Cerca de 30% dos pacientes são assintomáticos, por isso o diagnóstico da Trombocitemia Essencial é feito de forma acidental, quando o paciente realiza exames de rotina (MITUS; SCHAFER, 1990).

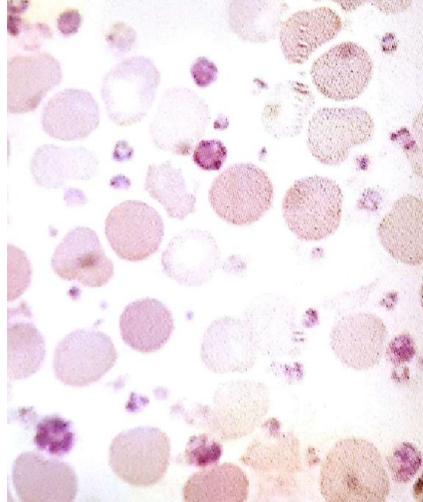
Os sinais e sintomas mais frequentemente relatados são esplenomegalia, sangramentos e eventos trombóticos em vasos de pequeno e médio calibre, podendo ser tanto no sistema venoso quanto no arterial (PROVAN et al., 2004). Segundo Giglio; Kaliks (2007), a principal causa de morbidade dos pacientes acometidos por essa doença são os fenômenos trombóticos (GIGLIO; KALIKS, 2007).

Como os indivíduos apresentam função plaquetária deficiente, ocorrem os eventos hemorrágicos. Ao mesmo tempo, a trombose pode ser explicada pelo evidente aumento de plaquetas circulantes que acarretam à hiperagregação, formando trombos (NAOUM; NAOUM, 2015).

A alteração mais significativa no hemograma dos pacientes é a plaquetose, cujos valores podem variar de $450.000/\text{mm}^3$ até $> 1.000.000/\text{mm}^3$. Além do aumento acentuado das plaquetas, pode haver uma ligeira leucocitose com leucócitos totais em torno de $12.000/\text{mm}^3$, anemia discreta e diminuição dos valores de VCM devido à perda de sangue por eventos hemorrágicos (PROVAN et al., 2004).

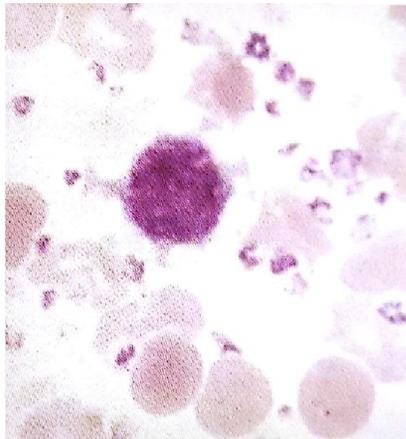
O distendido sanguíneo pode apresentar plaquetas gigantes e hipogranulares, agregados plaquetários e fragmentos de megacariócitos (Figuras 1 e 2) (LIESVELD; REAGAN, 2017).

Figura 1: distendido sanguíneo de paciente com Trombocitemia Essencial – plaquetose com variabilidade morfológica de plaquetas.



Modificado de Noaum; Naoum (2015)

Figura 2: distendido sanguíneo de paciente com Trombocitemia Essencial – plaquetose com presença de plaqueta gigante (ao centro).



Modificado de Noaum; Naoum (2015)

A medula óssea de pacientes acometidos pela Trombocitemia Essencial apresenta hiperplasia da série megacariocítica com frequente formação de “clusters”, e mostra-se ocupada por macroagregados plaquetários (MSD LATINA AMERICA, 2017). No mielograma é possível observar megacariócitos de tamanho aumentado e hipersegmentação do núcleo (FONTELONGA, 2001).

O diagnóstico da doença costuma ser feito a partir da exclusão de outras causas de trombocitose, as chamadas trombocitoses secundárias, ou seja, infecções, neoplasias, estados de ferropenia e esplenectomia (HOFFBRAND; MOSS; PETIT, 2006).

O avanço dos estudos da epigenética possibilitou a identificação de genes que ajudam na distinção da Trombocitemia Essencial (NOWELL; HUNGERFORD,

1960). Portanto, além da exclusão de trombocitose reacional, é importante que a avaliação das mutações seja realizada. Aproximadamente 50% dos pacientes com Trombocitemia Essencial apresentam a mutação JAK2. A mutação da Calreticulina (CALR) ou MPL é positiva em 60% e 3% dos pacientes, respectivamente (FIGUEIREDO, 2015).

A positividade de algum desses tipos de mutação pode mudar o curso da doença e alguns parâmetros laboratoriais. Os indivíduos com mutação JAK2 positiva, por exemplo, têm uma vertente da doença que se assemelha mais à policitemia vera (HOFFBRAND; MOSS; PETIT, 2006).

Em 2008, a OMS divulgou critérios para o diagnóstico da Trombocitemia Essencial, sendo que todos devem ser preenchidos para que o diagnóstico seja concluído (Tabela 2) (MEIRELES, 2017).

Tabela 2: critérios da Organização Mundial da Saúde (2008) para o diagnóstico de Trombocitemia Essencial.

| |
|--|
| Contagem plaquetária $\geq 450 \times 10^9/L$ |
| Biópsia medular demonstrando proliferação preferencial da linhagem megacariocítica com número aumentado de megacariócitos maduros e grandes. |
| Sem critérios para PV, PMF, CML, síndromes mielodisplásicas e outras neoplasias mielóides |
| Demonstração de JAK2V617F ou outro marcador clonal ou Na ausência de JAK2V617F, sem evidência de trombocitose reactiva |

Fonte: Modificado de Meireles, 2017)

Assim sendo, o objetivo deste trabalho foi descrever as características dessa síndrome mieloproliferativa, ilustrando-as com a descrição de um caso de um paciente com Trombocitemia Essencial e mutação CALR positiva.

2 METODOLOGIA

Para este artigo foram coletadas informações clínicas de um paciente do Hospital Santa Lúcia Norte, na cidade de Brasília – DF. O paciente foi acompanhado no período de 2015 a 2017 pelo médico hematologista do ambulatório, e os exames laboratoriais foram realizados neste mesmo período.

Para o levantamento bibliográfico, foram usados periódicos provenientes de pesquisas em bases de dados, entre elas, NCBI, EBSCO, MEDLINE e Scielo.

3 CASO CLÍNICO

A.C.S., 57 anos, sexo feminino. Encaminhada ao ambulatório de hematologia em 08/06/2015 por quadro de anemia. Queixava-se de tonturas e já havia sido avaliada pela otorrinolaringologia, que prescreveu betaistina (labirin).

Em sua história clínica progressa, foi submetida a gastroplastia redutora. Não realizou suplementação alimentar ou reposição de minerais e vitaminas nos últimos 8 meses. Não apresentava sinais de sangramentos.

Seus exames iniciais mostravam anemia microcítica (Hb 11,8 g/dL, VCM 72 fL, RDW 19%), série branca normal e plaquetas 725.000/mm³. Exames laboratoriais de avaliação hepática e renal eram normais, e os demais resultados obtidos não demonstraram qualquer evidência de trombocitemia reativa.

Após reposição de Ferro, o paciente retornou com o quadro de anemia totalmente recuperado e perfil de ferro normal, porém os valores das plaquetas continuavam elevados, em torno de 848.000/mm³. Foi iniciada terapia antiagregante plaquetária com ácido acetil-salicílico 200mg/dia, e indicado aspiração e biópsia de medula óssea para investigar doenças hematológicas primárias, principalmente as doenças mieloproliferativas crônicas.

O estudo anatomopatológico da medula óssea mostrou aumento da quantidade de megacariócitos agrupados, com tendência a formação de “clusters”, além de alguns eritroblastos megaloblastóides. Apresentou também discreto aumento de fibras de reticulina. Cariótipo 46,XX. A pesquisa das mutações JAK2, BCR/ABL e MPL foi negativa. Seguindo o protocolo, foi realizada pesquisa para a

mutação no gene da CALR que mostrou deleção no braço curto do cromossomo 19, região 13, banda 2 (19p13.2).

Desta forma ficou concluído o caso com diagnóstico de Trombocitemia Essencial associada à mutação tipo 1 do gene da Calreticulina.

4 CONCLUSÃO

A Trombocitemia Essencial é uma neoplasia mieloproliferativa crônica e é caracterizada, principalmente, por plaquetose no sangue periférico. Dessa forma, as plaquetas tem a tendência de se agrupar nos vasos e formar pequenos trombos, que dificultam a circulação do sangue e podem levar ao quadro de trombose.

Visto que esta é uma doença sem sinais e sintomas evidentes, é importante que os médicos realizem a biópsia de medula óssea para buscar possível proliferação de determinada linhagem celular. Além disso, o estudo genético do paciente auxilia no fechamento do diagnóstico. A Organização Mundial da Saúde determinou critérios para diagnóstico da TE e os mesmos devem ser rigorosamente preenchidos.

O caso apresentado neste artigo está em concordância com estudos sobre a Trombocitemia Essencial, isso porque, de acordo com um periódico, o diagnóstico é feito de forma acidental. Os pacientes apresentam plaquetose e quadro de anemia, e medula óssea com agregados e hiperproliferação da séria megacariocítica. Todas essas informações estão condizentes com o quadro do paciente apresentado no presente trabalho. Além disso, o paciente aqui descrito se enquadra em todos os critérios estabelecidos para o diagnóstico da neoplasia.

A confirmação da suspeita e o fechamento da investigação é feita pelo médico, porém não exige que os outros profissionais da saúde estejam em trabalho multidisciplinar para culminar em um diagnóstico mais rápido e eficaz. O laboratorista precisa relatar em laudo todas as alterações que encontrar no hemograma, auxiliando inclusive no prognóstico dos pacientes.

5 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BITTENCOURT et al. Trombocitose essencial: o que é essencial saber. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, São Paulo, v. 32, n. 2, p. 162 – 170, Maio, 2010.

FIGUEIREDO, I. F. C. C. Neoplasias mieloproliferativas BCR-ABL negativas: a propósito de um caso clínico. **Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar**, Porto, s.v., s.n., s.m., 2015.

FONTELONGA, A. **Trombocitemia Essencial**. Disponível em: <<http://www.alert-online.com/br/medical-guide/trombocitemia-essencial>>. Acessado em: 12 Jul. 2017.

GIGLIO, A. D.; KALIKS, R. **Princípios de Hematologia Clínica**. Barueri: Manole, 2007.

HOFFBRAND, A.V.; MOSS, P. A. H.; PETIT, J. E. **Fundamentos em Hematologia**. São Paulo: Artmed, 2006.

JANDL, J. H. Chronic myeloproliferative syndromes, **Blood: Textbook of Hematology**. Boston: ISBN, 1987.

LAMAS, A. L. S. Alterações Genéticas e Epigenéticas nas Neoplasias Mieloproliferativas. **Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar**, Porto, s.v., s.n., s.m., 2015.

LIESVELD, J.; REAGAN, P. **Trombocitemia Essencial**. Disponível em: <<http://www.merckmanuals.com/pt-ca/profissional/hematologia-e-oncologia/distúrbios-mieloproliferativos/trombocitemia-essencial>>. Acessado em: 09 Jul. 2017.

MEIRELES, C. F. A. Doenças mieloproliferativas. **Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar**, s.v., s.n., s.m., 2017.

MITUS, A. J.; SCHAFER, A. I. Thrombocytosis and thrombocythemia. **Hematology/Oncology Clinics fo North America**, Philadelphia, v. 4, n. 1, p. 157 – 178, Fev. 1990.

MSD LATINA AMERICA. **Hematologia e Oncologia**. Disponível em: <http://www.msdlatinamerica.com/profissionais_da_saude/manual_merck/secao_11/secao_11_130.html>. Acessado em: 12 Jul. 2017.

NAOUM, F. A.; NAOUM, P. C.; **Hematologia Laboratorial – Leucócitos**. São José do Rio Preto: Academia de Ciência e Tecnologia, 2015.

NOWELL, P. C; HUJNGERFORD, D. A. Chromosome studies on normal and leukemic human leukocytes. **Journal of the National Cancer Institute**, Oxford, v. 25, s.n., p. 85 – 109, Jul. 1960.

PROVAN et al. **Oxford Handbook of Clinical Haematology**. Disponível em: <<http://lib.medilam.ac.ir/Portals/81/ebook/hemato/Oxford%20Handbook%20Of%20Clinical%20Haematology.pdf?ver=1395-04-24-202408-320>>. Acessado em: 08 Jul. 2017.

TEFFERI, A. Primary myelofibrosis: 2013 update on diagnosis, risk-stratification, and management. **American Journal of Hematology**, Massachusetts, v. 88, n. 2, p. 141 – 150, Maio, 2013.

VANNUCCHI, A. M; GUGLIELMELLI, P; TEFFERI, A. Advances in understanding and management of myeloproliferative neoplasms. **CA: A Cancer Journal for Clinicians**, New Jersey, v. 59, n. 3, p. 171 – 191, Abr. 2009.