

TROMBOCITEMIA ESSENCIAL

Diego Henrique Rainho¹

RESUMO: A Trombocitemia Essencial (TE) é uma neoplasia mieloproliferativa, originada por uma célula tronco clonal, que resulta na proliferação de progenitores hematopoiéticos da linhagem megacariocítica levando um aumento expressivo de plaquetas circulantes. Sua patogenia origina-se através de mutações dos genes JAK-2, MPL e CALR, estas permitem ao âmbito de diagnóstico junto a outros exames clínicos e laboratoriais uma diferenciação à outras neoplasias mieloproliferativas que cursam semelhanças e aspectos clínicos e biológicos à TE. As medidas terapêuticas visam ações preventivas, assim reduzindo eventos críticos da doença.

Palavras-chaves: Trombocitemia Essencial. Neoplasia mieloproliferativa. Mutação. Diagnóstico.

ABSTRACT: Essential Thrombocythemia (TE) is a myeloproliferative neoplasm, originated by a clonal stem cell, which results in the proliferation of hematopoietic progenitors of the megakaryocytic lineage, leading to a significant increase in circulating platelets. Its pathogenesis originates through mutations of the JAK-2, MPL and CALR genes, these allow the scope of diagnosis together with other clinical and laboratory exams to differentiate it from other myeloproliferative neoplasm that have similarity and clinical and biological aspects to TE. Therapeutic measures view preventive actions, thereby reducing critical disease events.

Keywords: Essential Thrombocythemia. Myeloproliferative neoplasm. Mutation. Diagnosis.

INTRODUÇÃO

A Trombocitemia Essencial é caracterizada em um conjunto de patologias chamadas de “Síndromes Mieloproliferativas” (SMPs), termo abordado por um hematologista americano William Dameshek em 1951, onde observou que as seguintes patologias Policitemia Vera (PV), Trombocitemia Essencial (TE), Mielofibrose (MF) e Leucemia mieloide crônica, apresentavam vários aspectos clínicos e biológicos similares. Porém em 2002, a Organização Mundial da Saúde (OMS) inclui outras doenças mieloproliferativas juntas as SMPs, sendo elas, Leucemia neutrofilica crônica (LNC), Síndrome hipereosinofílica e outras não classificáveis (MONTE_MÓR; COSTA, 2008).

A Trombocitemia Essencial é uma neoplasia mieloproliferativa crônica, originada por uma célula tronco clonal hematopoética, caracterizada por proliferação clonal de progenitores da linhagem megacariocítica na medula óssea (MO), levando o aumento persistente de plaquetas circulantes no sangue periférico (LEITE et al., 2001).

Embora a TE seja uma doença incomum, sua incidência é de 1 a 2/100.000, com uma significativa predominância no sexo feminino, a média de vida dos pacientes com a doença, não diferencia da população em geral. Sua evolução tardia para LMA (Leucemia Mielóide aguda) e MF (Mielofibrose) secundária é possível, porém rara (SARDINHA, 2016).

Essa doença ocorre devido a mutações em três genes diferentes: JAK-2, MPL e CALR.

A proteína JAK-2 pertence à família Janus quinase, é também um tirosina-quinase, fosforilada em resposta á ação de diversas citocinas, ativando assim diferentes vias de sinalização intracelular e participando do processo de transdução do sinal, sua mutação ocorre na substituição de uma guanina por timina no exón 14 do gene JAK-2, levando uma troca de valina por fenilalanina na posição 617 da proteína codificada (JAK2V617F), sendo uma alteração somática e adquirida e detectadas em células de linhagem eritróide e mielóide (MONTE_MÓR; COSTA, 2008).

Quando a mutação se origina no gene JAK-2 que faz a regulação da capacidade proliferativa dos megacarioblastos, há uma indução contínua de produção de plaquetas, congestionando a medula óssea de megacariócitos, e o sangue periférico com excesso de plaquetas circulantes (NAOUM, 2019).

O gene MPL é expresso nos progenitores hematopoiéticos e nas células da linhagem megacariocítica, com mutação descritas no exón 10, ela regula a produção de proteínas que compõem o receptor de trombopoietina, hormônio que estimula a produção de plaquetas, uma vez mutado este gene, o resultado é um grande aumento de receptores para trombopoietina, desencadeando contínua divisão celular dessas células em megacariócitos, que produzirá uma grande quantidade de plaquetas (NAOUM, 2019) e (SARDINHA, 2016).

A segunda alteração genética mais frequente consiste na mutação da calreticulina CALR, sua mutação ocorre no exón 9 do gene CALR, quando mutada, induz a proteína a desencadear a proliferação descontrolada de megacariócitos na medula óssea, ocorrendo assim uma grande quantidade de produção de plaquetas, que serão liberadas para o sangue periférico (NAOUM, 2019) e (SARDINHA, 2016).

APRESENTAÇÃO CLÍNICA

Cerca de 50% dos doentes com TE, podem apresentar-se totalmente assintomáticos, sem nenhum sinal e sintoma específico da doença. Os outros casos podem-se manifestar por complicações trombo-hemorrágicas, esplenomegalia, formação de hematomas e oclusão microvasculares, devido as alterações quantitativas e qualitativas das plaquetas (SARDINHA, 2016).

Suas manifestações clínicas são muito variáveis, podendo ocorrer perda de peso, cefaleias recorrentes, febre, ataques isquêmicos transitórios, eritromalgia e alterações auditivas e visuais transitórias (SANTOS, 2010).

Os eventos trombóticos são os mais preocupantes e mais frequentes do que as hemorragias, podendo acometer quase todos sistemas vasculares, dando origem a várias complicações e alterações isquêmicas, como as, neurológicas, cardíacas, hepáticas, oculares e periféricas (LEITE et al., 2001).

“A trombose arterial é mais comum na TE, sendo que alguns estudos demonstram que o risco cumulativo de trombose no curso da doença varia entre os 1,9% e 3 % dependendo se o doente é de alto ou baixo risco”. (SARDINHA, 2016, p.20).

DIAGNÓSTICO

Na grande maioria dos casos, o diagnóstico é feito acidentalmente em 2/3 dos casos, pelo achado laboratorial de plaquetose, obtida numa avaliação médica de rotina. Em pacientes sintomáticos, a maioria refere queixas relacionadas com trombose de pequenos e médios vasos, tal como uma hemorragia discreta (SARDINHA, 2016) e (FIGUEIREDO2015).

Na análise feita do hemograma, o achado mais proeminente é a plaquetose, com valores acima de 1.000.000/mm³, caracterizado pela variação plaquetária no esfregaço sanguíneo, com anisocitose plaquetária, agregações plaquetárias, plaquetas gigantes, macroplaquetas, plaquetas agranulares, também podendo-se encontrar fragmentos de megacariócitos. Já na biopsia de medula óssea apresenta-se hiperplasmática, com hiperplasia da série megacariocítica. Na maioria dos casos, os

pacientes apresentam uma expectativa de vida praticamente normal, e sua plaquetometria se mantém estável e discretamente aumentada durante a evolução, e sua progressão para mielofibrose, síndrome mielodisplásica ou leucemia aguda é rara (NAOUM; NAOUM, 2015).

Por não haver marcadores genéticos ou biológicos específicos para TE, outras causas de trombocitose devem ser excluídas, tais como, NPM, doenças inflamatórias e infecciosas chamadas como trombocitoses reacionais, hemorragias e outros tipos de neoplasias (CAIRES, 2010).

Com a exclusão de trombocitoses reacionais, o teste para a mutação JAK2V617F pode ser útil, sendo que cerca de 50% dos doentes de TE são portadores desta mutação. Contudo, a sua ausência não exclui a doença (SARDINHA, 2016).

A identificação da mutação JAK2V617F demonstra métodos sensíveis em praticamente todas Neoplasias Mieloproliferativas, sendo 95% de pacientes com Policitemia Vera e em 50%-60% de pacientes com Trombocitemia essencial ou Mielofibrose. Um resultado positivo tem um significado claramente distinto para PV, TE e MF, necessitando assim novos critérios de diagnósticos para as três doenças (MONTE_MÓR; COSTA, 2008).

A mutação da proteína calreticulina (CALR) encontra-se em 60-80% dos pacientes com Trombocitemia essencial ou Mielofibrose JAK2V617F e MPL negativos, já a mutação no gene MPL, corresponde cerca de 3-10% dos pacientes com TE e MFP (FIGUEIREDO, 2015).

Juntas, as mutações JAK2, MPL e CALR, correspondem um marcador genético para a maioria das SMPs (99% da PV, 85% da TE e MF), sendo que estes subtipos genéticos possuem diferenças significativas em relação ao curso clínico, progressão da doença e sobrevida (FIGUEIREDO, 2015).

“A presença de mutação, confirma uma trombocitose clonal, sendo que a colheita de sangue periférico e o exame histológico de medula óssea, devem ser realizados para confirmar o diagnóstico”. (SARDINHA, 2016, p. 14).

Um estudo citogenético, revela suma importância nas doenças mieloproliferativas, pois é capaz de auxiliar no diagnóstico, prognóstico e acompanhamento evolutivo do quadro clínico do paciente. Cerca de 10% a 25% dos pacientes apresentam anormalidades cariotípicas para PV, 30% são observados em pacientes com MF e 7% em TE. As principais alterações são: 20q-, 13q-, trissomia 8 e trissomia 9 (SANTOS, 2010).

O diagnóstico da Trombocitemia essencial é feito através de critérios da Organização Mundial da Saúde (OMS), que englobam uma avaliação das características clínicas e laboratoriais, incluindo o cariótipo e marcadores moleculares (FIGUEIREDO, 2015).

Critérios diagnóstico para Trombocitemia Essencial segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS) em 2008.

É necessária a presença dos quatro critérios citados abaixo

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

TRATAMENTO

Na abordagem terapêutica da Trombocitemia essencial, o objetivo primário são ações preventivas à doença, reduzindo o risco de trombose e eventos hemorrágicos, à mesma não revelando capacidade de prolongação e sobrevida do doente ou inibição a transformação hematológica em leucemia mieloide aguda ou mielofibrose (CASTILHO, 2017).

O fundamento do tratamento consiste em fármacos redutores de contagem de plaquetas, associando a prevenção das complicações trombo-hemorrágicas e alívio dos sintomas (SARDINHA, 2016).

O uso de ácido acetilsalicílico (AAS), desempenha um papel em terapia antiagregante plaquetário, com mecanismo de prevenção primária em fenômenos cardiovasculares, embora na TE não deriva de estudos randomizados, mais sim estudo com pacientes com PV, mostra-se uma redução significativa de eventos trombóticos com a utilização de terapêutica antiagregante plaquetário (CASTILHO, 2017).

Já para os classificados de alto risco trombótico, a principal indicação terapêutica é a citorredutora, a hidroxiureia (HU) é a terapêutica citorredutora de primeira linha, sendo a interferon alfa (INF) e o anagrelide, terapêuticas de segunda linha, já o busulfan pela sua potencialidade leucêmica e sua dificuldade de manuseamento é menos utilizada no tratamento terapêutico para TE (FIGUEIREDO, 2015).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Em virtude dos fatos mencionados e pelas observações dos aspectos analisados ressalta-se a importância do estudo exposto sobre a Trombocitemia Essencial. A mesma, a ser diagnosticada por exames laboratoriais de rotina e por muitas vezes apresentar-se assintomática, merece todos cuidados no seu âmbito de diagnóstico, já que seus aspectos clínicos e biológicos cursam semelhanças a outras doenças mieloproliferativas.

Com o avanço da descoberta da mutação JAK2V617F e demais marcadores clonais, junto a outros critérios de diagnóstico, revela um grau de importância na diferenciação aos subtipos das neoplasias mieloproliferativas junto com a Trombocitemia Essencial.

O Tratamento e o diagnóstico precoce, tem como objetivo, à inibição de uma futura transformação em outras doenças hematológicas mais grave como a LMA e a MF, prevenção as complicações trombo-hemorrágicas e alívio de sintomas do paciente, embora a doença não haja cura.

REFERÊNCIAS

CASTILHO, Bruno Eduardo de Miranda. **Trombocitemia Essencial**: etiopatogenia e terapêutica. 2017. 57 f. Monografia (Especialização) - Curso de Medicina, Faculdade e Medicina da Universidade de Coimbra, Coimbra, 2017.

FIGUEIREDO, Inês Fernandes Carmo de Carvalho. **Neoplasias Mieloproliferativas BCR-ABL negativas**: a propósito de um caso clínico. 2015. 20 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Medicina, Instituição de Ciências Biomédicas Abel Salazar Universidade do Porto, Porto, 2015.

LEITE, Andrea B. et al (ed.). Trombocitemia Essencial. **Brasileira Hematologia e Hemoterapia**, Fortaleza- CE, v. 1, n. 23, p. 49-51, 2001.

MONTE-MÓR, Barbara B. R.; COSTA, Fernando F. (ed.). A mutação JAK2 V617F e as síndromes mieloproliferativas. **Brasileira Hematologia e Hemoterapia**, Campinas-SP, vm. 3, n. 30, p. 241-248, 2008.

NAOUM, Paulo Cesar. **HEMATOLOGIA MOLECULAR: UM NOVO MOMENTO**.

NAOUM, Flávio A.; NAOUM, Paulo C. **Hematologia Laboratorial Leucócitos**.3. ed. São Paulo, Academia de Ciências e Tecnologia, 2015.

SARDINHA, Mariana Pereira. **Mielofibrose Secundária a Trombocitemia Essencial**. 2016. 46 f. Monografia (Especialização) - Curso de Medicina, Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa, Lisboa, 2016.

SANTOS, Leonardo Caires dos. **Estudo Citogenético e Pesquisa de Mutações nos Genes JAK2 e MPL em Policitemia Vera, Mielofibrose Primária e Trombocitemia Essencial**. 2010. 54 f. Tese (Doutorado) - Curso de Medicina, Universidade Federal de São Paulo, São Paulo, 2010.