

ACADEMIA DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA – 14^a. Turma

Rodrigo Lopes da Silva

Neoplasia Mieloproliferativas

São Paulo

2014

RESUMO

As doenças mieloproliferativas constituem um grupo heterogéneo de patologias, com origem numa célula progenitora hematopoiética totipotente, onde ocorre produção excessiva de um ou mais dos elementos sanguíneos sem displasia significativa e em que há tendência para hematopoiese extramedular, mielofibrose e transformação para leucemia aguda. A classificação da Organização Mundial de Saúde inclui sete doenças mieloproliferativas crónicas: leucemia mielóide crónica, leucemia neutrofílica crónica, mastocitose sistémica, policitemia vera, mielofibrose primária, trombocitose essencial e doença mieloproliferativa não classificável. A sua heterogenidade fenotípica tem uma base genética. Na verdade, a mieloproliferação anormal justifica-se pela ativação constitucional de vias de transdução de sinais, causadas por rearranjos genéticos ou mutações que afectam as proteínas tirosina cinases ou moléculas relacionadas. Nos últimos anos, foram descritas novas mutações nos genes MPL e JAK2, que permitiram ampliar o conhecimento sobre as bases moleculares destas doenças e deste modo, aperfeiçoar a sua capacidade de diagnóstico e tratamento. Estas descobertas resultaram no desenvolvimento de terapêutica molecular dirigida, como é o caso dos inibidores JAK2. Estes fármacos têm sido efetivos no controle da hiperproliferação de células hematopoiéticas e no alívio dos sintomas constitucionais. Os ensaios clínicos que estão a decorrer permitirão uma melhor avaliação sobre os benefícios e segurança destes compostos.

Palavras chave: Leucemia mieloide crônica; policitemia vera; mielofibrose primária; trombocitemia essencial.

INTRODUÇÃO

As neoplasias mieloproliferativas são desordens clonais das células-tronco pluripotentes caracterizadas por hematopoiese medular efetiva, que resulta em elevadas contagens de uma ou mais linhagens celulares mieloides no sangue, que cursam usualmente com hepatoesplenomegalia e medula hipercelular, com maturação e sem displasia. As doenças ou síndromes mieloproliferativas estão intimamente correlacionadas, com aspectos clínicos e manifestações hematológicas que se sobrepõem e, em geral, evoluem terminalmente para leucemias agudas ou fibrose medular.¹

O grupo de mieloproliferações engloba as seguintes doenças: leucemia mieloide crônica (LMC), policitemia vera (PV), mielofibrose primária (MF), trombocitemia essencial (TE), leucemia neutrofílica crônica (LNC), leucemia eosinofílica crônica não especificada (LEC-NE), mastocitose (M) e neoplasia mieloproliferativa inclassificável (NMPI).⁶

A medula é então hiperativa no decorrer das síndromes mieloproliferativas e tende a invadir todo o volume disponível, e em seguida, colonizar os outros órgãos hematopoiéticos, notadamente baço e fígado. Conseqüentemente não existe, nas síndromes mieloproliferativas, nenhuma insuficiência medular, ao contrário do que se observa nas leucemias agudas, as células produzidas sendo aptas a assegurar a sua função. Por outro lado, o aumento da viscosidade sanguínea devido a massa celular no decorrer das poliglobulias e as propriedades particulares de adesividade no suporte das plaquetas e dos granulócitos são responsáveis por tromboses vasculares.⁸

As neoplasias mieloproliferativas não leucêmicas, policitemia vera, trombocitemia essencial e mielofibrose primária, estão estreitamente relacionadas e ocorrem formas transacionais com evolução de uma entidade para outra durante a evolução da doença. Essas doenças estão associadas com anormalidades clonais envolvendo genes que codificam tirosinoquinases citoplasmáticas ou receptoras. Uma única mutação adquirida tirosinoquinase citoplasmática “quinase 2 Janus – associada” (JAK2)(Val617Phe) – homo ou heterozigótica – ocorre na medula óssea e no sangue de quase todos os pacientes de PV e em cerca de 50% dos pacientes de TE e mielofibrose primária, mostrando uma etiologia comum às três doenças. A mutação ocorre em uma região altamente conservada do domínio da pseudoquinase, que supõe-se que regule negativamente a sinalização de JAK2. JAK2 desempenha papel fundamental no desenvolvimento mieloide por traduzir sinais de diversas citoquinas e fatores de crescimento. Não se sabe por que a mesma mutação associa-se a três doenças mieloproliferativas diferentes. É possível que isso se

deva à célula exata que surgiu a mutação, a configuração genética do paciente, incluindo polimorfismo do gene JAK2, ou a outros fatores.⁵

Em 1892, Louis Henri Vaquez fez a primeira descrição de um caso de PV, num doente com eritrocitose e hepatoesplenomegalia marcada. A mielofribose foi inicialmente caracterizada por Gustav Hueck, que detectou a presença de fibrose medular e hematopoiese extracelular num doente com mielofribose primária. A trombocitose essencial foi descrita, em 1934, por Emil Epstein e Alfred Goedel, em doentes com trombocitose sem marca eritrocitose. Numa tentativa de unificar o diagnóstico destas doença, em 2001, a Organização Mundial de Saúde (WHO), desenvolveu um sistema de classificação que incluía no grupo das doenças mieloproliferativas crônicas as formas clássicas propostas por Dameshek, a síndrome hipereosinofílica/leucemia eosinofílica crônica, a leucemia neutrofílica crônica e as mieloproliferativas crônicas não classificáveis. Em 2008, a revisão do sistema de classificação da WHO levou à alteração da nomenclatura para neoplasias mieloproliferativas, realçando o fato de que neste grupo de doenças, a mieloproliferação tem um caráter neoplásico e não reativo.⁷

A seguir serão descritas a LMC, PV, MF e TE.

Leucemia mieloide crônica (LMC)

A LMC apresenta uma incidência nos EUA de 1,5 casos para cada 100.00 habitantes/ano, com mediana de idade de 60 anos, mas pode ocorrer em qualquer grupo etário havendo discreta preponderância no sexo masculino. Dentre 240 casos de LMC acompanhados na Unifest, entre a década de 90 a 2000, a idade mediana foi de 43 anos.⁶

A leucemia mielóide crônica é uma expansão clonal da célula progenitora hematopoética, traduzindo-se por hiperplasia mielóide, leucocitose, neutrofilia, basofilia e esplenomegalia. A história natural constitui-se inicialmente de uma fase crônica mais prolongada seguida de uma fase acelerada e, finalmente, advém a crise blástica habitualmente fatal. O cromossomo Filadélfia (cromossomo Ph ou Ph¹) é característico dessa doença, sendo produto da translocação t(9;22)(q34;p11), resultado na fusão dos genes ABL e BCR. Esta fusão gera um gene híbrido que produz uma proteína com elevada atividade tirosinocinase que tem um papel central na patogenia da LMC.¹⁰

Estudos citogenéticos e estudos utilizando a G6PD, como marcador estabeleceram que a leucemia mielóide crônica é uma afecção clonal resultante de uma transformação maligna de uma célula de origem hematopoética pluripotente. Uma anormalidade cromossômica específica, o cromossomo Ph¹, e a G6PD monoclonal foram demonstrados em linhagens de células granulocíticas, em monócitos, precursores eritróides, megacariócitos e também linfócitos B. As anormalidades, raramente, apenas forma demonstradas em linfócitos T do sangue periférico, provavelmente porque os precursores destas células da vida longa deixaram a medula óssea muito tempo antes que ela fosse tomada pela célula de origem pluripotente transformada da LMC.⁹

A doença evolui de forma lenta mas progressiva. Com freqüência o diagnóstico é feito após um ano de instalação da doença. Os pacientes referem fraqueza progressiva, aumento do baço e, raramente, aumento de gânglios. Queixas de febre e hemorragias são infreqüentes, mas a hematomegalia já é presente, em grau variável, em muitos casos. Pacientes que têm leucocitose elevada podem ter queixas de dor ligada a priapismo. Outras vezes o diagnóstico é uma achado de laboratório, quando a leucocitose é discreta. Alguns casos têm quadro ligado à trombocitose exagerada, com fenômenos trombóticos. Raramente há hemorragia por trombocitopenia.¹¹

A LMC possui três fases bem características. A primeira, é denominada fase crônica, é relativamente indolente logo no início, seguida por uma fase de aceleração, mais agressiva, e caracterizada pelo aumento do número de

leucócitos, refrateridade a doses habituais dos quimioterápicos, aumento da basofilia e/ou eosinofilia iniciais da fase crônica, aumento de blastos e prómielócitos, para terminalmente evoluírem para uma fase blástica (crise blástica), que corresponde à sua transformação em leucemia aguda secundária, caracterizada pela presença de mais 30 % de blastos ou mais de 20 % no sangue ou na medula. Essa transformação blástica da LMC ocorre, em média, de 2 a 5 anos após a fase crônica da doença. Em 70 a 75 % dos casos a LMC evolui para uma LMA (cujos blastos podem ser mieloblastos, monoblastos, blastos eritróides ou blastos da linhagem plaquetária); em 20 a 30 % dos casos, a LMC evolui para uma LLA (linfoblastos). Em uma pequena parcela dos pacientes, a crise blástica é resultante do aumento de blastos bifenotípicos.¹

No hemograma observamos no estágio inicial, leucocitose intensa com neutrofilia e desvio à esquerda até mieloblastos com predomínio de segmentos e aumento relativo de mielócitos e promielócitos; basofilia e eosinofilia; plaquetose variável; plaquetopenia, se presente, é discreta; uma anemia discreta e moderada. A fosfatase alcalina dos neutrófilos é diminuída ou ausente. Após o estágio inicial estável, a doença evolui para as fases acelerada e blástica. Na fase acelerada encontra-se: blastos de 10 a 19% no sangue ou na medula óssea, basófilos > 20% no sangue, plaquetopenia < 100.000/ uL não relacionada ao tratamento, plaquetose > 1.000.000/ uL não responsiva ao tratamento, aumento da leucometria e da esplenomegalia não responsiva ao tratamento, evidência citogenética de evolução clonal e proliferação de megacariócitos em agrupamentos associada a intensa fibrose reticulínica ou colágena e displasia granulocítica. Na fase blástica encontra-se: 20% ou mais de blastos no sangue ou na medula óssea, proliferação extramedular de blastos e grandes focos ou agrupamentos de blastos na biópsia de medula óssea.²

Numa revolução sem precedentes na história da terapêutica das neoplasias malignas, sintetizou-se, na década de 90, uma série de moléculas inibidoras de tirosinocinase (a proteína BCR-ABL, tem função de tirosinocinase). Ao inibir a função da tirosinocinase, essas moléculas induzem morte celular por apoptose. Uma dessas moléculas, agora já comercializada com o nome de Gleevec, leva a morte células que expressem a oncoproteína BCR-ABL (entre outras), levando à remissão a maioria dos pacientes com LMC. Essa molécula é tão eficaz em levar à morte essas células, que passa a ser freqüente a dificuldade de detecção de células portadoras do cromossomo Ph (remissão citogenética) após alguns meses de tratamento. Essa remissão pode durar vários anos e, embora até o momento não se possa dizer que Gleevec cura LMC, certamente essa droga prolongará a sobrevida desses doentes mais que qualquer tratamento alternativo, com pouquíssimos efeitos adversos. Projeta-se que a sobrevida média de pacientes com LMC passe de 5

a 7 anos para 12 a 15 anos graças ao seu uso. Porém, a doença pode tornar-se resistente a essa medicação, devido ao surgimento de mutações adicionais, que são parte da evolução clonal da doença. Drogas que se sobreponham a esses mecanismos de resistência estão no processo final de testes antes da comercialização, trazendo a esperança de poder transformar a LMC em uma doença crônica controlável por muitos anos.¹²

O transplante de medula óssea alogênica (TMO) constitui o método mais eficiente para induzir a remissão citogenética e molecular completa, determinando longa sobrevida e provavelmente cura em 70% dos paciente. No entanto, este procedimento se aplica a pacientes que tenham menos de 55 anos e possuam doador HLA-compatível. Os resultados são superiores na presença de fatores favoráveis como: idade inferior a 35 anos, fase crônica da doença, doador aparentado compatível e do sexo masculino, sem tratamento prévio com bussulfano e quando o intervalo entre o diagnóstico e o TMO inferior a dois anos. Entretanto, deve ser enfatizado que mesmo nas condições ideais, há um risco de 15% de mortalidade relacionada ao procedimento, que se relaciona à toxicidade do regime de condicionamento e da doença do enxerto contra o hospedeiro (DECH). A probabilidade de recaída em cinco anos é de 20%. No TMO entre não aparentados, os resultados são inferiores em virtude da maior mortalidade relacionada ao procedimento. Difere neste tipo de TMO o regime de condicionamento, sendo mais empregado a combinação de irradiação corporal total e ciclofosfamida e os cuidados relacionados à prevenção de infecção por citomegalovírus são maiores.¹⁰

POLICITEMIA VERA (PV)

As policitemias são classificadas em relativas e absolutas. As relativas correspondem aos estados associados aos aumentos do hematócrito, da contagem de eritrócitos e hemoglobina, sem real aumento da massa eritrocitária circulante, secundários apenas à diminuição relativa do volume plasmático sanguíneo. Estão associados a pessoas com sudorese, hipertensos, e em uso de diuréticos. São também conhecidas como pseudopoliglobulias. As policitemias absolutas são aquelas em que o aumento real na massa eritrocitária circulante. São subdivididas em primária (PV), que é mieloproliferativa, e secundárias (elevação dos níveis de E, Hb e Ht secundária a hipóxia e elevação dos níveis de EPO), como ocorrem na policitemia das grandes altitudes, das hemoglobinas anormais com alta afinidade pelo oxigênio, na doença pulmonar obstrutiva, em alguns casos de cardiopatias congênita e insuficiência cardíaca, na doença renal cística, hidronefrose, adenocarcionoma, carcinoma hepatocelular, carcinoma ovariano.¹

Na PV, as células progenitoras têm necessidades marcadamente reduzidas de eritropoietina e outros fatores de crescimento hematopoéticos devido à sinalização constitutiva JAK2. Conseqüentemente, os níveis séricos de eritropoietina na PV são muito baixos, enquanto as formas secundárias de policitemia absoluta têm altos níveis de eritropoietina. O hematócrito elevado leva ao aumento da viscosidade sanguínea e sedimentação. Esses fatores hemodinâmicos, juntamente com a trombocitopenia e a função plaquetária anormal, tornam os pacientes com PV propensos ao desenvolvimento de trombose e hemorragia.¹⁵

Mais de 97% dos casos estão associados à mutação na JAK2 resultando em uma substituição de valina por fenilalanina no resíduo 617; outras mutações na JAK2 são detectadas na maioria dos demais casos. As formas mutadas da JAK2 observadas na PV tornam as linhagens celulares hematopoiéticas independentes do fator de crescimento, e quando expressas em progenitoras da medula óssea murina causam uma síndrome similar à PV que está associada à fibrose da medula. Em 25% a 30% dos casos, às células tumorais contêm duas cópias mutantes de JAK2, um genótipo homozigoto que está associada à prurido sintomático e uma taxa maior de progressão para a fase de exaustão.¹³

A PV se distingue das outras neoplasias hematológicas pela sobrevida média de 15 anos. A evolução relativamente benigna, pode ser interrompida por fenômenos trombóticos ou hemorrágicos ou síndromes como mielofibrose e leucemia aguda, eventos quase sempre tardios no curso clínico da doença.¹⁴

Na PV a concentração de hemoglobina está elevada, quase sempre para 20 g/dl ou mais, com hematócrito de até 75%. A massa eritrocítica pode atingir 80 ml/kg. Todavia, a deficiência de ferro não é rara, em parte, por causa das necessidades aumentadas e, em parte, por uma tendência hemorrágica, com perda crônica de sangue gastrintestinal em consequência da produção de plaquetas funcionalmente anormais. Nessas situações de policitemia com deficiência de ferro, a hemoglobina e o hematócrito podem estar normais ou até baixos, todavia, a contagem de hemácias permanece elevada. Ocorrem trombocitose e leucocitose neutrofílica em até 50% dos casos. Os níveis séricos de vitamina B12 e ácido úrico estão aumentados. A elevação da vitamina B12 é causada pela produção da proteína de ligação pelas células mieloides, enquanto o ácido úrico aumentado decorre da maior renovação celular. A medula óssea é hipercelular. Verifica-se a presença de hiperplasia eritróide. Os megacariócitos podem ser proeminentes, e a deposição aumentada de reticulina é comum.¹⁶

Os sintomas são: cefaléia, pleora, cansaço, tontura e sudorese. Prurido está presente em torno de 40% dos pacientes e é atribuído a aumento de histamina e ao número de mastócitos na pele. Episódios trombóticos estão entre as complicações mais comuns, aparecendo em aproximadamente 33% dos pacientes. Sangramentos também são descritos em 25% dos casos.⁶

Sem tratamento, os pacientes com PV apresentam uma sobrevida média menor do que 2 anos, primeiramente por causa de trombose ou hemorragia fatais.⁹ O tratamento da policitemia pode ser mais conservador, fazendo sangrias, que promove melhora sintomática mais rápida e redução dos riscos trombóticos. A indicação deste tratamento é para casos leves, pouco sintomáticos e com idade abaixo de 50 anos. A sangria varia de 400 a 500 ml, a cada sete dias, até que o hematócrito fique em torno de 40% ou sangrias menores, de 150 ml a 300 ml, a cada cinco a sete dias, com retransfusão da parte plasmática. A periodicidade do procedimento, em geral, é de três meses. Nesses casos deve-se controlar a ferremia, para que a hemoglobina oscile em torno de 12 g/dk. Os casos assim tratados correm de menor risco de complicações trombóticas e transformação para leucemia aguda na evolução.¹¹

São usados a flebotomia, agentes alquimantes e fósforo radioativo (P^{32}). Nos casos onde o hematócrito está aumentado a flebotomia é o tratamento de escolha. É realizada tão freqüentemente quanto tolerada, até o hematócrito normalizar e, menos freqüentemente manter abaixo de 55%. A flebotomia pode resultar em deficiência de ferro, entretanto, não deve ser resposta pois estimula a formação de eritrócitos e exacerba a policitemia.¹⁴

TROMBOCITEMIA ESSENCIAL (TE)

A trombocitemia essencial é uma doença mieloproliferativa clonal, caracterizada pelo aumento das células da linhagem megacariocítica na medula óssea e intensa plaquetose em sangue periférico. Apesar de trombocitose com mais de 1.000.000 de plaquetas/mm³ ser típico da trombocitemia essencial, pode também ocorrer em pacientes com qualquer uma dessas outras doenças mieloproliferativas. A trombocitemia essencial acomete pacientes geralmente entre 50 e 70 anos de idade sem preferência de sexo. Os pacientes characteristicamente têm esplenomegalia, equimoses e podem apresentar fenômenos trombóticos ou hemorrágicos, que são os principais responsáveis pela morbidade desses pacientes. Até o momento, o diagnóstico da trombocitemia essencial é um diagnóstico de exclusão. Embora se trate de uma doença clonal, a clonalidade não pode ser comprovada pela morfologia ou citometria de fluxo. Recentemente, foi identificada uma mutação recorrente presente numa grande porcentagem dos casos de doenças mieloproliferativas no gene denominado JAK2.¹²

Aproximadamente 50% dos pacientes com trombocitemia essencial podem ser assintomáticos na avaliação inicial. Distúrbios vasomotores (cefaléia, desorientação, sintomas visuais, palpitações, dor torácica atípica, eritromegalia, parestesia distal) são sintomas mais freqüentes, ocorrendo em 25% a 50% dos pacientes. Acredita-se que esses sintomas, especialmente a eritromegalia sejam resultantes da interação entre o endotélio-plaquetas dos pequenos vasos com inflamação associada à oclusão trombótica transitória. As complicações com risco de vida na trombocitemia essencial são trombose, hemorragia e transformação em metaplasia ou leucemia mieloide aguda.¹⁸

Observa-se uma acentuada hipercelulariedade da medula óssea, com um menor número de células adiposas e um maior número de megacariócitos. Menos comumente, ocorre hiperplasia de todas as três linhagens de células hematopoéticas, porém a linhagem de megacariócitos predomina. Os megacariócitos se distribuem em aglomerados coesivos ou massas e exibem características morfológicas atípicas. Esses incluem formas com núcleos grandes, bizarros, hiperchromatose hiperlobulados e citoplasma abundante, assim como formas micromegacariocíticas menores. Os grandes aglomerados de plaquetas livres constituem um achado característico. As fibras de reticulina na medula óssea estão aumentadas em um terço dos casos, porém a fibrose óbvia é rara. Os depósitos de ferro são normais ou reduzidos.¹⁹

O tratamento ideal para pacientes com trombocitemia essencial ainda não está definido. A maioria das autoridades no assunto concorda com a indicação de um tratamento destinado a reduzir a contagem de plaquetas em

pacientes com história de trombose, bem como naqueles que apresentam fatores de risco cardiovascular. A necessidade de tratar pacientes assintomáticos que carecem desses fatores não está tão bem estabelecida. O risco de complicações trombo-hemorrágicas significativas em pacientes assintomáticos de todos os grupos etários pode ser de até 20%. Entretanto, o benefício da terapia específica não foi estabelecido e há muita preocupação quanto ao potencial leucemogênico dos agentes terapêuticos disponíveis. Todavia, na atualidade, nenhuma evidência confirma o conceito de que a terapia possa induzir leucemia aguda na trombocitemia essencial. A leucemia aguda que se desenvolve a partir da trombocitemia essencial é rara e tem ocorrido mesmo na ausência de terapia específica. Por conseguinte, é recomendado atualmente a instituição de terapia específica para contagens de plaquetas $> 600.000/\mu\text{L}$ em todos os pacientes com mais de 50 anos de idade, sobretudo os que apresentam fatores de risco cardiovasculares ou história de trombose.²⁰

MIELOFIBROSE PRIMÁRIA

Estima-se uma incidência de 0,5 a 1,5 casos: 100.000 habitantes/ano. Um quarto dos pacientes é assintomático e o diagnóstico é feito pela esplenomegalia ou achado fortuito. Os demais apresentam sintomas secundários à anemia, esplenomegalia, desconforto ou dor em quadrante superior, estado hipermetabólico, eritropoiese extracelular, sangramentos, alterações ósseas e anormalidades imunológicas.⁶

A mielofibrose primária é caracterizada por proliferação de fibroblastos na medula óssea e depósito de fibras de tipo colágenas e reticulínicas, de modo que se tem um material muito hipocelular à punção com agulha. O estudo da medula é feito, então, através da biópsia de osso ilíaco.¹⁷

As células hematopoéticas medulares são capazes de estimular a proliferação de fibroblastos. Dentre os fatores responsáveis por essa proliferação estão aqueles derivados das plaquetas. A hiperplasia de megacariócitos, típica dos estados mieloproliferativos em geral, pode explicar a fibrose medular. Em todas estas situações haveria uma megacariocitopoese ineficiente. Esta se acompanha de morte intracelular de megacariócitos, com consequente liberação de fatores de crescimento, causadores da fibrose medular, que aparece por inibição da atividade colagenase.¹¹

No quadro laboratorial a anemia é comum, mas um nível de hemoglobina normal ou alto pode ser encontrado em alguns pacientes. A contagem de leucócitos e plaquetas quase sempre é alta na ocasião do aparecimento da doença. Mais tarde, leucopenia e trombocitopenia são comuns. Presença de dacriócitos. À punção e aspiração da medula óssea raramente se obtém material celular. A biópsia mostra uma medula hipercelular, fibróticas; freqüentemente há óbvio aumento de megacariócitos. Em 10% dos casos, há um excesso de formação óssea, com aumento da densidade óssea ao RX. A mutação JAK2 está presente em cerca de 50% dos casos. Níveis altos de ácido úrico, LDH.⁵

O tratamento é paliativo e dirigido para redução dos efeitos da anemia e da esplenomegalia. Transfusões de sangue e tratamento regular com ácido fólico são usados em pacientes intensamente anêmicos. Hidroxicarbamida pode ajudar a diminuir a esplenomegalia e os sintomas de hipermetabolismo. Estão sendo experimentados tratamentos com talidomida, ciclofosfamida ou etanercept. Danazol, um derivado androgênico, pode melhorar a anemia em cerca de 30% dos pacientes. Eritropoetina também pode ser tentada.¹

Referências Bibliográficas

1. Oliveira, Raimundo Antonio Gomes. Hemograma: como fazer e interpretar. 1 ed. São Paulo: LMP , 2007. p. 408-426.
2. Rosenfeld, Ricardo. Fundamentos do hemograma: do laboratório á clínica. 1 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2007. p. 140-144.
3. Falaice, Renato. Hemograma – Manual de Interpretação. 5 ed. Porto Alegre: Artmed, 2009.
4. Lorenzi, Therezinha Ferreira. Manual de hematologia: propedêutica e clínica. 4 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2006.
5. Hoffbrand, Victor. Fundamentos de Hematologia. 6 ed. Porto Alegre: Artmed, 2013.
6. Chauffaille, Maria de Lourde L. F. Neoplasias mieloproliferativas: revisão dos dos critérios diagnósticos e dos aspectos clínicos. Ver. Bras. Hematol. Hemoter. 2010; 32(4): 308-316.
7. Meireles, Catarina Filipa Amorim. Doenças Mieloproliferativas. ICBAS - Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar. 2011.
8. Bernard, Jean; Levy, Jean-Paul; Varet, Bruno et. al. Hematologia. 9 ed. Belo Horizonte: Medsi, 1998.
9. Rapaport, Samuel I. Introdução à Hematologia. 2 ed. São Paulo: Roca, 1990.
10. Zago, Marco Antonio; Falcão, Roberto Passetto; Pasquini, Ricardo. Hematologia: Fundamentos e prática. 1 ed. São Paulo: Atheneu, 2004.
11. Verrastro, Therezinha; Lorenzi, Therezinha F.; Wendel Neto, Silvano. Hematologia e hemoterapia: fundamentos de morfologia, fisiologia, patologia e clínica. 1 ed. São Paulo: Atheneu, 1996.
12. Auro del, Giglio; Kaliks, Rafael. Princípios de hematologia clínica. 1 ed. São Paulo: Manole, 2007.
13. Pedroso, Enio Roberto Pietra; Rocha, Manoel Otavio da Costa; Silva, Orlando Antonio. Clínica Médica: Os Princípios da Prática Ambulatorial. 1 ed. São Paulo: Atheneu, 1993.
14. Lopes, Antonio Carlos. Tratado de Clínica Médica. 1 ed. São Paulo: Roca, 2006.

15. Robbins, Stanley Leonard; Cotran, Ramzi S.; Kumar, Vinay. Patologia: Bases Patológicas das Doenças. 8 ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2010.
16. Underwood, J.C.E. Patologia Geral e Especial. 1 ed. Rio de Janeiro: Koogan, 1992.
17. Filho, Geraldo Brasileiro. Bogliolo Patologia. 6 ed. Rio de Janeiro: Koogan, 2000.
18. Goldman, Lee; Ausiello, Dennis. Cecil Medicina. 23 ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2009.
19. Rubin, Emmanuel; Gorstein, Fred. Patologia: Bases Clinicopatológicas da medicina. 4 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2006.
20. Bennett, J. Claude; Plum, Fred. Cecil Tratato de Medicina Interna. 20 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1997.