

# **Trombocitemia essencial: aspectos gerais e laboratoriais**

**Leonardo Freitas Bruning**

**Artigo de conclusão do curso de Pós-graduação em Hematologia clínica e laboratorial  
Lato Sensu – Academia de Ciência e Tecnologia de São José do Rio Preto**

**Prof. Dr. Paulo Cesar Naoum**

## **RESUMO**

A trombocitemia essencial (TE) faz parte do grupo de síndromes mieloproliferativas (SMP) cromossomo Philadelphia(Ph) negativas. Caracteriza-se pela hiperproliferação megacariocítica com consequente trombocitose periférica, favorecendo fenômenos trombo-hemorrágicos. Esta entidade estava esquecida até meados de 2005, quando as recentes publicações sobre as alterações moleculares na atividade da enzima tirosina quinase, JAK2, desencadeou um novo interesse sobre a patogenia, aspectos clínicos e terapêuticos da TE.

## **INTRODUÇÃO**

Entre 1975 e 1986, a TE era confirmada pelo número de plaquetas superior a  $1.000 \times 10^9$  /L, após a exclusão de trombocitose secundária a causas benignas ou malignas, tipo policitemia vera, leucemia mieloide crônica ou mielofibrose primária. Em 1986, o Grupo de Estudos de Policitemia Vera (PVSG) revisou os critérios diagnósticos para TE, reduzindo as contagens plaquetárias periféricas para  $600 \times 10^9$  /L, de forma sustentada além de seis meses, com tendência a fenômenos trombóticos ou hemorrágicos, associadas à franca hiperplasia medular de megacariócitos hiperlobulados e agrupados na ausência de mielodisplasia ou fibrose. Mesmo classificada como doença mieloproliferativa clonal, a TE tem um curso relativamente benigno, quando as possíveis complicações são controladas, e a sobrevida pode exceder a 15 anos.

Até 2005, pouco era conhecido sobre a patogênese molecular da TE. Destacava-se a superprodução dos megacariócitos maduros, e sua etiologia estava atrelada basicamente a defeitos no gene do receptor da trombopoetina (c-mpl). A partir das publicações de Joana Baxter, alterações moleculares precisas foram conhecidas e associadas a um clone anormal. Duas importantes mutações foram descritas: 1) do gene da tirosina quinase citoplasmática, a JAK2 V617F, mutação somática adquirida, presente em média em 50% dos casos de TE, e 2) do gene receptor da trombopoetina (MPL) (W515L/W515K), que promovem uma vantagem proliferativa celular e estão presentes nos casos de TE JAK2V617F negativa.

Alguns portadores de TE são assintomáticos, enquanto outros experimentam sintomatologia vasomotora inespecífica, como eritromelalgia, cefaleia, distúrbios visuais ou parestesias de extremidades. Os tem repercussões trombóticas em órgão alvos. Angina, infarto do miocárdio, acidente vascular cerebral (AVC) e embolia pulmonar podem representar a primeira manifestação de trombocitose. As manifestações hemorrágicas são menos frequentes e mais associadas ao número de plaquetas superior a  $1.000 \times 10^9$  /L, variando de epistaxe e gengivorragia até hemorragias digestivas ou sangramentos em sistema nervoso central (SNC), algo mais raro.

Em 2008, uma nova proposta da Organização Mundial de Saúde (OMS) organizou os critérios diagnósticos, definindo parâmetros para estratificação de riscos e posterior tratamento das SMP. Uma importante modificação foi relativa ao número plaquetário, reduzindo de  $600 \times 10^9 /L$  para  $450 \times 10^9 /L$  plaquetas. O diagnóstico precoce permite medidas profiláticas nos pacientes de maior risco para eventos deletérios. Para alguns autores, os pacientes de menor risco podem ficar sem terapia, já outros defendem benefícios com o uso de aspirina em baixas doses.

## ETIOLOGIA

A essência comum nas desordens mieloproliferativas é a superprodução de células maduras descendentes da célula progenitora, unidade formadora de colônias de elementos mielóides, monócitos, megacariócitos, eritrócitos, eosinófilos e basófilos (UFC-GMME). O mecanismo responsável pelos eventos adquiridos ainda não está completamente estabelecido na TE e nem nas demais mieloproliferações Ph negativas.

Por décadas, atribuiu-se a vantagem proliferativa megacariocítica a fatores relacionados à trombopoetina e ao seu receptor celular (c-Mpl), regulados pelas citocinas: Interleucina 3(IL-3), IL-6 e IL-11, que juntamente com a resistência aos inibidores da megacariopoese interagem com o microambiente medular, produzindo e maturando megacariócitos exageradamente. A hiperplasia megacariocítica acarreta consequente plaquetose, responsável pela redução proteolítica dos multímeros do fator de von Willebrand, promovendo uma síndrome de Von Willebrand adquirida, reforçada pela ativação das plaquetas com defeito no metabolismo do ácido araquidônico e redução dos receptores de prostaglandina D2, mantendo o tromboxane2 em franca atividade, facilitando sangramentos.

Existem defeitos genéticos adquiridos envolvidos na etiologia da TE, mas pouco se sabe sobre sua dinâmica no ciclo celular. Em 35% a 70% das TE, ocorre a mutação do gene da janus kinase 2, JAK2V617F, responsável pela fosforilação da molécula transdutora de sinais ativadores de transcrição (STAT), um gatilho do ciclo celular. Pode-se dizer que a proteína JAK2 serve de intermediária entre os receptores da membrana e as moléculas de sinalização para desencadear a ação do ciclo celular. As diferenças qualitativas e quantitativas na mutação JAK2V617F explicam a heterogeneidade entre as desordens mieloproliferativas, configurando a possibilidade de que mutações adquiridas em outros genes também são determinantes no comportamento biológico da doença. A descoberta de três novas mutações somáticas na região justamembrana, no códon 515 do MPL (W515L, W515K, S505N) explica defeitos nas vias de sinalização das moléculas STAT3, STAT5, na proteína ativadora do mitogênio (MAPK) e na fosfatidil-3 kinase ATK (PI3K/AKT), concedendo um ganho de função e uma vantagem proliferativa aos megacariócitos.

O gene supressor Ten-Eleven Translocation 2 (TET)2, codado no cromossomo 4, pode sofrer deleções ou mutações em 12% dos portadores de SMP. Um rearranjo no cromossomo 4q24 promove a mutação somática no gene supressor TET2 em progenitores imaturos, sendo um evento primário nas SMP, inclusive precedendo a mutação JAK2 na evolução da doença.

O quadro clínico da TE é bastante variável. Cerca de 25% a 35% dos pacientes são assintomáticos e descobrem a trombocitose acidentalmente. Em outros, a sintomatologia é frusta, manifesta apenas pelos sinais vasomotores tipo eritromelalgia ou acrocianose.

A condição inicial para suspeitar de TE é a persistência de um número elevado de plaquetas em sangue periférico. Contagens maiores de  $450 \times 10^9 /L$  plaquetas merecem uma investigação. O diagnóstico inclui a detecção de hiperplasia megacariocítica, revelando

megacariócitos maduros, hiperlobulados, agrupados na medula óssea, além da exclusão de causas sistêmicas capazes de elevar plaquetas. Estudos moleculares para a detecção de mutações são uma ferramenta valiosa para o diagnóstico. A pesquisa da mutação JAK2V617F é positiva entre 35% - 70% dos casos de TE.

## **INVESTIGAÇÃO CLÍNICA**

Como normalmente esta patologia é descoberta fortuitamente, é comum o uso do hemograma, inclusive com a avaliação de reticulócitos e uma hematoscopia criteriosa para fins de analisar também a qualidade das plaquetas. É realizado também análise bioquímica com foco na função renal, hepatograma e lipidograma. É feito também um acompanhamento da Ferritina, e ainda aspirado medular para mielograma e citogenética convencional com dosagem de ferro medular. Biologia molecular de sangue periférico ou medula óssea para BCR-ABL, biópsia medular. Exames de imagem somente sob indicação clínica.

Os critérios básicos para diagnóstico padronizados pela OMS são contagem de plaquetas superior a 450.000 por mais de 2 meses; Biópsia de medula óssea com hiperplasia e displasia megacariocítica, as outras linhagens não apresentam alterações. Não sendo evidenciado LMC, espera-se citogenética de medula óssea sem CR Ph e ausência de rearranjo BCR-ABL na biologia molecular. Na ausência de Mielofibrose também espera-se ausência ou mínima fibrose reticulínea na biópsia.

O risco de trombose é baixo em indivíduos abaixo dos 40 anos, quando estes não apresentam situações de problemas cardiovasculares. É considerado risco intermediário o caso de pacientes entre 40 e 60 anos, com ou sem fatores patológicos cardiovasculares, com contagem de plaquetas entre 1.000.000 e 1.500.000/mm<sup>3</sup>. Já os pacientes acima de 60 anos que apresentem trombose prévia enquadram-se como alto risco, com situações de hemorragia e contagem de plaquetas acima de 1.500.000/mm<sup>3</sup>.

## **CONCLUSÃO**

A descoberta da mutação JAK2 V617F contribuiu significativamente para a compreensão dos mecanismos fisiopatológicos de SMPs Bcr-Abl negativas. Diversas evidências in vitro e in vivo associam a mutação à sinalização intracelular exacerbada e proliferação eritróide. Estudos atuais procuram compreender como uma única mutação poderia estar envolvida na gênese de três doenças fenotipicamente distintas como PV, TE e MF, além de caracterizar os exatos mecanismos moleculares desencadeados. De outro modo, outras mutações em JAK2 e MPL já foram identificadas em pacientes negativos para mutação JAK2 V617F. Além disso, destaca-se o impacto imediato com relação à abordagem clínica das SMPs, no que concerne o diagnóstico, prognóstico e tratamento dos pacientes. Assim, torna-se evidente a expectativa de avanços no esclarecimento da fisiopatologia das SMPs, na detecção rotineira da mutação para diagnóstico e acompanhamento dos pacientes e no desenvolvimento de terapia alvo específica para JAK2 V617F.

## REFERÊNCIAS

1. Vardiman JW, Harris NL, Brunning RD. The World Health Organization (WHO) classification of the myeloid neoplasms. *Blood*. 2002;100(7):2292-302.
2. Campbell PJ, Green AR. The myeloproliferative disorders. *N Engl J Med*. 2006;355(23):2452-66.
3. Scott LM, Campbell PJ, Baxter EJ, Todd T, Stephens P, Edkins S et al. The V617F JAK2 mutation is uncommon in cancers and in myeloid malignancies other than the classic myeloproliferative disorders. *Blood*. 2005;106(8):2920-1.
4. Staerk J, Kallin A, Royer Y, Diaconu CC, Dusa A, Demoulin JB, et al. JAK2, the JAK2 V617F mutant and cytokine receptors. *Pathol Biol*. 2007;55(2):88-91.
5. Scott LM, Tong W, Levine RL, Scott MA, Beer PA, Stratton MR et al. JAK2 exon 12 mutations in polycythemia vera and idiopathic erythrocytosis. *N Engl J Med*. 2007;356(5):459-68.
6. Wolanskyj AP, Lasho TL, Schwager SM, McClure RF, Wadleigh M, Lee SJ et al. JAK2 mutation in essential thrombocythaemia: clinical associations and long-term prognostic relevance. *Br J Haematol*. 2005;131(2):208-13.
7. Hookham MB, Elliott J, Suessmuth Y, Staerk J, Ward AC, Vainchenker W et al. The myeloproliferative disorder-associated JAK2 V617F mutant escapes negative regulation by suppressor of cytokine signaling 3. *Blood*. 2007;109(11):4924-9.
8. Spivak JL. The chronic myeloproliferative disorders: clonality and clinical heterogeneity. *Semin Hematol*. 2004;41(2 Suppl 3):1-5.
9. Finazzi G, Rambaldi A, Guerini V, Carobbo A, Barbui T. Risk of thrombosis in patients with essential thrombocythemia and polycythemia vera according to JAK2 V617F mutation status. *Haematologica*. 2007;92(1):135-6.
10. Pardanani AD, Levine RL, Lasho T, Pikman Y, Mesa RA, Wadleigh M et al. MPL515 mutations in myeloproliferative and other myeloid disorders: a study of 1182 patients. *Blood*. 2006;108 (10):3472-6.
11. Brière JB. Essential thrombocythemia. *Orphanet J Rare Dis*. 2007 8;2:3. doi:10.1186/1750-1172-2-3.
12. Barbui T, Barosi G, Grossi A, Gugliotta L, Liberato L, Marchetti M, et al. Practice guidelines for the therapy of essential thrombocythemia. A statement from the Italian Society of Hematology, the Italian Society of Experimental Hematology and the Italian Group for Bone Marrow Transplantation. *Haematologica*. 2004; 89(2):215-32.
13. Campbell P, Scott LM, Buck G, Wheatley K, East CL, Marsden J, et al. United Kingdom Myeloproliferative Disorders Study Group; Medical Research Council Adult Leukemia Working Party; Australasian Leukemia and Lymphoma Group: Definition of subtypes of essential thrombocythaemia and relation to polycythaemia vera based on Jak2 V617F mutation status: a prospective study. *Lancet* 2005;366(9501):1945-53.

14. Lengfelder E, Hochhaus A, Kronawitter U, Höche D, Queisser W, Jahn-Eder M, et al. Should a platelet limit of  $600 \times 10^9/l$  be used as a diagnostic criterion in essential thrombocythaemia? An analysis of the natural course including early stages. *Br J Haematol.* 1998; 100(1):15-23.