

DOENÇA MIELOPROLIFERATIVA: POLICITEMIA VERA

Lívia Maria Ximenes Sabóia

RESUMO

Os distúrbios mieloproliferativos são enfermidades nas quais as células produtoras das células sanguíneas (células precursoras) desenvolvem-se e reproduzem-se anormalmente na medula óssea ou são expulsas desta devido a um crescimento excessivo de tecido fibroso. Os quatro principais distúrbios mieloproliferativos são a policitemia vera, a mielofibrose, a trombocitemia e a leucemia mielocítica crônica.

Clinicamente, a policitemia vera traduz-se por um aumento das células do sangue, incluindo glóbulos vermelhos (eritrocitose), glóbulos brancos (leucocitose), e plaquetas (trombocitose), e um baço dilatado (esplenomegalia).

É uma doença crônica, de evolução lenta, com duas fases bem definidas: uma fase inicial, a fase pletórica, em que há um excesso de células do sangue, e uma segunda fase em que as células do sangue estão reduzidas, o baço atinge grandes dimensões e a medula óssea desenvolve progressiva fibrose e hipocelularidade.

Palavras chave: policitemia, eritrocitose, trombose, leucocitose, neutrofilia, trombocitose, flebotomia, sangria, mielograma, mielofibrose.

Introdução

A policitemia vera é um distúrbio das células sanguíneas precursoras que acarreta um excesso de eritrócitos. A policitemia vera é rara. Apenas 5 indivíduos em 1 milhão apresentam esse distúrbio.

A policitemia vera (PV) costuma ser classificada como parte do espectro de distúrbios mieloproliferativo resultantes da expansão clonal de uma célula-tronco hematopoética multipotente. A incidência global de PV é de 0,6-1,8 casos por 100.000 pessoas por ano, sendo mais comum em homens, negros e judeus Ashkenazi.

Boa parte dos pacientes possui idade em torno dos 60 anos, com pico de incidência entre 60-80 anos. Menos de 1% dos casos de PV são diagnosticados em indivíduos com menos de 20 anos de idade e, até o momento, foram relatados menos de 20 casos em crianças.

TABELA 1- CLASSIFICAÇÃO DAS DOENÇAS MIELOPROLIFERATIVAS	
Classificação	Elemento Predominante
Policitemia Vera	Eritrócitos
Leucemia mielóide crônica	Neutrófilos polimorfonucleares
Trombocitemia essencial	Plaquetas
Mielofibrose idiopática	Fibroblastos medulares

Sintomas

O excesso de eritrócitos aumenta o volume sangüíneo, tornando-o mais espesso, de modo que o sangue passa a fluir com menor facilidade através dos pequenos vasos sangüíneos (hiperviscosidade). No entanto, o número de eritrócitos pode estar aumentado muito tempo antes do surgimento dos sintomas. Frequentemente, os primeiros sintomas

são fraqueza, fadiga, cefaléia, tontura e falta de ar. A visão pode ser distorcida e o indivíduo pode apresentar manchas cegas ou pode ver flashes de luz. O sangramento gengival e através de pequenos cortes é comum. A pele, especialmente a da face, pode tornar-se avermelhada. O indivíduo pode sentir um prurido generalizado, sobretudo após um banho quente.

Ele pode sentir uma sensação de queimação nas mãos e nos pés e, mais raramente, dor óssea. Com a evolução do distúrbio, o fígado e o baço podem aumentar de tamanho, causando uma dor maçante e intermitente no abdômen. O excesso de eritrócitos pode estar associado a outras complicações como úlceras do estômago, cálculos renais e trombos venosos e arteriais, que podem causar infarto do miocárdio e acidente vascular cerebral e podem obstruir o fluxo sangüíneo para os membros superiores e inferiores. Raramente, a

policitemia vera evolui para a leucemia. Determinados tratamentos aumentam a probabilidade dessa evolução.

Os sintomas iniciais incluem dores de cabeça generalizadas, pletora (compleição ruborizada e congestionada da pele e mucosas), prurido cutâneo, episódios de trombozes e/ou hemorragias gastrintestinais, sudorese, perturbações visuais, e fraqueza. Alguns doentes estão assintomáticos e são diagnosticados devido a um anormal hemograma de rotina.

Os episódios trombóticos são as mais freqüentes complicações, ocorrendo em cerca de 1/3 dos doentes. A mais freqüente e séria complicação são os acidentes cerebrovasculares, seguida, em ordem de freqüência, pelo enfarte do miocárdio, trombose das veias profundas das extremidades inferiores, tromboembolismo das artérias pulmonares, e trombose das veias hepáticas (síndrome de Budd-Chiari). Hemorragias são observadas em 25% dos doentes.

Muitos episódios são menores, como hemorragias gengivais, equimoses ou epistaxis. A incidência de úlcera péptica está aumentada. Complicações cardiovasculares incluem angina, enfarte do miocárdio e insuficiência cardíaca congestiva. Problemas neurológicos comuns incluem tonturas e vertigens. Ocasionalmente, a síndrome de POEMS (Polineuropatia, Organomegalia, Endocrinopatia, proteína M, alterações da Pele) tem sido descrito em casos individuais. Devido à proliferação excessiva de células da medula óssea, e o conseqüente aumento do *turnover* celular, excesso de ácido úrico e gota são problemas freqüentes.

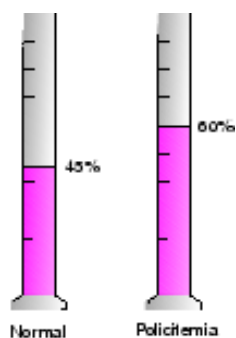
Um aspecto importante relaciona-se com intervenções cirúrgicas. Acima de 75% dos doentes com PV não controlada desenvolvem complicações trombóticas e/ou hemorrágicas durante ou após cirurgias importantes. É imperativo o controlo da doença antes de o doente ser submetido à cirurgia. O exame físico mostra um baço aumentado de volume (esplenomegalia) em 75% dos doentes, e um fígado dilatado (hepatomegalia) em 30% dos doentes, na altura do diagnóstico.

Pletora facial e hipertensão são comuns.

Diagnóstico

A policitemia vera pode ser diagnosticada através de exames de sangue de rotina realizados por uma outra razão, inclusive antes do indivíduo apresentar qualquer sintoma. A concentração de hemoglobina (a proteína que transporta oxigênio nos eritrócitos) e o hematócrito (a porcentagem de glóbulos vermelhos no volume sangüíneo total) encontram-se anormalmente elevados. Um valor do hematócrito superior a 54% no homem e 49% na

mulher pode indicar policitemia, mas o diagnóstico não pode ser estabelecido baseando-se apenas num hematócrito anormal. Um exame que utiliza eritrócitos radiomarcados para determinar o número total de eritrócitos no corpo pode ajudar no estabelecimento do diagnóstico. A biópsia de medula óssea (coleta de uma amostra para exame ao microscópio) raramente é necessária.



Um hematócrito elevado também pode indicar policitemia relativa, um distúrbio no qual o número de eritrócitos encontra-se normal, mas o volume líquido do sangue encontra-se baixo. Um excesso de eritrócitos causado por outros problemas, excetuando-se a policitemia vera, é denominado policitemia secundária. Por exemplo, a concentração baixa de oxigênio no sangue estimula a medula óssea a produzir mais eritrócitos. Por essa razão, os indivíduos com uma doença pulmonar crônica ou uma cardiopatia, os tabagistas e aqueles que vivem em altitudes elevadas pode apresentar um maior número de eritrócitos. Para diferenciar a policitemia vera de algumas formas de policitemia secundária, o médico mensura a concentração de oxigênio numa amostra de sangue coletada de uma artéria.

Quando a concentração de oxigênio está anormalmente baixa, é provável que o indivíduo apresente uma policitemia secundária. A concentração sérica de eritropoietina (hormônio que estimula a medula óssea a produzir eritrócitos) também pode ser mensurada. Na policitemia vera, a concentração de eritropoietina encontra-se extremamente baixa, mas ela está normal ou elevada na policitemia secundária. Raramente, cistos hepáticos ou renais e tumores renais ou cerebrais produzem eritropoietina. Os indivíduos com esses problemas apresentam uma concentração elevada de eritropoietina e podem desenvolver policitemia secundária.

Principais Distúrbios Mieloproliferativos:

Distúrbio	Características da Medula Óssea	Características do Sangue
-----------	---------------------------------	---------------------------

Policitemia vera	Aumento do número de precursores eritróides (eritrócitos)	Quantidade elevada de eritrócitos
Mielofibrose	Excesso de <i>tecido</i> fibroso	Quantidade elevada de eritrócitos e de leucócitos imaturos e de eritrócitos deformados
Trombocitemia	Quantidade elevada de megacariócitos (células produtoras de plaquetas)	Quantidade elevada de plaquetas
Leucemia mielocítica crônica	Quantidade elevada de mielócitos (precursores dos granulócitos, um tipo de leucócito)	Quantidade elevada de granulócitos maduros e imaturos

Exame Clínico

As manifestações clínicas iniciais da PV refletem o aumento da massa de eritrócitos, que leva a um aumento da volemia, da viscosidade sangüínea e hipermetabolismo. Os pacientes podem relatar perda ponderal, sudorese noturna, vertigem, tinnitus, cefaléia e distúrbios visuais. Aproximadamente 40% dos pacientes relatam prurido acentuado pela imersão em água morna.

Eritema, dor e, ocasionalmente, infartos digitais são comuns especialmente nos pés. A PV pode ser detectada em pacientes assintomáticos durante exames de rotina.

Os principais achados ao exame físico são: hipertensão, plethora facial, cianose de extremidades, esplenomegalia (presente em mais de 2/3 dos pacientes) e hepatomegalia.

Exames Complementares

As alterações laboratoriais incluem aumento dos níveis de hemoglobina (média de 18-24 g/dL), do hematócrito, do leucograma (aproximadamente 2/3 dos pacientes apresentam neutrofilia e basofilia) e da plaquetometria. Nos estágios iniciais da doença, a morfologia eritrocitária é normal. Mais adiante, podem ser notados sinais de mielofibrose (p.ex.: anisopoiquilocitose).

A leucocitose pode atingir até 12 vezes os valores normais. A diferença entre este estado e a leucemia mielóide crônica está no aumento da fosfatase alcalina leucocitária (frequente em pacientes com PV).

A trombocitemia pode variar de 500.000 a 1.000.000 mm^3 . Aproximadamente 10% dos pacientes possuem plaquetometria superior a 1.000.000 mm^3 . Anormalidades plaquetárias são comuns.

O mielograma revela hiperplasia eritróide, granulocítica e de megacariócitos. Com a progressão da doença, ocorre fibrose da medula. Os níveis sérios de EPO costumam estar dentro dos limites da normalidade. Hiperuricemia é frequente.

A PV deve ser diferenciada de outros distúrbios que cursam com eritrocitose, incluindo outras causas de PP, PS e policitemia relativa. Os dois estudos mais úteis para fazer este diagnóstico diferencial são a avaliação da massa de eritrócitos e do nível de EPO.

As policitemias primárias refletem uma anormalidade intrínseca do sistema hematopoético ou da linhagem eritróide. Nestes casos, os níveis de EPO encontram-se dentro dos limites da normalidade ou mesmo reduzidos. A PV é a única forma conhecida de policitemia primária adquirida.

As policitemias secundárias, por definição, associam-se a altos níveis de EPO e podem ser congênicas ou adquiridas. A maioria dos casos de PS congênita está associada a uma mudança na curva de saturação de hemoglobina para a esquerda, aumentando a afinidade da hemoglobina pelo oxigênio, resultando então em hipóxia tecidual relativa e estimulando a produção de EPO. A PS adquirida reflete uma resposta fisiológica da EPO à hipóxia tecidual (p.ex.: cardiopatia cianótica, enfisema pulmonar, etc.) ou produção ectópica de EPO em tecidos neoplásicos (p.ex.: tumores renais, hemangioblastoma cerebelar, etc.).

TABELA - CRITÉRIOS DIAGNÓSTICOS PARA POLICITEMIA VERA*	
Crítérios	Características
A1	Massa eritrocitária 25% acima dos valores médios de referência
A2	Exclusão de causas de policitemia secundária
A3	Esplenomegalia palpável
A4	Positividade para marcadores clonais (anormalidades citogenéticas)
B1	Trombocitose $\geq 400.000/ \text{mm}^3$
B2	Leucocitose neutrofílica ($\geq 10.000/ \text{mm}^3$) na ausência de febre ou infecção
B3	Esplenomegalia evidenciada ao ultra-som ou por estudos com radioisótopos
B4	Baixos níveis séricos de EPO

*O diagnóstico é estabelecido pelas seguintes combinações:

- A1 + A2 + A3, ou
- A4/A1 + A2 + 02 itens da categoria B.

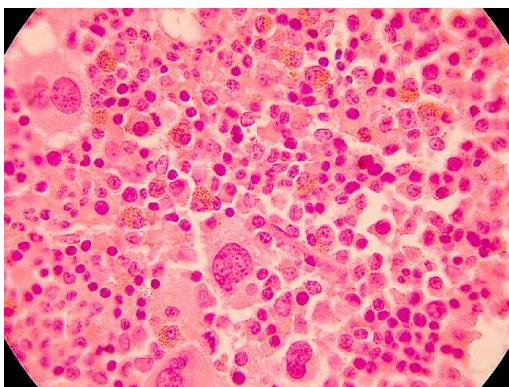


FIGURA: POLICITEMIA VERA. H/E MO 100

Tratamento

O principal objetivo da abordagem terapêutica de pacientes com PV é evitar complicações trombóticas relacionadas ao aumento da massa eritrocitária. Esta medida em geral requer redução dos níveis de hemoglobina para 14 g/dL ou menos (em homens) e 12 g/dL ou menos (em mulheres). Isto pode ser feito utilizando flebotomia, fósforo radioisotópico (P^{32}), agentes alquilantes, hidroxiuréia e interferon alfa (IFN-alfa). Devido ao risco de leucemia a longo prazo, o P^{32} não tem sido mais empregado.

Flebotomia

A flebotomia, isoladamente, é capaz de reduzir rapidamente a massa eritrocitária até os valores desejados, resolvendo a hiperviscosidade. Este é o tratamento inicial para a maioria dos pacientes com PV.

No adulto médio, recomenda-se remover cerca de 450-500 ml de sangue a cada 2-4 dias. Flebotomias subseqüentes podem manter os níveis eritrocitários em patamares aceitáveis e, eventualmente, induzir um estado de deficiência de ferro, que limita a eritropoese (neste ponto, a flebotomia pode ser realizada em intervalos de 2-3 meses).

A flebotomia possui a vantagem de ser relativamente barata, prontamente disponível e rapidamente eficaz com respeito à normalização dos níveis de hemoglobina e à viscosidade sangüínea. É a abordagem de escolha para pacientes com menos de 50 anos de idade, sem antecedentes trombóticos ou trombocitose severa (plaquetometria $> 1,000,000/mm^3$). Entretanto, ela não controla a leucocitose ou a trombocitose e pode associar-se a um maior risco de complicações trombóticas em pacientes mais velhos.

Agentes Alquilantes

Agentes alquilantes, tais como busulfan e clorambucil, podem ser utilizados como agentes mielossupressores na PV. Eles produzem uma depressão duradoura da atividade medular, mas existe o risco de supressão severa persistente, mesmo após interrupção do tratamento. Além disso, a possibilidade de transformação leucêmica é preocupante especialmente após o uso de clorambucil.

Hidroxiuréia

A hidroxiuréia é um agente mielossupressor não-alquilante bastante eficaz no controle dos níveis de eritrócitos, leucócitos e plaquetas. Atualmente, é o quimioterápico mais amplamente utilizado na PV. Uma vez que os efeitos supressores são de curta duração, o tratamento deve ser contínuo.

Cerca de 20% dos pacientes não toleram o tratamento com hidroxiuréia devido aos efeitos colaterais, incluindo supressão da medula óssea, sintomas gastrintestinais (náuseas, vômitos, constipação, diarreia), reações cutâneas, distúrbios neurológicos (cefaléia, vertigem, alucinações, convulsões) e comprometimento da função renal.

IFN-alfa

O IFN-alfa recombinante é empregado na PV em doses de 2×10^6 U/semana a 70×10^6 U/semana (dose média de 10×10^6 U/semana). Doses de manutenção menores podem ser utilizadas para manter o paciente em remissão por longos períodos (>5 anos).

Infelizmente, o tratamento com IFN-alfa é extraordinariamente caro e associado a diversos efeitos adversos. Cerca de 25% dos pacientes experimenta sintomas tipo-gripe, incluindo mialgias e febre, e terminam por abandonar o tratamento. Por isso, o IFN-alfa não é considerado uma droga de primeira linha para todos os pacientes. Contudo, devido às suas propriedades não-leucêmicas e não-teratogênicas, o IFN-alfa pode ser útil em pacientes jovens, especialmente mulheres em idade fértil.

Tratamento das complicações

Tromboses. O risco tromboembólico não é reduzido pelo uso profilático de agentes antiplaquetários (e.g., aspirina, dipiridamol), e estes agentes aumentam o risco de hemorragias. Doentes ocasionais com episódios de isquemia cerebral transitória podem beneficiar do uso destes agentes, transitoriamente, até que a PV esteja controlada.

Na doença controlada, estes agentes não estão indicados. Complicações tromboembólicas estabelecidas (e.g., trombose cerebral, enfarte do miocárdio, tromboses venosas profundas) devem ser tratadas da forma clássica, se necessário com o uso prolongado ou crônico de anticoagulantes (heparina, warfarin).

Hemorragias. Devem ser tratadas com transfusões sanguíneas e correção de eventuais defeitos da coagulação. As transfusões de plaquetas podem-se justificar, mesmo com uma contagem de plaquetas normal ou aumentada, visto que as plaquetas destes doentes são funcionalmente anormais e não são bons agentes hemostáticos.

Leucemias agudas. É a complicação mais recente de PV. Estas leucemias secundárias, associadas a complexas anormalidades cromossômicas, respondem mal à terapêutica antileucêmica específica e têm um mau prognóstico. Doentes jovens, com um bom estado geral, são candidatos a uma terapêutica agressiva de quimioterapia de indução, mas doentes idosos, debilitados, toleram mal este tipo de tratamento e devem ser tratados apenas com terapêuticas paliativas ou de suporte.

Fase tardia de mielofibrose. Nesta fase avançada, a medula óssea desenvolve fibrose progressiva e torna-se hipocelular e deficitária na produção de células do sangue, levando a uma redução de glóbulos vermelhos (anemia), glóbulos brancos (leucopenia), e plaquetas (trombocitopenia).

Estes doentes sofrem das complicações cardiovasculares das anemias graves, do excesso de infecções devido ao déficit de leucócitos e de hemorragias graves secundárias ao déficit de plaquetas. A terapêutica consiste em transfusões de glóbulos vermelhos e plaquetas, e tratamento agressivo das infecções. A anemia pode responder transitoriamente aos androgênios (e.g., danazol). Na presença de esplenomegalia (baço aumentado) maciça, a remoção do baço (esplenectomia) está indicada e pode melhorar as citopenias. Drogas mielossupressoras podem ser tentadas, mas a adicional mielosupressão que originam não é bem tolerada pelos doentes. Se os doentes sobrevivem o bastante para receber mais de 100 transfusões de glóbulos vermelhos, podem desenvolver um estado de excesso de ferro (hemocromatose secundária) que necessita de tratamento com um agente quelante específico do ferro, a desferrioxamina.

Deficiência de ferro. Na fase inicial "pletórica" da doença, o uso repetido de flebotomias origina um estado de carência de ferro que aumenta a viscosidade do sangue e contribui para o risco de trombozes. Uma marcada deficiência de ferro não deve ser tolerada, e estes doentes devem ser seguidos com periódicos estudos da cinética do ferro (e.g., determinação do ferro sérico e ferritina), e a deficiência de ferro deve ser corrigida com a administração cuidadosa de suplementos de ferro oral (e.g., tabletes de sulfato ferroso).

Seguimento

A vasta maioria dos pacientes com PV pode ser tratada ambulatorialmente. Apenas alguns raros casos necessitam hospitalização. Quando internados, é importante manter um bom estado de hidratação e estimular a deambulação para evitar complicações trombóticas.

Obviamente, o seguimento terapêutico extra-hospitalar depende do estado geral do paciente. A fase pletórica é tratada com sintomáticos e reduzindo-se o risco de hemorragia ou trombose, empregando-se flebotomia, quimioterapia citotóxica ou IFN-alfa.

No decorrer da doença, a falência medular secundária à mielofibrose pode se tornar a principal manifestação da doença. Neste ponto, recomenda-se suspender as flebotomias e/ou quimioterapia e iniciar hemotransfusões periódicas, de acordo com a necessidade.

Conclusão

A Policitemia Vera (PV) caracteriza-se pela produção excessiva e descontrolada de eritrócitos, granulócitos e plaquetas morfológicamente normais na ausência de qualquer estímulo externo. As manifestações clínicas iniciais refletem o aumento da massa de eritrócitos, aumento da volemia, da viscosidade sangüínea e hipermetabolismo. As alterações laboratoriais incluem aumento dos níveis de hemoglobina / hematócrito, leucocitose e trombocitose. Os níveis sérios de eritropoetina costumam estar dentro dos limites da normalidade. Uma vez firmado o diagnóstico, o objetivo do tratamento é evitar complicações trombóticas empregando flebotomia, agentes alquilantes, hidroxiuréia e interferon alfa. A maioria dos pacientes pode ser tratada ambulatorialmente. No decorrer da doença, a falência medular secundária à mielofibrose pode se tornar a principal manifestação da doença.

Em recentes estudos do Grupo de Estudos da Policitemia Vera, a sobrevivência média dos doentes tratados apenas com flebotomias é de 13.9 anos, enquanto que a sobrevivência dos doentes tratados com clorambucil é bastante inferior (8.9 anos), devido à alta taxa de desenvolvimento de leucemias agudas. As grandes causas de morte em doentes com PV incluem fenômenos tromboembólicos (31%), leucemias agudas (19%), outras neoplasias malignas (15%), hemorragias (5%), e as complicações da mielofibrose (5%) que, juntas, são responsáveis por 75% da mortalidade na PV.

Bibliografia

ANGULO IL; PAPA FV & CARDOSO FG. *Sangria terapêutica*. Medicina, Ribeirão Preto, 32: 290-293, jul./set. 1999.

INSTITUTO FLEURY. *Policitemia Vera*. Manual Fleury de Diagnóstico em Hematologia. Disponível em: <http://www.fleury.com.br/InstitutoFleury/Instituto.aspx>. Acessado em 15/6/2007.

LORENZI. Terezinha F. et. al. *Manual de Hematologia propedêutica e clínica*. Rio de Janeiro: Medsi, 2003. 3ª ed.

MERCK, SHARP & DOHME. *Seção 14 - Distúrbios do Sangue Capítulo 160 - Distúrbios Mieloproliferativos*. Disponível em <http://www.msd-brazil.com/msdbrazil/corporate/index.html>. Acessado em 15/6/2007.

ZAGO. Marco Antônio. et. al. *Hematologia – fundamentos e práticas*. São Paulo: Atheneu, 2001.