

Abordagem Clínica e Diagnóstica das Neoplasias Mieloproliferativas

Mônica de Moraes

As neoplasias mieloproliferativas (MPNs) são doenças clonais de células-tronco hematopoética, na qual sua característica é a fibrose medular ou transformação leucêmica. Podemos citar algumas, como a policitemia vera (PV), a mielofibrose idiopática crônica (MF), e a trombocitopenia essencial (TE). No presente artigo serão destacados os aspectos clínicos e fisiopatológicos das doenças que caracterizam as MPNs.

Palavras-chave: Neoplasias mieloproliferativas, policitemia vera, mielofibrose idiopática crônica, trombocitopenia essencial, fibrose medular

Introdução

Em 1951, William Dameshed descreveu as neoplasias mieloproliferativas (MPNs) através da observação das características clínicas similares das doenças policitemia vera (PV), trombocitopenia essencial (TE), mielofibrose idiopática (MF) e a leucemia mielóide crônica (LMC). [1]

Os sintomas podem ser caracterizados pela perda de peso, fadiga, fraqueza, prurido, dor abdominal e ossos, esplenomegalia e anemia. [2]

Algumas manifestações clínicas são comuns, como hiperplasticidade da medula óssea, hematopoese extracelular, ocasionando, mielofibrose, hemorragia e trombose. [1,3]

As MPNs têm sua origem através da proliferação clonal de um progenitor hematopoético pluripotente, levando a expansão de uma ou mais linhagens da hematopoese. [1,5]

A conexão entre as MPNs se dá pela mutação somática recorrente no gene JAK2, na pseudoquinase (JH2), comum na maioria dos pacientes com MPNs. [2]

Policitemia Vera (PV)

É uma doença neoplásica clonal, na qual se caracteriza pelo aumento do volume total da massa eritrocitária. A causa mais comum de morte é a

trombose, na fase tardia da doença, havendo risco fibrose medular e transformação leucêmica. [4]

Fisiopatologia

A mutação adquirida JAK2 V617F, onde ocorre a troca de guanina por timidina, que resulta na substituição de valina para fenilalanina, no códon 617 do gene JAK2 permitiu compreender a patogênese dessas doenças. Esta mutação resulta na ativação constitutiva de tirosinoquinase e, mesmo que ainda o tal mecanismo não seja completamente compreendido, resulta na proliferação e diferenciação medular mielóide. [4]

Diagnóstico

Hemograma: aumento do número de hemácias e aumento do Hb e Ht; leucocitose com desvio até mielócitos; basofilia, eosinofilia e monocitose também podem ser observadas. As plaquetas também podem estar aumentada, geralmente entre 500.000 e 1.000.000/uL.

Mielograma e biópsia de medula óssea: geralmente observa-se hiperplasia com hiperplasia de todos os elementos. Observam-se também atipias de megacariócitos, com variação de tamanho e predominando elementos grandes com núcleos hiperlobulados. Pode haver discreto aumento de fibras reticulínicas, mas fibrose só ocorre em casos que evoluem para fase de esgotamento.

Cariótipo: alterações cromossômicas em cerca de 10% a 30% dos casos, e as mais comuns são: +8, +9 del(20q), ganho de material no 1q, del(1q) e del(13q).

Pesquisa da mutação JAK2 V617F: pesquisa de mutação V617F e JAK2 éxon 12 por meio de PCR alelo específico e seqüenciamento para detecção de outras mutações. [4]

Trombocitopenia Essencial (TE)

Essa doença é caracterizada pelo aumento no número de plaquetas e hiperplasia megacariocítica, embora outras partes medulares também sejam afetadas. [4] É caracterizada por trombocitose, com tendência a desenvolver complicações vasculares, como a trombose, hemorragia e distúrbios intravasculares. [6]

Fisiopatologia

Estudos clonais demonstraram que cerca de 55% das TE são policlonais (6 de 10 monoclonais e 2 de 13 policlonais apresentaram trombose, $p < 0,05$). A mutação adquirida de ponto somática, JAK2V617F está presente em casos de TE primária, mas jamais observada em casos de doença secundária. [4]

Diagnóstico

Hemograma: aumento do número de plaquetas, >450.000/uL.

Biópsia de medula óssea: proliferação principalmente da linhagem megacariocítica com megacariócitos maduros aumentados tanto em número quanto no tamanho. Ausência de aumento significativo ou desvio à esquerda granulopoese neutrofílica ou eritropoese.

Cariótipo: síndrome mielodisplásica [ausência de del(5q), t(3;3)(q21;q26), inv(3)(q21;q26)]. Presença da mutação JAK V617F.

Mielofibrose Idiopática

É uma doença clonal que se origina da transformação de células hematopoéticas pluripotentes, que acompanha alterações do estroma medular, com fibrose, osteosclerose e angiogênese. A MF tem duas fases, sendo a primeira quando a medula óssea hiper celular evolui até a substituição do tecido hematopoético por tecido fibrótico. As causas de óbito são transformação leucêmica, infecções, sangramentos, trombose, falência cardíaca, hepática ou respiratória e até o aparecimento de outras neoplasias. [4]

Um quarto dos pacientes é assintomático, sendo que os demais apresentam sintomas como os da anemia, esplenomegalia, estado hipermetabólico, eritropoese extramedular, sangramentos, alterações ósseas, entre outras.

Fisiopatologia

Na MF ocorre fibrose devido a proliferação clonal de células hematopoéticas, levando a uma hiperplasia dos megacariócitos e monócitos, que vão liberar fatores de crescimento fibrogênico.

A mutação JAK2 V617F de forma heterozigota está presente em 13% dos casos, que se associa a anomalias cromossômicas desfavoráveis, podendo ter função na biogênese da doença. Foram observadas mutação no domínio transmembranar do receptor de trombopoetina (cMPL) em 9% dos pacientes JAK2 V617F negativos (MPLW515L ou MPLW515K), mas também em positivos. [4]

Diagnóstico

O atual diagnóstico é baseado por critérios segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), que analisam aspectos histológicos, morfológicos, variáveis clínicas e citogenética molecular.

A chave para o diagnóstico é a histopatologia, que demonstra atipia de megacariócitos, ocorrendo proliferação mesmo na ausência de fibrose. Também auxilia no diagnóstico diferencial de distúrbios de MPNs não clássicas. [7]

Hemograma: são observados poiquilocitose, dacriócitos e eritroblastos, podendo apresentar desvio para formas mais jovens de leucócitos.

Mielograma e biópsia de medula óssea: na fase pré-fibrótica apresenta hiperplasia dos setores mieloides. Na fase fibrótica, o aspirado é seco. Os megacárcitos são anormais e atípicos. Na fase fibrótica há fibrose reticulínica ou colagênica. Osteoesclerose pode estar presente.

Cariótipo: com del(13q), del(20q), trissomia parcial 1q, além de +8 e +9. Pesquisa da mutação JAK2 V617F.

Tratamento

O tratamento tradicional consiste em medidas paliativas que carregam risco de toxicidade, baseando-se na presença e na gravidade dos sintomas, visando algumas características como idade, dosagem de hemoglobina, contagem de leucócitos, blastos circulantes e presença de sintomas.

Pacientes com baixo risco mantêm relativamente um bom prognóstico, sendo que o tratamento nem sempre é recomendado para pacientes com elevado risco, muitas vezes dependendo da presença e gravidade dos sintomas.

Transplante Alogênico de Células-tronco

É uma terapia potencialmente curativa, mas o processo pode ser mal tolerado em pacientes idosos e está relacionado com o grau de morbidade e mortalidade, limitando a sua aplicação em pacientes típicos. [8]

O transplante é apenas aplicado em pacientes com médio e alto grau de risco. Resultados positivos foram relatados em pacientes idosos, enquanto o transplante alogênico continua sendo um tratamento potencialmente curativo para pacientes que suportam o procedimento e sua toxicidade.

Devido ao alto risco de mortalidade em pacientes idosos relacionada com o tratamento, a maioria que possui risco médio e alto são tratados medicamente com o objetivo de palição. [8]

Opções de Gerenciamento

A hidroxiuréia, no qual inibe o ribonucleotídeo redutase, e é um ciclo celular específico de empobrecimento de nucleotídeos agente na fase S, é uma das terapias mais utilizadas em pacientes sensivelmente sintomáticos. Embora geralmente a hidroxiuréia seja bem tolerada, a melhoria nos sintomas é temporária, e exarcebação de citopenias freqüentemente limita o tratamento. [8]

Propriedades antiangiogênicas e imunomoduladoras da talidomida e lenalidomida tornam-se terapias potencialmente eficazes para a doença. No entanto, sua alta incidência de neuropatias limita sua utilização.

O interferon alfa (IFN- α) aumenta a expressão de antígenos associados a tumores e antígenos principais do complexo de histocompatibilidade, aumento a atividade das células T, macrófagos, e células natural killers (NK). [8]

Agentes de hipometilação, como azacitidina e decitabina forma estudadas nas MPNs, mas desempenham um papel limitado no tratamento.

Outros medicamentos paliativos que oferecem benefícios aos pacientes com a doença incluem os agentes alquilantes orais, corticosteróides e esteróides androgênicos. Os agentes alquilantes orais foram mostrados para melhoria na esplenomegalia, entre outros sintomas da doença, podendo também exacerbar citopenias. Os corticosteróides podem ser temporariamente efetivos, sendo normalmente utilizados em combinação com outras terapias.

A esplenectomia também é uma medida paliativa usada em pacientes com MPNs, melhorando os sintomas da esplenomegalia, não tendo efeito claro sobre a sobrevivência ou curso da doença.

Outro tratamento utilizado é a radioterapia esplênica, podendo ser utilizado conforme a hematopoese extracelular, que demonstrou considerável sensibilidade.

Em geral, os tratamentos tradicionais são inadequados e limitados para a morbidade e mortalidade da doença, sendo necessárias novas estratégias terapêuticas.

Mutação no Gene JAK2

A descoberta do gene Janus quinase 2 (JAK2) e da mutação de ganho de função JAK2V617F tem conduzido a melhorias significativas, como no desenvolvimento de um fármaco, o ruxolitinib, um inibidor da JAK2. As proteínas da família JAK desempenham um papel fundamental na proliferação celular e diferenciação. [8]

Conclusão

Os tratamentos tradicionais são parcialmente paliativos e insuficientes para diminuir a morbidade e mortalidade da doença. Os inibidores da JAK2 podem fornecer redução significativa dos sintomas, como a esplenomegalia, além de melhoria nos parâmetros hematológicos. Medicamentos que oferecem estratégias a um tratamento alternativo estão em ensaios clínicos, e no futuro, sua interação será necessária para o aumento da resposta à doença. É necessário o aumento da investigação de mecanismos de resistência se sensibilidade à doença, podendo ajudar nos melhores tratamentos e seleção dos pacientes.

Referências

[1] Monte-Mór BCR, Costa FF. A Mutação JAK2 V617F e as Síndromes Mielodisplásicas. Rev. Bras. Hematol. e Hemoter. 2008;30(3):241-248.

[2] Malhotra H. Janus Activated Kinase inhibition in Myelofibrosis. Indian J Cancer 2012;49:260-5.

- [3] Keohane C, Radia DH, Harrison CN. Treatment and management of myelofibrosis in the era of JAK inhibitors. *Biologics: Targets and Therapy* 2013;7
- [4] Chauffaille MLLF. Neoplasias mieloproliferativas: revisão dos critérios diagnósticos e dos aspectos clínicos. *Rev. Bras. Hematol. Hemoter.* 2010;32(4):308-316
- [5] Koopmans SM, van Marion AMW, Schouten HC. Myeloproliferative neoplasia: a review of clinical criteria and treatment. *The Journal of Medicina.* 2012
- [6] Cervantes F. Management of Essential Thrombocythemia. *American Society of Hematology.* 2012
- [7] Vannucchi AM. Management of Myelofibrosis. *American Society of Hematology.* 2011
- [8] Mesa RA, The evolving treatment paradigm in myelofibrosis. *Leukemia & Lymphoma,* 2013; 54(2): 242–251