

# NEOPLASIAS MIELOPROLIFERATIVAS: ANÁLISE DOS CRITÉRIOS DE DIAGNÓSTICO

Ludmilla Bragança de Castro<sup>1</sup>

Gabriela Modenesi Sirtoli<sup>2</sup>

## RESUMO

O diagnóstico das Neoplasias Mieloproliferativas (NMPs), sendo elas, Mielofibrose, Policitemia Vera e Trombocitemia Essencial, ocorre através de diversos critérios importantes definidos pela Organização Mundial da Saúde (OMS). Considera-se limiares de hemoglobina acima de 10g/dL, trombocitopenia com plaquetas maiores que  $100 \times 10^9/L$ , leucocitose com leucócitos acima de  $25 \times 10^9/L$  e proliferação megacariocítica para o diagnóstico de Mielofibrose. Em quadros de Policitemia Vera encontram-se como parâmetros níveis de hemoglobina em 16,5 g/dL para homens e 16,0 g/dL para mulheres, hematócrito em 49% para homens e 48% para mulheres, eritrocitose, massa eritrocitária aumentada e hiper celularidade na medula óssea. Na Trombocitemia Essencial os achados como trombocitose com plaquetas acima de  $450 \times 10^9/L$  e medula óssea com crescimento de megacariócitos. Além da presença em alguns casos da mutação do gene JAK2. Anteriormente, era utilizada a atualização do ano de 2008, porém em 2016 a OMS estabeleceu novos parâmetros atualizados de forma a promover uma análise mais crítica. Isso se dá devido às descobertas encontradas durante anos de estudo que surgiram com o passar do tempo, as evoluções tecnológicas e científicas, que possibilitaram encontrar inovações quanto a mutação do gene *JAK2* presente nas três patologias, além do acompanhamento de pacientes que obtiveram piora, devido ao diagnóstico tardio. Foram utilizados artigos científicos retirados da base de dados PubMed, Scielo e Associações Brasileiras e como fonte científica principal a OMS. A realização deste trabalho foi de suma importância pois possibilita a literatura uma melhor visualização e conclusão dos diagnósticos de NMPs.

**Palavras-chave:** Neoplasias. Mieloproliferativas. Diagnóstico.

## ABSTRACT

The diagnosis of Myeloproliferative Neoplasms (MNP), such as, Myelofibrosis, Polycythemia Vera and Essential Thrombocythemia, occurs through multiple important criteria selected by World Health Organization (WHO). It is considered hemoglobin thresholds above 10g/dL, thrombocytopenia with platelets larger than  $100 \times 10^9/L$ , leukocytosis with leukocytes above  $25 \times 10^9/L$  and megakaryocytic proliferation for the diagnosis of Myelofibrosis. In cases of Polycythemia Vera it is found as parameters hemoglobin levels in 16,5 g/dL for men and 16,0 g/dL for women, hematocrit in 49%

---

<sup>1</sup> Graduanda do Curso de Biomedicina do Unisaes – Centro Universitário Salesiano. E-mail: ludmilla\_1998@hotmail.com.

<sup>2</sup> Farmacêutica Bioquímica pela Universidade Federal do Espírito Santo (UFES), Doutora em Ciências Biológicas (Fisiologia) pela Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ), atuando na docência em Fisiologia e Farmacologia. E-mail: gsirtoli@salesiano.br.

for men and 48% for women, erythrocytosis, increased erythrocyte mass and hypercellularity in the bone marrow. In Essential Thrombocythemia it was found thrombocytosis with platelets above  $450 \times 10^9/L$  and bone marrow with growth of megakaryocytes. Beyond the presence in some cases of the gene mutation *JAK2*.

Previously, it was used the last update of the year 2008, however in 2016 the WHO established new updated parameters in order to promote a more critical analysis. That happens due to the discoveries found during years of studies that emerged with the course of time, technological and scientific developments, which enable to find innovations regarding the mutation of the *JAK2* gene present in three pathologies, besides the follow-up of patients who have worsened, as a result of the late diagnosis. The MNPs share similarities among each other, but also differences, and the present work aims to understand these particularities, correlate them to the criteria and promote more effective resolutions. Scientific articles taken from the PubMed, Scielo and Brazilian Associations database were used and the WHO as the main scientific source. The accomplishment of this work was of major importance, so that allows the literature a better view and completion of the diagnosis of MNPs.

**Keywords:** Neoplasms. Myeloproliferative. Diagnosis.

## 1. INTRODUÇÃO

As neoplasias mieloproliferativas (NMP) são doenças hematopoiéticas clonais que quando estão em progressão lenta e de longa duração, conhecida como fase crônica, acarretam uma elevada produção de células hematopoiéticas. As principais NMPs são a Mielofibrose, a Policitemia Vera e a Trombocitemia Essencial. A Mielofibrose (MF) é uma patologia clonal que se desenvolve a partir de uma transformação neoplásica de células hematopoiéticas pluripotentes (células-tronco) ligadas a modificações reacionais fortes do estroma medular como fibrose colagênica, osteosclerose e angiogênese (CHAUFFAILLE M, 2010).

A Policitemia Vera (PV) é também uma doença dentro das neoplasias mieloproliferativas e se apresenta como hiperplasia das células hematopoiéticas o que leva a uma superprodução de eritrócitos, leucócitos e plaquetas, porém é considerada uma doença rara pela sua baixa incidência (MORETTI, M, et al, 2008). A Trombocitemia Essencial (TE) é uma doença crônica onde o seu diagnóstico é baseado nos critérios da OMS de 2016 e indicam níveis plaquetários maiores ou iguais a  $450 \times 10^9/L$ , multiplicação de megacariócitos na medula óssea, aglomerados soltos, apresentar mutação genética do gene *JAK2* e não indicar critérios de outras neoplasias mieloproliferativas (BARG, A, et al, 2020).

Estudos sobre essas patologias indicaram mutações genéticas em uma proteína conhecida como *JAK2*, que faz parte da família das *Janus quinases*, uma enzima responsável pela fosforilação que acarreta uma ação de várias citocinas que ativam vias de sinalização intracelular. A identificação dessas mutações direciona um melhor diagnóstico e possíveis tratamentos em pacientes que apresentam alguma das doenças presentes no grupo de NMP e, com isso, foram elaborados inibidores de *JAK* (MONTE-MÓR, COSTA, 2008, NANGALIA J, GREEN A, 2017).

O gene *JAK2*, portanto, quando sofre mutação, se apresenta como um marcador molecular necessário no diagnóstico de NMP. Em 2008 a Organização Mundial da Saúde (OMS) definiu essa mutação como o maior e melhor critério no diagnóstico dessas doenças. Tal mutação é caracterizada por uma troca de uma guanina por uma

termina no nucleotídeo 1849 do DNA no éxon 14 do gene, o que ocasiona o surgimento de uma proteína citoplasmática essencialmente ativa, que leva a ativação de moléculas e vias de sinalização, diretamente ligados a proliferação de geradores hematopoiéticos (TAVARES, R, et al, 2018).

Foi possível compreender como são os critérios utilizados para o descobrimento das NMPs, como individualizar a análise de acordo com cada doença e diferenciar cada uma. O objetivo geral deste trabalho é analisar os critérios clínicos e laboratoriais que norteiam o diagnóstico de NMP, a fim de compreender melhor essas patologias e suas características, e os objetivos específicos são entender os critérios clínicos que levam ao diagnóstico das NMPs; identificar as alterações laboratoriais encontradas em cada neoplasia; relacionar como os achados estão relacionados ao aparecimento das neoplasias.

## **2. REFERENCIAL TEÓRICO**

### **2.1 MIELOFIBROSE**

Quanto à fisiopatologia da doença, o quadro de MF é causado por uma proliferação de células hematopoiéticas que ocasiona uma hiperplasia de megacariócitos e monócitos através de liberação de fator de crescimento fibrogênico. Em uma pesquisa realizada por Hoffman, a mutação do gene JAK2 foi detectada em aproximadamente 50% dos casos nos quais apresentaram leucometria, contagem global dos leucócitos, aumentada e neutrofilia em relação aos JAK2 negativos. Em 13% dos casos, o gene foi identificado de maneira homozigota com associação a anomalias cromossômicas contrárias que podem estar correlacionadas com a biogênese da doença. Contudo, ainda é impreciso afirmar que as mutações neste gene são a causa principal do aparecimento de MF, porém pode-se considerar que isso ocorra devido ao acúmulo de múltiplas lesões genéticas e eventos epigenéticos (CHAUFFAILLE, 2010).

A Mielofibrose (MF) caracteriza-se como uma doença clonal a partir de uma transformação neoplásica de células hematopoiéticas pluripotentes, conhecidas como células-tronco, juntamente com modificações reacionais fortes do estroma medular (células, vasos, nervos e fibras conjuntivas que se abrigam aos precursores hematopoiéticos), com fibrose colagênica, angiogênese e osteosclerose. O diagnóstico de MF se dá através de achados clínicos como esplenomegalia, achado fortuito (achados sem previsão), além de sintomas secundários relacionados a um quadro de anemia como cansaço, dispneia, palpitação e fraqueza, perda de peso, febre, sudorese, eritropoiese extramedular, alterações ósseas, hipertensão, sangramentos e irregularidades imunológicas (CHAUFFAILLE, 2010).

Ademais, a MF acontece em dois momentos, sendo eles a fase pré-fibrótica e a fase fibrótica. Ela se desenvolve através da medula óssea hiper celular, em seu início, até praticamente a substituição do tecido hematopoiético por fibras reticulínicas, em seu momento final. As mortalidades acarretadas pela MF vão de infecções, sangramentos, leucemia, trombose até falência cardíaca, respiratória e hepática e surgimento de outra neoplasia (CHAUFFAILLE, 2010).

### **2.2 POLICITEMIA VERA**

A Policitemia Vera (PV) é uma doença dentro das neoplasias mieloproliferativas caracterizada como hiperplasia das células hematopoiéticas, e desse modo acarreta

uma produção elevada de eritrócitos, plaquetas e leucócitos e a sua incidência é de 2,3/100.000 pessoas por ano, sendo assim, uma doença rara. A predominância da patologia se dá em pacientes com faixa etária média de 60 anos e com maior incidência no sexo masculino. É importante lembrar que essa é uma média, porém a doença pode se apresentar em qualquer idade. Dentre os eventos clínicos que auxiliam na descoberta da doença, a eritrocitose, aumento da produção de glóbulos vermelhos, se apresenta como a mais importante, além de eventos hemorrágicos e trombóticos. Em casos de trombose o mecanismo existente nesses casos vai além do hematócrito e plaquetas elevadas, são considerados também redução de anticoagulantes endógenos e interações entre leucócitos, procedentes celulares e plaquetas (MORETTI, et al, 2008).

As manifestações clínicas da PV são distintas e não específicas como queimações distais, cefaleia, fraqueza, tontura e alterações gastrointestinais. Para o diagnóstico de PV são analisados os níveis aumentados de hematócrito (maior que 52% em brancos e maior que 47% em mulheres e negros) e hemoglobina (maior que 18 g/dL em brancos e maior que 16 g/dL). Pacientes com esplenomegalia com ou sem trombocitose e pacientes com trombose de veia porta também podem entrar como suspeita de PV (MORETTI, et al, 2008).

### 2.3 TROMBOCITEMIA ESSENCIAL

Trombocitemia essencial (TE) é uma neoplasia mieloproliferativa crônica diagnosticada de acordo com os critérios atualizados de 2016 da OMS. O diagnóstico de TE acontece através da análise dos critérios principais, sendo eles: níveis plaquetários maior ou iguais a  $450 \times 10^9/L$ , não atender aos outros critérios de outras neoplasias mieloproliferativas, multiplicação de megacariócitos na medula óssea, aglomerados soltos e mutação genética do gene JAK2 (BARG, et al, 2019).

Os casos de TE são de 1 a 2/100.000 ao ano e a média de idade dos pacientes é de 60 anos. Parte dos casos clínicos de TE se apresentam assintomáticos e entre 25% a 48% indicam quadro de esplenomegalia, além de síncope, dificuldades visuais, cefaleia, dor torácica persistente e atípica e eritromegalia, que consiste em queimação de mãos ou pés (ROCHA, 2022).

Quanto a mortalidade dos pacientes com a patologia, eventos trombóticos, dificuldades vasculares e sangramentos podem acarretar óbito. Quanto a fisiopatologia da doença, aproximadamente 55% dos casos de TE são policlonais, sendo de 6 a 10 monoclonais e de 2 a 13 policlonais, isto é, os casos policlonais se dão através de um processo infeccioso ou inflamatório em que o organismo se encontra, já nos casos monoclonais indica uma relação com o câncer, porém isso não indica que é uma neoplasia maligna (ROCHA, 2022).

A correlação entre trombocitose e trombopoetina (hormônio glicoprotéico produzido pelo fígado e rins que regula a produção de plaquetas pela medula óssea) ainda é inserta e desse modo, os progenitores de megacariócitos possam apresentar uma hipersensibilidade à trombopoetina (CHAUFFAILLE, 2010).

### 2.4 JAK2

O gene tirosina-quinase Janus kinase 2 (JAK2), sofre uma mutação onde se apresenta como um marcador molecular de extrema importância para o diagnóstico de NMP e com isso, foi considerado pela OMS, em 2008, como o maior critério no diagnóstico

dessas doenças. A JAK2 é uma proteína responsável pela fosforilação, que consiste em um processo bioquímico onde ocorre a adição de um fosfato a um composto orgânico que participa do mecanismo de regulação das proteínas, e com isso acarreta uma ação de várias citocinas que ativam as vias de sinalização intracelular (MONTE-MÓR, COSTA, 2008).

Essa mutação é determinada pela troca de uma guanina por uma timina no nucleotídeo 1849 do DNA no éxon 14 do gene, e conseqüentemente permite o surgimento de uma proteína citoplasmática que viabiliza a ativação de diversas moléculas e vias de sinalização, como exemplos: JAK/STAT que consiste em uma cadeia de interações de proteínas em determinada célula e participa da imunidade, divisão celular, formação de tumores e morte celular; PI3K/AKT relacionado com a quiescência celular (a não divisão das células), proliferação de tumores e câncer; e RAS/MAPK que participa da regulação do ciclo celular, crescimento, diferenciação e senescência celular (a não divisão celular) (TAVARES, et al, 2018).

O descobrimento de mutações genéticas em JAK2, possibilitou melhores diagnósticos e tratamentos para os pacientes que sofrem com alguma NMP de modo que foram desenvolvidos inibidores de JAK (NANGALIA, GREEN, 2017). A mutação do gene JAK2 é compreendida como sendo a mais comum dentro das NMPs e a quinta lesão mais comum em casos de hematopoiese clonal (HC). A HC é caracterizada como um aumento de clones de células-tronco sanguíneas que são responsáveis pelo transporte de mutações somáticas vindas de genes malignos mieloides e estudos sobre a HC indicaram relações com eventos trombóticos arteriais e quando desmembrado por genes mutados, a JAK2 HC foi conectada ao maior risco de eventos arteriais (MOLITERNO, KAIZER, 2020).

A presença do gene JAK2 HC nas NMPs e os eventos de trombooses venosas e arteriais se deve ao possível tabagismo, estado inflamatório crônico e idade avançada do paciente. De modo que um quadro de inflamação pode causar uma piora em pacientes com trombose devido ao aumento de glóbulos brancos e plaquetas, que participam da ativação de fatores de coagulação, além da ativação de vias de sinalização que possibilitam o descobrimento de hipoxia. Portanto, esse gene está diretamente ligado a quadros de inflamação e por isso, uma condição inflamatória predispõe a obtenção e sinalização de JAK2 HC impulsionando vias inflamatórias (MOLITERNO, KAIZER, 2020).

Os estudos e pesquisas sobre as NMPs permitiu o descobrimento de um inibidor de JAK. O tratamento terapêutico para as NMPs pode ser realizado através do uso de Ruxolitinib, um medicamento utilizado para tratar essas patologias, de forma que inibe a via de sinalização do gene JAK2, promovendo a proliferação celular. Este medicamento é considerado superior a qualquer outra terapia medicamentosa convencional por promover a redução do baço, melhora a qualidade de vida do paciente com a diminuição dos sintomas e possibilita uma sobrevida maior (NANGALIA, GREEN, 2017).

O Ruxolitinib mostrou-se efetivo especialmente em pacientes que apresentam mielofibrose e esplenomegalia, ou outros sintomas relacionados a doença. Contudo, o tratamento mais eficaz e possivelmente curativo, ainda é o transplante de células-tronco mesmo com suas particularidades que dificultam o processo como alta mortalidade, outras comorbidades e limitações por idade. O Ruxolitinib e interferon- $\alpha$  são apontados como os redutores nas cargas alélicas de mutações de drivers

fenotípicos, porém, a resposta molecular ainda é questionável (NANGALIA, GREEN, 2017).

## 2.5 SINTOMAS DAS NMPs

### 2.5.1 Mielofibrose

Os aspectos clínicos que sugerem um quadro de Mielofibrose são variados e podem se apresentar como assintomáticos ou não. Em 25% dos casos os pacientes são assintomáticos e dessa forma o diagnóstico só é concluído com um achado fortuito ou através de esplenomegalia. Já em pacientes que apresentam sintomas da doença podem ser fraqueza, palpitação, dispneia e cansaço, advindos de uma possível anemia, desconforto no quadrante esquerdo do abdômen secundário a um quadro de esplenomegalia e perda de peso, febre e sudorese devido ao estado hipermetabólico, que consiste em um aumento da demanda de nutrientes, consumo de oxigênio e gasto energético (CHAUFFAILLE, 2010).

Além desses, também são encontrados achados como eritropoiese extramedular, caracterizado como um sistema compensatório com a formação de células sanguíneas consideradas normais fora da medula óssea e isto ocorre quando o organismo não consegue suprir as demandas corporais, ocorrem também alterações ósseas que causam dor nas articulações devido a osteosclerose, sangramentos e hemorragias no trato gastrointestinal e hipertensão portal causada por quadros de ascite, trombose e varizes e alterações imunológicas (MARCHIORI, 2008).

Quanto a progressão da doença e expectativa de vida, em pacientes com MF a sobrevida vai de 3 a 10 anos e as maiores causas dos óbitos pela patologia são infecção, quadros trombóticos, falência hepática, cardíaca e respiratória, o surgimento de outra neoplasia, além de possibilidade de sangramento, transformação leucêmica e hipertensão portal (CHAUFFAILLE, 2010).

### 2.5.2 Policitemia Vera

Esta neoplasia mieloproliferativa apresenta como sintomas principais o cansaço, tontura, cefaleia, sudorese e pletora, isto é, um aumento do volume sanguíneo no organismo. Casos em que os indivíduos apresentam coceira (prurido) é de aproximadamente 40% e isto é devido ao aumento de histamina e mastócitos na pele. Eventos como infarto do miocárdio, tromboembolismo pulmonar, trombose venosa e acidente vascular cerebral são algumas das complicações comuns que podem ocorrer com pacientes com PV e sua incidência é de 33% dos casos. Ademais, sangramentos, presente em 25% dos casos, e úlcera péptica também se aplicam como sintomas dessa neoplasia (CHAUFFAILLE, 2010).

Os casos de óbitos de pacientes com PV ocorrem em estado tardio da doença sem expectativa de melhora devido ao quadro clínico avançado e ainda há risco de desenvolvimento de fibrose medular ou caso clínico de também leucemia em fase aguda (CHAUFFAILLE, 2010).

### 2.5.3 Trombocitemia Essencial

Na Trombocitemia Essencial cerca de 50% dos casos podem se apresentar assintomáticos em primeiro momento, já em casos que já apresentam sintomas

característicos da doença estão distúrbios vasomotores como desorientação, problemas visuais, palpitações, dor torácica, cefaleia, parestesia distal, que consiste em dormência ou formigamento dos pés, mãos, orelhas, boca, pernas e braços, e eritromegalia que é a queimação de mãos e pés causados pelo calor ou rubor. Considera-se os motivos pelos quais esses sintomas têm maior aparecimento em quadros de TE pela interação entre endotélio e plaquetas de vasos pequenos com uma inflamação relacionada a oclusão trombótica transitória, e com isso resulta, principalmente, na eritromegalia (CHAUFFAILLE, 2010; SILVA, 2014).

Quanto as complicações advindas de casos de TE, os pacientes podem desenvolver quadros de trombose, hemorragia, metaplasia ou leucemia mieloide aguda, além de as maiores causas de óbitos pela doença serem acarretados por eventos trombóticos, sangramento e dificuldades vasculares (CHAUFFAILLE, 2010).

## 2.6 CRITÉRIOS DE DIAGNÓSTICO DE NMP

Em 2016 a OMS revisou os critérios de diagnóstico para tumores dos tecidos hematopoiéticos e linfóides. Anteriormente, eram utilizadas as recomendações da mesma instituição, porém do ano de 2008. Atualmente concentram-se os critérios em neoplasias mieloproliferativas, que possibilitou em estudos mais abrangentes e completos.

Entre as análises para melhora do diagnóstico das NMPs destacam-se o descobrimento de novos achados moleculares em relação à clonalidade das patologias; alteração dos níveis de limiar de hemoglobina e hematócrito; diferenciação de TE verdadeira de pré-MF através de avaliação precisa de características obtidas por biopsia da medula óssea com ausência de fibrose reticulínica; padronização de características morfológicas para melhorar a identificação dos subtipos de NMP, principalmente em casos de TE, MF e PV (BARBUI, et al, 2018).

## 2.7 TRATAMENTO DAS NMPs

Para o tratamento das NMPs o medicamento Ruxolitinib é o mais recomendado atualmente. O Ruxolitinib é uma terapia medicamentosa inibidora da via de sinalização do gene JAK2 que tem como função promover a proliferação celular, e dessa forma, deve ser considerado como um medicamento antiproliferativo. Esse remédio pode causar um quadro de citopenia, isto é, a diminuição dos níveis de células sanguíneas no corpo justamente devido ao seu efeito antiproliferativo, por consequência, atualmente o uso do Ruxolitinib para tratamento de NMPs depende do risco da doença em determinado paciente (ELIAÇIK, et al, 2015).

Entretanto, analisar somente os riscos que o uso do medicamento pode causar, leva a uma percepção errada de que o remédio não é necessário e não serve para essas patologias, mas é fundamentalmente importante que seja considerado e observado em que nível a doença está no paciente, para verificar de fato se há riscos graves ou não. Quadros clínicos onde os pacientes se apresentam em estado avançado ou terminal correm alto risco devido as citopenias que o próprio medicamento pode causar. Além disso, o Ruxolitinib pode levar ao desenvolvimento ou expressão de anemias, trombocitopenia e leucopenia (ELIAÇIK, et al, 2015).

### **2.7.1 Mielofibrose**

Com a descoberta da relação entre a mutação do gene JAK2 e as NMPs, foi desenvolvido medicamentos inibidores da via do JAK2 e o principal foi o Ruxolitinib, e desde então, essa terapia é a mais recomendada em casos de MF. Em um estudo chamado de “Estudo controlado de Mielofibrose de tratamento oral com inibidor JAK” realizado por Verstovsek, et al (2012) indicou que a utilização desse medicamento em determinados pacientes possibilitou uma redução significativa do volume do baço em aproximadamente 67% dos indivíduos. Além de melhorar os sintomas em 50% dos pacientes, e foi percebido também que a qualidade de vida para esses indivíduos foi melhorada de forma que houve uma redução nos quadros clínicos de dispneia, insônia, fadiga e perda de apetite (FOGLIATTO, et al, 2018).

### **2.7.2 Policitemia Vera**

O tratamento da PV é sempre descrito por um hematologista e com análise dos critérios como estado clínico, idade, estado completo de saúde e desenvolvimento da doença. A Flebotomia é uma terapia de remoção de sangue, onde é necessário aproximadamente 500 ml para que seja possível reduzir o volume sanguíneo e a massa eritrocitária em uma tentativa de normalizar os níveis de hematócrito. Em alguns casos essa opção é a única alternativa, por exemplo mulheres em idade fértil, indivíduos que não apresentam dores relacionadas à PV e em pacientes que não obtiveram diagnóstico completamente definido de PV (PIRES, 2022; BUENO, FERREIRA, 2016).

### **2.7.3 Trombocitemia Essencial**

O tratamento correto para TE viabiliza a prevenção de possíveis complicações trombóticas e hemorrágicas e para melhorar os sintomas vasomotores como tonturas, queimações, cefaleias e distúrbios visuais. É preciso analisar os quadros clínicos para verificar qual é a melhor opção para cada paciente de forma que, a presença intensa de um dos sintomas vasomotores citados acima, risco cardiovascular relacionado a hipertensão arterial, tabagismo, dislipidemia e diabetes, histórico de trombose venosa ou arterial e hemorragias, além de mutação do gene JAK2 positivo (NASCIMENTO, et al, 2018).

Dentre as alternativas de terapias para essa patologia incluem-se o uso de um agente citorredutor e seus principais são Hidroxiureia (HU), Anagrelida ou Interferon. Segundo a Associação Médica Brasileira quanto ao uso do Anagrelida e do Hidroxiureia, foi concluído uma redução da taxa de sangramento, trombose e óbito entre pacientes com TE, de forma que a Anagrelida ajudou na diminuição em casos de trombose venosos e o Hidroxiureia em trombose arterial. O Interferon alfa é um medicamento que consegue reduzir a plaquetose, ou seja, promove a diminuição do número excessivo plaquetas na corrente sanguínea, além de diminuir também os riscos de complicações trombóticas em pacientes com essa doença (NASCIMENTO, et al, 2018).

## **3. METODOLOGIA DA PESQUISA**

Para a realização do presente trabalho, foi utilizada como metodologia de pesquisa uma revisão que possibilita a síntese de conhecimentos e inclusão da aplicabilidade

dos resultados de estudos que sejam significativos para a pesquisa. Desse modo, a elaboração do trabalho foi de natureza básica.

Com a definição do tema “Neoplasias Mieloproliferativas: análise dos critérios de diagnóstico” e o problema de pesquisa “Como os critérios clínicos e laboratoriais auxiliam no descobrimento de Neoplasias Mieloproliferativas?”, foram estabelecidos parâmetros para melhor compreensão acerca do tema e que facilite o desenvolvimento do trabalho. Assim sendo, os termos de busca deste trabalho foram “Neoplasias Mieloproliferativas”, “Diagnóstico” e “Critérios”, e as bases de dados da pesquisa foram artigos retirados de sites como PubMed, Scielo e Associações Brasileiras. A partir dos critérios de inclusão, foram selecionados somente artigos originais, publicados no período de 2012 a 2022, nos idiomas inglês e português, que retratassem relato de caso, estudo multicêntrico, estudo de observação, guideline e guideline prático. Como critérios de exclusão, foram descartados todos os artigos que não tinham os termos de busca como foco principal do trabalho.

#### 4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Na seleção dos artigos, a partir dos critérios de inclusão acima descritos, foram encontrados 740 artigos. Após leitura dos resumos/abstracts, foram excluídos todos aqueles que não se encaixavam no foco da pesquisa, chegando a um total de 11 artigos, os quais estão listados no quadro a seguir, e serão alvo de discussão.

Quadro 1 – Artigos incluídos na revisão

<b>Título</b>	<b>Autores</b>	<b>Ano</b>	<b>Objetivos</b>	<b>Resultados</b>
Avanços na mielofibrose: uma abordagem de caso clínico.	MASCARENHAS, J., et al.	2013	Se concentra no tratamento da MF, diferenciação entre MF, TE e PV e atualizações sobre da terapia com inibidor de JAK2.	A pesquisa translacional atual do MPN concentra-se no desenvolvimento de abordagens terapêuticas baseadas na lógica pré-clínica e na tentativa de combinar agentes que inibem vias oncogênicas aberrantes e alterações epigenéticas alvo.
Critérios de resposta revisados para mielofibrose: Relatório de consenso do Grupo de Trabalho Internacional - Pesquisa e Tratamento de Neoplasias Mieloproliferativas (IWG-MRT) e European LeukemiaNet (ELN).	TEFFERI, A., et al.	2013	Incluir categorias de resposta que sugerem modificação da doença, bem como aquelas que fornecem quantificação objetiva da atividade da droga na melhora da anemia, esplenomegalia e sintomas.	O artigo descreveu 9 categorias separadas para os critérios de resposta IWG-MRT e ELN revisados para tratamento em MF. Também inclui recomendações para respostas citogenéticas e moleculares.

Título	Autores	Ano	Objetivos	Resultados
<p>Critérios histológicos da OMS para neoplasias mieloproliferativas: reprodutibilidade, acurácia diagnóstica e correlação com mutações genéticas e desfechos clínico.</p>	<p>ALVAREZ-LARRAN, A., et al.</p>	<p>2014</p>	<p>Avaliar a acurácia diagnóstica da histologia em MPNs e a correlação entre as características histológicas com a presença de mutações e o desfecho clínico.</p>	<p>Demonstrou a subjetividade existente na avaliação de certas características histológicas, como a morfologia dos megacariócitos. Como mostramos, essa variação estava relacionada à existência de um viés de atualização por parte de algum dos revisores. Apenas a avaliação da hiperplasia megacariocítica e da osteosclerose obteve excelente reprodutibilidade.</p>
<p>Morfologia Megacariocítica e Parâmetros Clínicos em Trombocitemia Essencial, Policitemia Vera e Mielofibrose Primária com e sem <i>JAK2</i> V617F.</p>	<p>VYTRVA, N., et al.</p>	<p>2014</p>	<p>Avaliar a morfologia dos megacariócitos em biópsias de medula óssea de pacientes com e sem mutação <i>JAK2</i> V617F.</p>	<p>A mutação <i>JAK2</i> V617F foi detectada em 24 de 52 casos de trombocitemia essencial (46,2%), 36 de 38 casos de policitemia vera (97,5%) e 14 de 22 casos de mielofibrose primária (63,6%). Ao investigar parâmetros morfométricos e clínicos usando análise multivariada, descobrimos que maior concentração de hemoglobina, maior contagem de glóbulos brancos e menor contagem de plaquetas foram significativamente associados com <i>JAK2</i> V617F.</p>
<p>Diagnóstico molecular de neoplasias mieloproliferativas.</p>	<p>LANGABEER, S., et al.</p>	<p>2015</p>	<p>Abordar os aspectos laboratoriais do diagnóstico molecular de NMP e sua utilidade clínica.</p>	<p>A análise de proficiência da detecção de mutações <i>MPL</i> foi abordada por rodadas de controle de qualidade utilizando diluições seriadas de plasmídeos contendo as mutações comuns do exon 10. Embora houvesse especificidade comparável, uma variação significativa na sensibilidade foi observada e dependia do ensaio usado.</p>

Título	Autores	Ano	Objetivos	Resultados
A revisão de 2016 da classificação da Organização Mundial da Saúde de neoplasias mieloides e leucemia aguda.	ARBER, D., et al	2016	Resumir as principais mudanças na classificação revisada da OMS de neoplasias mieloides e fornecer a justificativa para essas alterações.	A classificação revisada introduz refinamentos na interpretação morfológica e na avaliação da citopenia e aborda a influência da informação genética que se acumula rapidamente no diagnóstico e classificação da NMP. A citopenia nomenclatura da SMD incluía referências a “citopenia” ou a tipos específicos de citopenia (por exemplo, “anemia refratária”).
Diagnóstico, estratificação de risco e avaliação da resposta em neoplasias mieloproliferativas clássicas.	RUMI, E; CAZZOLA, M	2017	Examinar o diagnóstico, a estratificação de risco e a avaliação da resposta em NMPs clássicas.	Nos últimos 10 anos, houve uma melhoria impressionante em nossa compreensão da base genética dos MPNs, mas até agora isso se traduziu principalmente em melhores abordagens diagnósticas para esses distúrbios. Atualmente, os dados genéticos são usados para desenvolver modelos prognósticos e preditivos inovadores e para monitorar a resposta da doença a medicamentos inovadores que podem atingir o clone mutante.
Mutação somática JAK1 em uma neoplasia mieloproliferativa.	ARULOGUN, S., et al.	2017	Descobrir mutações na maioria (86 genes) dos genes da via JAK-STAT, bem como todas as mutações relacionadas em NMPs até 2014.	Sugerimos que a consideração de mutações JAK1 deve ser realizada em casos de MPN-U, aCML ou MCML que, de outra forma, não possuem um diagnóstico molecular.
Novas Perspectivas sobre Policitemia Vera: Do Diagnóstico à Terapia.	IURLO, A., et al.	2020	Retratar as novas descobertas sobre Policitemia Vera e discutir a eficácia de terapias existentes.	As trombozes arteriais e/ou venosas representam a principal causa de morbidade e mortalidade na PV. O tratamento deve ser focado principalmente na redução do risco trombótico, controle da mieloproliferação, melhora da carga sintomática.

<b>Título</b>	<b>Autores</b>	<b>Ano</b>	<b>Objetivos</b>	<b>Resultados</b>
The 2020 revision of the guidelines for the management of myeloproliferative neoplasms.	KIM, S., et al.	2020	Atualizar a epidemiologia, critérios diagnósticos, estratificação de risco, critérios de resposta, mutações genéticas e estratégias de tratamento padrão para pacientes com NMP na Coreia.	O perfil de expressão genica e sequenciamento de próxima geração, que agora são métodos de laboratório amplamente disponíveis, podem identificar várias mutações não condutoras adicionais. Dados clínicos adicionais podem permitir uma melhor definição do prognóstico e também orientar o desenvolvimento de agentes que possam alterar o curso.
Different shapes of megakaryocytes in essential thrombocythemia.	FARRAZ, M., et al.	2022	Enfatizará as características morfológicas dos megacariócitos na trombocitemia essencial.	Observa-se que as características histológicas, particularmente a morfologia dos megacariócitos, ajudam a identificar etiologia exata e seriam valiosas em termos de diagnóstico.

Fonte: Elaboração própria (2022).

O diagnóstico e prognóstico de NMPs é de difícil conclusão em virtude das diferenciações presentes nas patologias. De forma que, ao comparar as doenças percebe-se, em alguns casos, a existência de sintomas similares e a presença da mutação gênica de *JAK2*, que é utilizado como principal parâmetro de diagnóstico em todas as NMPs, e isso dificulta a diferenciação de cada uma delas. Além disso, para que seja possível realizar diagnósticos corretos e precoces, é preciso usar como base de dados instituições confiáveis e precisas, que norteiam quais critérios podem ser considerados e seus valores exatos.

Desse modo, a OMS, compreende como essencial uma análise crítica e científica de todos os critérios, e em razão disso divulgou os parâmetros a serem estudados e seguidos para diagnóstico de NMP. Dito isso, a revisão de 2016 da OMS reformulou os critérios de diagnóstico de NMPs, para divulgar novas descobertas importantes que possibilitassem compreender e individualizar cada neoplasia de acordo com suas particularidades, além de fornecer novos dados acerca da mutação genética de *JAK2* presente nas NMPs.

Para melhor elucidar o desafio de realizar o diagnóstico exato de NMPs, compreende-se a classificação das neoplasias. De modo que, as NMPs são consideradas doenças e/ou cânceres raros devido à incidência ser menor do que 6 por 100.000 pessoas por ano. Em estudos realizados pelo EMBASE, um banco de dados bibliográficos biomédico e farmacológico, estima-se que os casos de MF ocorrem entre 0,1 a 1,0 por 100.000 pessoas por ano; em PV ocorre entre 0,4 a 2,8 por 100.000 pessoas por ano; em TE ocorre entre 0,38 a 1,7 por 100.000 pessoas por ano. Os maiores afetados pelas doenças são idosos ou adultos em meia idade, com faixa etária para MF em média de 70 anos; para TE em média de 68 anos; para PV em média de 65 anos (MOULARD, et al, 2013).

Em um outro estudo realizado e divulgado pelo Swedish Cancer Register, mostrou que mesmo que pacientes diagnosticados com alguma NMP tendo sobrevida menor ao se comparar com a população geral, pacientes com MF tem sobrevida ainda menor que as outras neoplasias. Ademais, a mesma instituição indicou que o aumento de mortalidade em pacientes com NMP é atribuído por quadros de malignidades hematológicas ou infecções bacterianas, e em indivíduos mais jovens considerou também doenças cardiovasculares e cerebrovasculares (MOULARD, et al, 2013).

A análise e a classificação da OMS são realizadas através de uma abordagem multiparamétrica, baseada nas características clínicas, imunofenótipo, dados genéticos e morfologia, para alcançar uma melhor definição sobre cada patologia. Os principais critérios descritos pela OMS para as NMPs são as anormalidades da contagem de células do sangue periférico e mudanças na morfologia da medula óssea (MO) (RUMI; CAZZOLA, 2017).

Exemplos de critérios de diagnósticos individuais podem ser citados a trombocitose, que é utilizada como critério de extrema importância para o diagnóstico das NMPs, porém é essencial para o diagnóstico diferencial para TE. Já a eritrocitose é um critério necessário para PV, mas pode ser encontrado em casos de TE e MF, e a leucocitose pode ser encontrada em casos de doença avançada, de forma que pacientes com MF podem apresentar junções de várias alterações sanguíneas e/ou citopenia e muitos apresentam anemia, sendo então usado como critério diferencial para MF (RUMI; CAZZOLA, 2017).

É preciso entender então como os parâmetros sanguíneos podem auxiliar na diferenciação de NMPs. O passo inicial é compreender quais são as alterações encontradas, principalmente em exames de sangue. A eritrocitose é caracterizada como o excesso de glóbulos vermelhos no sangue do paciente e é um parâmetro majoritariamente encontrado em pacientes com PV, mesmo que em alguns casos seja também um achado em TE e MF. Visto que é considerado tão importante devido a presença de células vermelhas, como hemoglobina aumentada nos exames de pacientes com PV e é utilizado como critério maior no diagnóstico de PV (MENEZES; MARRA, 2004).

Em casos da utilização como critério diferencial para TE a trombocitose, que consiste em um excesso de plaquetas no sangue do indivíduo, se deve ao nível de plaquetas maior que 450 mil/mL em quadros clínicos de TE. Por outro lado, a dificuldade de prognóstico e diagnóstico pode ser maior em casos de MF, devido ao aparecimento de diversas alterações sanguíneas, dentre elas destaca-se a trombocitopenia, que ocorre quando a MO produz um número insuficiente de plaquetas ou quando as plaquetas são destruídas ou acumuladas no baço, devido justamente a presença de esplenomegalia. Ademais, e como critério essencial e um dos maiores, a existência de leucocitose, excesso de glóbulos brancos na corrente sanguínea (MENEZES; MARRA, 2004).

O diagnóstico completo e correto de NMPs deve ser realizado com análise de todos os indicativos e alterações estudadas. Desse modo, além das manifestações clínicas e mudanças encontradas em exames laboratoriais, é preciso também compreender as mutações do gene *JAK2* encontradas nas três neoplasias. Em células normais a *JAK2* é responsável pela ativação induzida de citocinas que ocasiona a proliferação, diferenciação e ativação funcional na produção de células sanguíneas disciplinadas de acordo com a necessidade. Com isso, quando ocorre uma mutação gênica dessa via, a *JAK2* passa a performar um papel oncológico chave em cânceres do sangue

através de sinalizações independentes de ligante não fisiológica e produção aumentada de células sanguíneas (ARULOGUN, et al, 2017).

Segundo Hussein, Bock e Kreipe a mutação de *JAK2* ocorre em 82% dos casos de PV, com possível variação entre 65% e 97%, está presente também em 53% dos quadros de MF, variando de 35% a 95% e em 49% em TE, com variação entre 23% a 75% (VYTRVA, et al, 2014).

A mutação genética de *JAK2* tem influência direta no desenvolvimento e aparecimento de NMPs. Em um outro estudo realizado pelo European Journal of Haematology em 2015, foi concluída a importância da análise criteriosa das mutações específicas nas NMPs pois possibilita um desenho de algoritmos para melhor diagnóstico molecular capaz de identificar o marcador clonal da doença, como o *JAK2* com mutação no exon 14 e 12. Desse modo, é possível estabelecer os passos a serem seguidos, a pesquisa e diagnóstico dos pacientes, de forma que se considere quais pacientes rastrear, aspectos técnicos dos ensaios como sensibilidade analítica, confiabilidade e reprodutividade e a metodologia correta ser implementada (LANGABEER, et al, 2015).

Quanto a *JAK2* pode-se encontrar dois tipos de alterações como citadas acima, com localização do cromossomo 24 e local de mutação no exon 12 e 14. O benefício da descoberta desses marcadores de diagnóstico molecular é a evidência de distúrbios hematopoiéticos clonais e sua diferenciação de uma mieloproliferação reativa, por conseguinte torna-se essencial como critério para o diagnóstico de PV, TE e MF (LANGABEER, et al, 2015).

Em um estudo realizado por especialistas da revista Archives of Pathology and Laboratory Medicine em 2014, foram encontrados achados clínicos extremamente importantes que permitem compreender a relação da *JAK2* nas NMPs. Na análise semiquantitativa realizada em amostras de biópsias da medula óssea de pacientes com NMP, foi encontrada celularidade total diminuída, aumentada e normal, além da quantidade de ferro podendo estar diminuída, presente, ausente ou aumentada (VYTRVA, et al, 2014).

A contagem de megacariócitos agrupados sendo de 5 ou mais em contato direto com as membranas celulares e localizados com as trabéculas, núcleos sem citoplasma apreciável foram também encontrados. Quanto aos dados clínicos laboratoriais foram encontrados presença ou ausência de blastos circulantes, plaquetas grandes ou gigantes, lactato desidrogenase e ferritina sérica quando analisado o hemograma completo. Ademais, os parâmetros incluídos foram tamanho esplênico, eventos de trombose arterial, podendo ser infarto do miocárdio, AVC ou ataque isquêmico, além de trombose venosa, tromboembolismo arterial pulmonar, hemorragias grandes como gastrointestinais, epistaxe e intracranianas (VYTRVA, et al, 2014).

A detecção da mutação de *JAK2* pode ser realizada através diversas técnicas de quantificação das cargas alélicas, como o sequenciamento de Sanger, AS-qPCR (PCR alelo-específica) quantitativa e discriminação alélica e se diferenciam de acordo com termos de limite de detecção e especificidade. O procedimento adequado para as técnicas deve seguir atributos determinados como baixo limite de detecção, com menos 1% para diagnóstico e 0,1% para monitoramento da doença, alta reprodutividade e ser de fácil transferência entre laboratórios, ter especificidade próxima de 100%, sem a presença de falso positivo no nível mínimo (LANGABEER, et al, 2015).

Estudos comprovam que a melhor técnica para detecção de *JAK2* é de fato AS-qPCR com especificidade em primers, pois demonstraram maior confiabilidade e sensibilidade. Inicialmente, os relatos da mutação do gene em NMPs apresentou vários perfis com pacientes que apresentaram desaparecimento completo de seu alelo selvagem pelo sequenciamento de Sanger, enquanto outros apresentaram mutações heterozigóticas, sendo os casos de perfis homozigotos explicados pela recombinação mitótica (LANGABEER, et al, 2015).

A baixa carga mutacional é detectada somente através da técnica AS-qPCR mais sensível, e sugere que mesmo com a presença de mielóide puro (granulócitos selecionados) caso fossem levados para uma análise, a carga seria distinta do que esperado, sendo de 0%, 50% ou 100% em casos de pacientes com tipo selvagem, heterozigoto ou homozigoto, respectivamente. Além disso, estudos distintos demonstraram que as NMPs apresentaram diferentes fenótipos com diferentes cargas mutacionais, com mais da metade dos quadros de pacientes com PV e MF fibrótico com mais de 50% de *JAK2*, em contrapartida a maioria dos casos de TE e MF pré-fibrótico com menos de 50% (LANGABEER, et al, 2015).

A análise de genotipagem mostrou que pacientes com PV apresentavam mistura de células heterozigotas e homozigotas; pacientes com TE praticamente exclusivas heterozigotas, o que justifica a carga mutacional global inferior a 50%. Contudo, em algumas situações uma carga de *JAK2* cima de 50% indica somente uma proporção das células homozigotas para a mutação, devido ao aparecimento de clones homozigotos com menos de 50% de carga mutacional em alguns pacientes com PV (LANGABEER, et al, 2015).

As NMPs se assemelham em algumas características e descobertas como o aparecimento da mutação gênica e o diagnóstico eficiente e individual, permite a diferenciação entre as três neoplasias. Dessa forma, os critérios de diagnósticos usados são advindos da OMS em sua última revisão. Quanto a análise individual de cada NMP, a primeira a ser destacada é a Mielofibrose, que apresenta como características clínicas anemia moderada a grave; com hemoglobina menor que 10 g/dL; trombocitopenia com plaquetas menor que  $100 \times 10^9/L$ ; leucocitose enfatizado com leucócitos maior que  $25 \times 10^9/L$ ; esplenomegalia palpável em 89% dos pacientes, e 27% dos pacientes apresentam sintomas constitucionais como dispneia, cansaço, fraqueza e palpitação, possivelmente advindos de um quadro anêmico, além de desconforto no abdômen, esplenomegalia, perda de peso, febre, sudorese, alterações ósseas, hemorragia, sangramentos, trombose, varizes e alterações no sistema imunológico. Ademais, pacientes com MF tem sobrevida diminuída e comprometimento considerável da qualidade de vida (TEFFERI, et al, 2013).

Como estudado o prognóstico de MF depende diretamente da correlação de diversos fatores, incluindo os sintomas, a idade do paciente, presença de anemia, contagem de leucócitos e porcentagem de blastos no sangue periférico e desse modo, a sobrevida dos pacientes com essa neoplasia é menor quando comparado com as outras NMPs. Em casos de TE a sobrevida dos pacientes é significativamente melhor do que pacientes com MF. De modo que a sobrevida de pacientes com MF é de aproximadamente 5 a 7 anos. Pode-se compreender como razão para esse fator as complicações que podem surgir ao longo dos anos como evolução para leucemia mieloide, além de eventos trombóticos e hemorragias (MASCARENHAS, et al, 2013).

Segunda a OMS ao comparar as possíveis complexidades e piora clínica com aparecimento de outras doenças entre MF e TE através da taxa de sobrevivência,

destaca-se: porcentagem de possível aparecimento de leucemia em 10 e 15 anos em quadros de MF de 5,8% e 11,7%, respectivamente, e em quadros de TE em 10 e 15 anos de 0,75 e 2,1% respectivamente. Além disso, a porcentagem para evolução de MF para eventos trombóticos encontra-se em 25% e hemorragia em 21%. Já em TE a evolução para eventos trombóticos é de 22% e em hemorragia é de 6% (MASCARENHAS, et al, 2013).

Em um estudo divulgado pela Associação Médica Brasileira em 2018 baseado em dados da OMS, indicou que a sobrevida de pacientes com PV depende de diversos fatores como evolução para outras patologias, gênero, leucocitose, trombose venosa, idade avançada e cariótipo anormal. A partir desses achados, concluiu-se um modelo prognóstico primeiramente considerando a idade dos pacientes, sendo classificação de risco maior que 65 anos e a presença de leucócitos maiores que  $15.000/\text{mm}^3$ . Em quadros de complicações trombo-embólicas a idade acima de 65 anos e histórico de trombose prévia, associado com leucocitose são os principais fatores de risco, e em casos de progressão para MF e leucemia percebe-se a prevalência de leucocitose como fator primordial (NONINO, et al, 2018).

Para diagnosticar com exatidão a MF é preciso utilizar os critérios da OMS atualizados, sendo eles divididos em duas categorias: a pré-fibrótica e fibrótica. Como critérios principais de MF pré-fibrótica encontram-se não atender os critérios da OMS para *BCR-ABL* (mutação gênica pertencente a quadros de leucemia mieloide crônica), Leucemia Mieloide Crônica, PV, TE, síndromes mielodisplásicas e outras neoplasias mieloides; proliferação megacariocítica e atipia (alterações da forma, da relação núcleo-citoplasma), sem fibrose de reticulina > grau 1, juntamente do aumento da celularidade da medula óssea ajustada à idade, proliferação granulocítica e diminuição da eritropoiese, que consiste na produção e maturação das hemácias na MO em adultos e no baço e fígado em fetos ou pacientes com anemias graves, na maioria das vezes; presença da mutação *JAK2* ou ausência dessa mutação, presença de outro marcador clonal ou ausência de fibrose de reticulina BM reativa menor (ARBER, et al, 2016).

Como critérios menores encontram-se presença de pelo menos 1 dos 2 seguintes, confirmado em 2 consecutivas sendo elas, anemia não atribuída a uma comorbidade; leucocitose maior que  $11 \times 10^9 /\text{L}$ ; esplenomegalia palpável; LDH aumentado acima do limite normal da referência institucional. Para esse diagnóstico pede-se o cumprimento de todos os três critérios principais e pelo menos um critério menor (ARBER, et al, 2016).

Como critérios principais para diagnóstico de TE encontram-se a contagem de plaquetas maior ou igual a  $450 \times 10^9 /\text{L}$ ; biópsia de MO com mostra de severo crescimento de megacariócitos com aumento da quantidade de megacariócitos maduros e maiores com núcleos hiperlobulados, sem significativo aumento ou desvio para a esquerda na granulopoiese ou eritropoiese de neutrófilos, e com raro aumento nas fibras reticulinas; não atender aos critérios para mutação de *BCR-ABL* e outras neoplasias mieloides; presença da mutação do *JAK2*. Como critérios menores destacam-se presença de marcador clonal ou ausência de trombocitose reativa evidente. O diagnóstico adequado para TE requer o cumprimento de todos os outros quatro critérios maiores ou os três primeiros critérios maiores e um dos menores (FARAZ, et al, 2022; ARBER, et al, 2016).

A PV tem como característica fundamental a contagem de células sanguíneas aumentadas, aparecimento de diversos sintomas, dentre eles queimações distais,

fraqueza, tontura, cefaleia, alterações gastrointestinais, sudorese, além do risco de evolução leucêmica, progressão fibrótica e predisposição trombótica e hemorrágica. Com as mudanças dos critérios da OMS diminuí-se os limiares de hemoglobina para 16,5 g/dL para homens e 16 g/dL para mulheres, e hematócrito para 49% para homens e 48% para mulheres. Isso se deve a descoberta de uma nova entidade chamada de “PV mascarada” onde os indivíduos que passam e sofrem com essa patologia, apresentem pior evolução devido aos diagnósticos equivocados, perdidos, tardios ou com menor intensidade de tratamento. Bem como, é extremamente importante identificar a disposição de risco trombótico para avaliar o prognóstico de cada paciente (IURLO, et al, 2020).

A análise atual dos quadros desses indivíduos é classificada em grupos de baixo risco, nos casos de idade inferior a 60 anos e sem eventos trombóticos prévios; grupo de alto risco em casos de idade superior a 60 anos e com alguma complicação trombótica. Além de fatores como risco cardiovascular, principalmente tabagismo, leucocitose e hipertensão, também interferem em casos de PV aumentando o risco trombótico (IURLO, et al, 2020).

Seguindo os critérios da OMS para PV encontram-se hemoglobina maior que 16,5 g/dL em homens e 16,0 g/dL em mulheres; hematócrito maior que 49% em homens e 48% menor em mulheres ou massa eritrocitária (RCM) aumentada; biópsia de MO com hiperplasia para a idade com crescimento trilinear, com adição da proliferação proeminente eritroide granulocítica e megacariocítica com megacariócitos pleomórficos maduros; presença de mutação do gene *JAK2*. Como critérios menores níveis séricos de eritropoietina subnormal. O diagnóstico adequado para PV requer o cumprimento de todos os três maiores ou os dois maiores e o menor critério (IURLO, et al, 2020).

Ademais, é necessário a avaliação de outro aspecto importante para o diagnóstico diferencial das NMPs que consiste na análise da biópsia de MO. Se faz essencial destacar que esse critério permite a diferenciação de TE das outras neoplasias, principalmente da MF pré-fibrótica (KIM, et al, 2020).

Dessa maneira, a histologia da medula óssea está inserida como critério de diagnóstico das NMPs e é preciso ter atenção quanto a essa avaliação devido aos questionamentos sobre a sua reprodutibilidade. Em um estudo publicado pela British Journal of Haematology em 2014, mostrou a pesquisa de patologistas que revisaram biópsias de MO em pacientes com alguma NMP e com isso percebeu-se que quanto a especificidade da histologia foi de 100% em casos de PV; 98,5% em casos de TE e 98% em casos de MF, porém quanto a sensibilidade foi baixa em TE com cerca de 54%; em PV cerca de 32,5%, e aceitável em MF com cerca de 75% (LARRAN, et al, 2014).

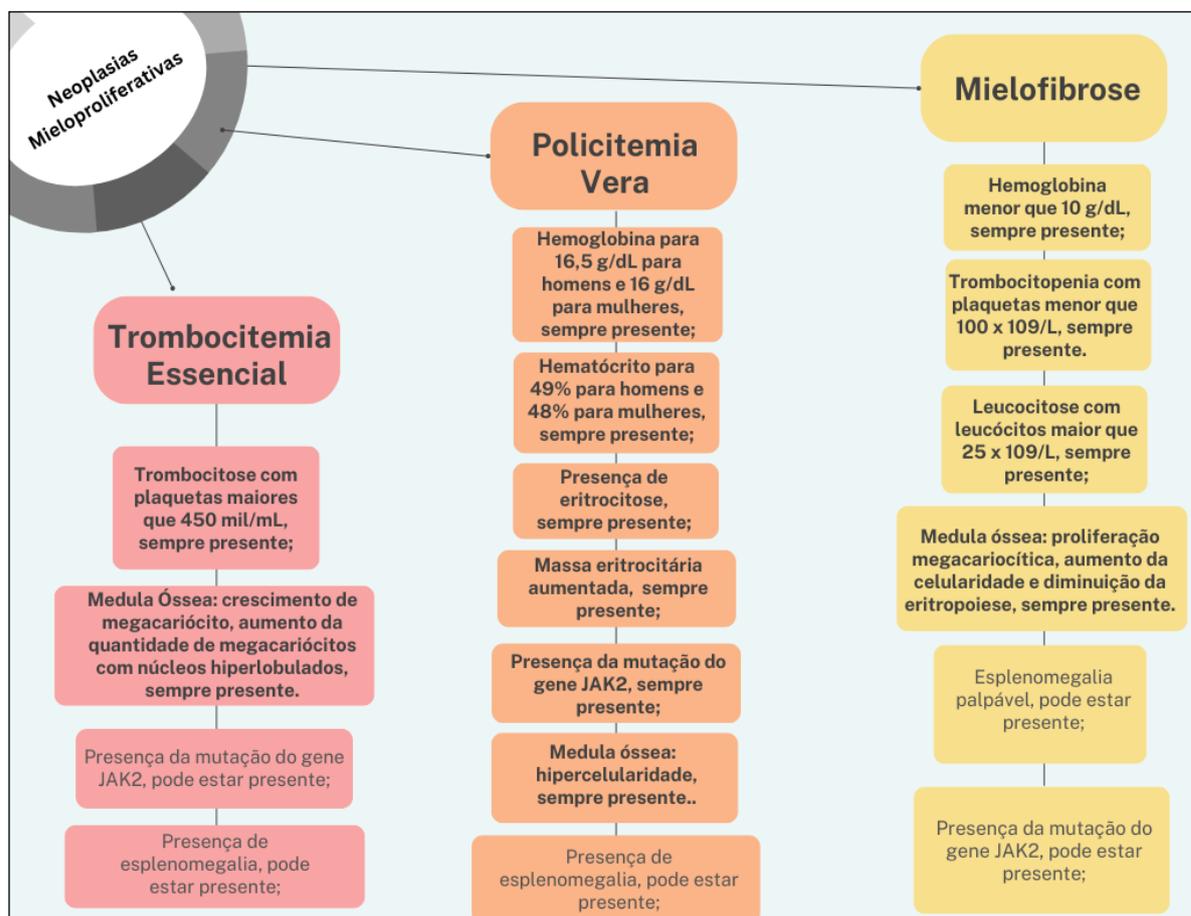
Em uma avaliação histológica de MF é encontrado a presença de megacariopoiese, que consiste em um processo de proliferação e maturação de megacariócitos a partir da célula progenitora da MO, aumentada e com aparição de megacariócitos atípicos associados ao aumento da celularidade da MO. É necessário realizar uma junção entre os critérios maiores e menores com os achados histológicos, para propor um diagnóstico específico de MF. Ademais, em quadros de MF pré-fibrótica encontra-se um aumento da granulopoiese, que consiste na produção de células sanguíneas brancas que formam os granulócitos, e redução da eritropoiese (MASCARENHAS, et al, 2013).

Em casos de MF aberta encontra-se proliferação megacariocítica e atipia juntamente com reticulina e/ou fibrose de colágeno. Quanto a avaliação histológica de TE encontra-se MO menos celular, com eritropoiese e granulopoiese pouco visíveis, além de megacariopoiese aumentada com megacariócitos hiperlobulados. Quando analisados a histologia em PV encontra-se medula panmielótica hiper celular com megacariócitos pleomórficos, fibrose medular grau 1-2 (MASCARENHAS, et al, 2013).

Vale ressaltar as dificuldades encontradas quanto ao diagnóstico de TE quando utilizado a histologia da BM. De forma que, em casos de muitos pacientes diagnosticados com PV, não é preciso ser feito um diagnóstico com biópsia de MO pois a histologia da MO tem alta especificidade, porém baixa sensibilidade. Isso se dá pela proporção de pacientes que obtiverem o diagnóstico de PV com base nos critérios clínicos e laboratoriais, e desse modo a biópsia indica NMP não especificado, com isso a histologia nesses casos de PV não é utilizada como critério maior e sim como critério menor, em alguns casos como em pacientes sem a mutação de JAK2 (LARRAN, et al, 2014).

Para elucidar de forma mais concisa e clara os resultados obtidos durante a pesquisa e estudo sobre o tema, foi elaborado um fluxograma com os principais critérios para o diagnóstico individual e diferencial para cada uma das NMPs. Compreende-se os critérios que sempre estão presentes em cada uma das neoplasias e os critérios que podem estar presentes, sujeitos a variação ou o não aparecimento de um dos parâmetros em alguns casos.

Figura 1 – Fluxograma de critérios de diagnóstico



Fonte: Elaboração própria (2022).

## 5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

As Neoplasias Mieloproliferativas podem ser consideradas de difícil descoberta e conhecimento até mesmo dentro da área da saúde e do ambiente acadêmico e devido a este fator, em casos de diagnóstico incorreto, sem exatidão e tardio, pode-se levar ao aparecimento de outras patologias. Desse modo, há uma necessidade extrema de se analisar cuidadosamente os achados clínicos e laboratoriais das NMPs para compreender profundamente sobre as três patologias incluídas no grupo de NMP.

Os objetivos que direcionaram a pesquisa foram alcançados e com isso foi possível individualizar cada uma das NMPs, compreender as alterações encontradas em exames laboratoriais, manifestações clínicas, na histologia da medula óssea, e relacionar cada achado específico com a neoplasia correspondente.

Ao desenvolver da pesquisa destaca-se a necessidade da realização de pesquisas atualizadas sobre as neoplasias. De forma que, com a revisão de 2016 da OMS, que guiou esta pesquisa pode-se perceber como os parâmetros podem mudar de acordo com o aparecimento de novos casos, além de entender os critérios e valores respectivos exatos para cada uma das NMPs.

Considera-se a presença de esplenomegalia e a mutação gênica de JAK2 como um dos principais critérios para as três NMPs estudadas, sendo elas a MF, a PV e a TE, pois a JAK2 quando alterada performa um papel oncológico chave em cânceres do sangue através de sinalizações independentes e produção aumentada de células sanguíneas. Segundo estudos utilizados na pesquisa, essa mutação em JAK2 está presente em 82% dos casos de PV; 53% dos quadros de MF e 49% dos quadros de TE, sendo assim considerado como um dos critérios maiores de diagnóstico para as três NMPs.

Descreve-se também os critérios laboratoriais importantes e individuais atualizados pela OMS, sendo eles em casos de PV a presença de eritrocitose; limiares de hemoglobina de 16,5g/dL para homens e 16g/dL para mulheres; hematócrito em 49% para homens e 48% para mulheres; aumento da massa eritrocitária; biópsia da MO com hiperplasticidade com adição da proliferação proeminente eritroide granulocítica e megacariocítica.

Em casos de TE a trombocitose é uma característica laboratorial com elevação de plaquetas acima de  $450 \times 10^9/L$ ; biópsia da MO com crescimento severo de megacariócitos com aumento de megacariócitos maduros e maiores com núcleos hiperlobulados. Quanto a MF, o prognóstico e diagnóstico é mais complexo devido ao surgimento de várias alterações sanguíneas, como trombocitopenia com plaquetas menor que  $100 \times 10^9/L$ , e leucocitose enfatizado com leucócitos maiores que  $25 \times 10^9/L$ . Além do quadro de anemia podendo ser moderada ou grave.

O estudo realizado responde o problema de pesquisa proposto, indicando que uma análise cautelosa e direcionada, auxilia o descobrimento das neoplasias, a partir dos critérios previamente definidos por um órgão regulador como a OMS. Portanto, afirma-se a necessidade e importância de estudos sobre o tema para que não ocorram diagnósticos incorretos e incertos por parte de profissionais de saúde, além de promover a individualização de cada NMP e seus possíveis tratamentos e particularidades.

Por fim, a análise alcançada com esta pesquisa contribui e intensifica o trabalho do Biomédico como analista clínico, pois indica quais critérios devem ser considerados

como corretos, os valores adequados para cada um dos parâmetros e ainda permite uma busca por informações mais precisas, considerando todos os sintomas e alterações presentes no organismo de cada paciente.

## REFERÊNCIAS

CHAUFFAILLE, M. Neoplasias mieloproliferativas: revisão dos critérios diagnósticos e dos aspectos clínicos. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, São Paulo, v. 32, n. 4, 2010. Disponível em:< <https://www.scielo.br/j/rbhh/a/zNtRkHHbxvKr8PNYHvwJ8MC/?lang=pt>>. Acesso em: 07 jun. 2022.

MORETTI, M. et al. Policitemia vera: relato de caso. **Arquivos Catarinenses de Medicina**, Santa Catarina, v.37, n. 3, 2008. Disponível em:< <http://www.acm.org.br/acm/revista/pdf/artigos/570.pdf>>. Acesso em: 07 jun. 2022.  
BARG, A. et al. Essential thrombocythemia: a retrospective case series. **Pediatric Blood and Cancer**, v. 67, n. 5, 2020. Disponível em:< <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/pbc.28183>>. Acesso em: 07 jun. 2022.

MONTE-MÓR, B; COSTA F. A mutação JAK2 V617F e as síndromes mieloproliferativas. **Rev. Bras. Hematol. Hemoter**, São Paulo, v.30, n.3, 2008. Disponível em:<<https://www.scielo.br/j/rbhh/a/6DJHJKnDhgZDKNLdSTrD6zN/?format=pdf&lang=pt>>. Acesso em: 07 jun. 2022.

NANGALIA, J; GREEN, R. Myeloproliferative neoplasms: from origins to outcomes. **American Society of Hematology**, Washington, v.130, n. 23, 2017. Disponível em:< <https://ashpublications.org/blood/article/130/23/2475/36749/Myeloproliferative-neoplasms-from-origins-to>>. Acesso em: 07 jun. 2022.

TAVARES, R. et al. Doenças Mieloproliferativas: critério diagnóstico. **Associação Brasileira de Hematologia, Hemoterapia e Terapia Celular**, 2018. Disponível em:<<https://amb.org.br/wp-content/uploads/2021/08/DOENCAS-MIELOPROLIFERATIVAS-CRITERIO-DIAGNOSTICO-FINAL-2018.pdf>>. Acesso em 07 jun. 2022.

ROCHA, V. **Proteína monoclonal: o que é e qual relação com o câncer**. Disponível em:< <https://revista.abrale.org.br/proteina-monoclonal-o-que-e-e-qual-relacao-com-o-cancer/#:~:text=A%20prote%C3%ADna%20monoclonal%2C%20tamb%C3%A9m%20chamada,ou%20infeccioso%20acontecendo%20no%20corpo.>>. Acesso em: 07 jun. 2022.

BARBUI, T. et al. The 2016 WHO classification and diagnostic criteria for myeloproliferative neoplasms: document summary and in-depth discussion. **Blood cancer journal**, v. 8, n.15, 2018. Disponível em:< <https://www.nature.com/articles/s41408-018-0054-y>>. Acesso em: 07 jun. 2022.

MOLITERNO, A; KAIZER, H. Genômica aplicada na apresentação do NMP. **Hematology Am Soc Hematol Educ Program**, Washington, v.2020, n. 1, 2020.

Disponível em:<

<https://ashpublications.org/hematology/article/2020/1/434/474336/Applied-genomics-in-MPN-presentation>>. Acesso em: 11 jun. 2022

MARCHIORI, E.; et al. Hematopoese extramedular: achados em tomografia computadorizada do tórax de 6 pacientes. **J. bras. Pneumol**, São Paulo, v.34, n.10, 2008. Disponível

em:<<https://www.scielo.br/j/jbpneu/a/GJ8HDkdxNYQBMnKfG4sWkdg/?lang=pt>>.

Acesso em: 11 jun. 2022.

SILVA, R. Neoplasia Mieloproliferativas. **Ciência News**, São Paulo, 2014. Disponível em:<[http://www.ciencianews.com.br/arquivos/ACET/IMAGENS/biblioteca-digital/hematologia/serie\\_branca/outras\\_neoplasias\\_hematologicas/1-Neoplasia-mieloproliferativa.pdf](http://www.ciencianews.com.br/arquivos/ACET/IMAGENS/biblioteca-digital/hematologia/serie_branca/outras_neoplasias_hematologicas/1-Neoplasia-mieloproliferativa.pdf)>. Acesso em: 11 jun. 2022.

ELIAÇIK, E. et al. Abordagem Farmacobiológica para o Desenvolvimento Clínico do Ruxolitinibe em Neoplasias Mieloproliferativas. **Turk J Hematol**, v.32, n. 2, 2015.

Disponível em:<<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4451485/#ref8>>.

Acesso em: 11 jun. 2022.

FOGLIATTO, M. et al. Mielofibrose primária: tratamento com inibidores da JAK.

**Associação Médica Brasileira**, 2018. Disponível em:< <https://amb.org.br/wp-content/uploads/2021/08/MIELOFIBROSE-PRIMARIA-INIBIDORES-DA-JAK-FINAL-2018.pdf>>. Acesso em: 11 jun. 2022.

PIRES, F. **Hidroxiureia: como funciona e quando usar**. 2022. Disponível

em:<<https://revista.abrale.org.br/hidroxiureia-como-funciona-e-quando-usar/>>. Acesso em: 11 jun. 2022.

BUENO, M; FERREIRA N. **Policitemia vera – aspectos clínicos, tratamento e exames diagnósticos**. 2016. 19 f. Trabalho de Conclusão de Curso (Pós-graduação em Análises Clínicas e Toxicológicas) – Universidade José do Rosário Vellano, Minas Gerais, 2016. Disponível

em:<<http://www.crbiodigital.com.br/portal?txt=3077343835>>. Acesso em: 11 jun. 2022.

NASCIMENTO, A.; et al. Trombocitemia Essencial. **Associação Médica Brasileira**, 2018. Disponível em:<<https://amb.org.br/wp-content/uploads/2021/09/TROMBOCITEMIA-ESSENCIAL-TERAPEUTICA-FINAL-2018.pdf>>. Acesso em: 11 jun. 2022.

ARBER, D. et al. A revisão de 2016 da classificação da Organização Mundial da Saúde de neoplasias mieloides e leucemia aguda. **American Society of**

**Hematology**, Washington, v. 127, n. 30, 2016. Disponível

em:<<https://ashpublications.org/blood/article/127/20/2391/35255/The-2016-revision-to-the-World-Health-Organization>>. Acesso em: 28 out. 2022.

MASCARENHAS, J. et al. Avanços na mielofibrose: uma abordagem de caso clínico. **Haematologica**, Itália, v. 98, n. 10, 2013. Disponível em: <<https://haematologica.org/article/view/6799>>. Acesso em: 28 out. 2022

ALVAREZ-LARRAN, A. et al. Critérios histológicos da OMS para neoplasias mieloproliferativas: reprodutibilidade, acurácia diagnóstica e correlação com mutações genéticas e desfechos clínico. **British Journal of Haematology**, Espanha, v. 166, n. 6, 2014. Disponível em: <<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/bjh.12990>>. Acesso em: 28 out. 2022

TEFFERI, A. et al. Critérios de resposta revisados para mielofibrose: Relatório de consenso do Grupo de Trabalho Internacional - Pesquisa e Tratamento de Neoplasias Mieloproliferativas (IWG-MRT) e European LeukemiaNet (ELN). **American Society of Hematology**, Washington, v. 122, n. 8, 2013. Disponível em: <<https://ashpublications.org/blood/article/122/8/1395/32095/Revised-response-criteria-for-myelofibrosis>>. Acesso em: 28 out. 2022.

RUMI, E; CAZZOLA, M. Diagnóstico, estratificação de risco e avaliação da resposta em neoplasias mieloproliferativas clássicas. **American Society of Hematology**, Washington, v. 129, n. 6, 2017. Disponível em: <<https://ashpublications.org/blood/article/129/6/680/36332/Diagnosis-risk-stratification-and-response>>. Acesso em: 28 out. 2022.

LANGABEER, S. Diagnóstico molecular de neoplasias Mieloproliferativas. **European Journal of Haematology**, Irlanda, v. 95, n. 4, 2015. Disponível em: <<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/ejh.12578#>>. Acesso em: 28 out. 2022.

VYTRVA, N. et al. Morfologia Megacariocítica e Parâmetros Clínicos em Trombocitemia Essencial, Policitemia Vera e Mielofibrose Primária com e sem *JAK2* V617F. **Arch Pathol Lab**, Chicago, v.138, n. 9, 2014. Disponível em: <<https://meridian.allenpress.com/aplm/article/138/9/1203/204730/Megakaryocytic-Morphology-and-Clinical-Parameters>>. Acesso em: 28 out. 2022.

ARULOGUN, S. et al. Mutação somática *JAK1* em uma neoplasia mieloproliferativa. **Haematologica**, Austrália, v. 102, n. 8, 2017. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5541888/>>. Acesso em: 28 out. 2022.

IURLO, A. et al. Novas Perspectivas sobre Policitemia Vera: do diagnóstico à terapia. **Int. J. Mol. Sci.**, Itália, v. 21, n. 16, 2020. Disponível em: <<https://www.mdpi.com/1422-0067/21/16/5805/htm>>. Acesso em: 28 out. 2022.

KIM, S. et al. The 2020 revision of the guidelines for the management of myeloproliferative neoplasms. **The Korean Journal of Internal Medicine**, Coreia, v. 36, n. 1, 2020. Disponível em: <<https://www.kjim.org/journal/view.php?doi=10.3904/kjim.2020.319>>. Acesso em: 28 out. 2022.

FARAZ, M. et al. Different shapes of megakaryocytes in essential thrombocythemia. **J Ayub Med Coll Abbottabad**, Paquistão, v. 34, n.2, 2022. Disponível

em:<<https://jamc.ayubmed.edu.pk/jamc/index.php/jamc/article/view/9227/3309>>. Acesso em: 28 out. 2022.

MOULARD, O. et al. Epidemiologia da mielofibrose, trombocitemia essencial e policitemia vera na União Europeia. **European Journal of Haematology**, Estados Unidos, v. 92, n. 4, 2014. Disponível em:<<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/ejh.12256>>. Acesso em: 28 out. 2022.

NONINO, A. et al. Policitemia vera: sistema prognóstico. **Associação Brasileira de Hematologia, Hemoterapia e Terapia Celular**, 2018. Disponível em:<<https://amb.org.br/wp-content/uploads/2021/08/POLICITEMIA-VERA-SISTEMA-PROGNOSTICO-FINAL-2018.pdf>>. Acesso em: 28 out. 2022.

MENEZES, J; MARRA, V. **Síndrome mieloproliferativa crônica: policitemia vera, mielofibrose e trombocitemia essencial**, 2004. Disponível em:<[http://www.hemorio.rj.gov.br/Html/pdf/manuais\\_2010/S%EDndrome\\_mieloprolif erativa.pdf](http://www.hemorio.rj.gov.br/Html/pdf/manuais_2010/S%EDndrome_mieloprolif erativa.pdf)>. Acesso em: 28 out. 2022.