

ACADEMIA DE CIÊNCIA E TECNOLÓGICA DE
SÃO JOSÉ DO RIO PRETO

AC&T

Emerson Jonata da Silva

Importância da Jak2 v617f na Trombocitemia
essencial

Araçatuba 2023

Resumo:

As síndromes mieloproliferativas crônicas, denominadas neoplasias mieloproliferativas (NMP), de acordo com a organização mundial da saúde (OMS), são doenças clonais de célula-tronco hematopoiética, nas quais há proliferação aumentada das séries mieloide com maturação eficaz, o que leva à leucocitose no sangue periférico aumento da massa eritrocitária ou trombocitose, várias progridem para fibrose medular ou transformação leucêmica.

O grupo de doenças mieloproliferativa são: leucemia mieloide crônica (LMC), Policitemia vera (PV), mielofibrose idiopática (MF), trombocitemia essencial (TE), leucemia neutrofilílica crônica (LNC), leucemia eosinofílica crônica não especificada (LEC- NE), mastocitose (M), e neoplasia mieloproliferativa inclassificável.

Onde os medicamentos mais utilizados para diminuição de plaquetas na TE são, Hidroxiureia, Interferon e Anagrelide.

Síndromes mieloproliferativas: Leucemia mieloide crônica, Policitemia vera, Mielofibrose idiopática, Trombocitemia essencial, Leucemia neutrofilica crônica. Leucemia eosinofílica crônica, Mastocitose.

Summary:

Chronic myeloproliferative syndromes, called myeloproliferative neoplasms (PMN), according to the World Health Organization (WHO), are clonal diseases of hematopoietic stem cells, in which there is increased proliferation of myeloid series with effective maturation, which leads to leukocytosis in peripheral blood increased erythrocyte mass or thrombocytosis, several progress to medullary fibrosis or leukemic transformation.

The group of myeloproliferative diseases are: chronic myeloid leukemia (CML), Polycythemia vera (PV), idiopathic myelofibrosis (MF), essential thrombocythemia (ET), chronic neutrophilic leukemia (NCL), unspecified chronic eosinophilic leukemia (LEC-NE), mastocytosis (M), and unclassifiable myeloproliferative neoplasia.

Where the most commonly used medications for platelet decrease in ET are, Hydroxyurea, Interferon and Anagrelide.

Myeloproliferative syndromes: Chronic myeloid leukemia, Polycythemia vera, Idiopathic myelofibrosis, Essential thrombocythemia, Chronic neutrophilic leukemia. Chronic eosinophilic leukemia, Mastocytosis.

Introdução:

As síndromes mieloproliferativas crônicas, denominadas neoplasias mieloproliferativas (NMP), de acordo com a organização mundial da saúde (OMS), são doenças clonais de célula-tronco hematopoiética, nas quais há proliferação aumentada das séries mieloide com maturação eficaz, o que leva à leucocitose no sangue periférico aumento da massa eritrocitária ou trombocitose, várias progridem para fibrose medular ou transformação leucêmica. (Chauffaille MLF, 2010).

O grupo de doenças mieloproliferativa são: leucemia mieloide crônica (LMC), Policitemia vera (PV), mielofibrose idiopática (MF), trombocitemia essencial (TE), leucemia neutrofilílica crônica (LNC), leucemia eosinofílica crônica não especificada (LEC- NE), mastocitose (M), e neoplasia mieloproliferativa inclassificável (NMPI) (Chauffaille MLF, 2010).

Entre 1975 e 1986, a TE era classificada pelo número de plaquetas superior a 1 milhão, após a exclusão de trombocitose secundária, as causas malignas ou benignas, como por exemplo Policitemia vera (PV), leucemia mieloide crônica (LCM) ou mielofibrose primária (MP), em 1986 um grupo de estudos da PV, revisou os critérios da TE, reduzindo o número de contagem de plaquetas para 600.000 mil, considerando paciente com plaquetas aumentada além de 6 meses com tendências a fenômenos trombóticos ou hemorrágicos, associadas à franca hiperplasia medular de megacariócitos hiperlobulados e agrupados na ausência de mielodisplasia ou fibrose, mesmo sendo classificados TE como doença mieloproliferativa, ela tem um curso benigno. (Bittencord R, 2010).

A incidência da TE é desconhecida apesar de vários estudos epidemiológico, a idade média para diagnóstico está entre 50 a 60 anos, existe relato de TE em crianças, mas é um achado extremamente raro.

Os mecanismo que leva as trombocitose ainda não são conhecidos, mas existe relato de produção anormal quantitativa e qualitativa de plaquetas oriundas de um clone de megacarióticos anormais, com relações a sintomas 85% dos casos são assintomáticos, sendo descoberto em hemograma de rotina, os sintomas são variável podendo ocorrer perda de peso, cefaléia, febre,

sudorese, prurido, ataques isquêmico transitório, amaurose fugaz, angina, priapismo, abortamento no primeiro trimestre da gravidez e eritromelgia. (Silva HF,2003)

O diagnóstico é feito através de descoberta de trombocitose em hemogramas de rotina, outra descoberta inclui leucocitose ou, menos frequente anemia leve, à biopsia de medula óssea revela hiperplasia variando de normal a leve, com elevação do número de megacariócitos grandes e maduros, os exames de mutação JAK2V617F, CALR e MPLW515L são bastante utilizadas para excluir a hipótese de trombocitose reativa. (KANTARJIAN MHMD, 2018)

Quadro abaixo representa os critérios para TE estabelecido pela OMS. (KANTARJIAN MHMD, 2018)

1- Contagem de plaquetas sustentadas = 450,000.
2- Biópsia de medula óssea mostrando proliferação, principalmente da linhagem megacariocítica, com o aumento do número de megacariócitos grandes e maduros, nenhum aumento significativo de desvio à esquerda de granulopoiese ou eritropoiese neutrofilica.
3- Diagnósticos que não atende os critérios da OMS para o PV, MFP, LMC, SMD ou outros neoplasma mieloides.
4- Demonstração do JAK2V617F de outro marcador clonal, ou ausência de um marcador clonal ou nenhuma evidência de trombocitose reativa.

O diagnostico diferencia da TE depende exclusivamente das causas secundarias, as causas mais frequentes são falta de ferro, condições inflamatórias e infecções crônicas, malignidade e esplenectomia anterior, também deve ser excluído os diagnostico de LMC, PV, MFP ou SMD.

Os testes dos genes BCR-ABL, o gene ABL (Abelson Leukemia gene, nomeado a partir de Hebert Abelson), BCR (breakpoint cluster region), são usados para excluir a presença de LMC, a biopsia de medula óssea é importante para excluir a presença de MFP e SMD, a diferenciação de TE e MFP pré-fibrótica também deve ser importante, considerando que os pacientes com MPF pré-fibrótica correm o risco maior de progressão para MFP manifesta ou de transformação para LMA (leucemia mielocítica aguda) e de sobrevida mais curta. (KANTARJIAN MHMD, 2018)

Diante de vários estudos sobre SMPs (Síndromes mieloproliferativas), finalmente entre março e abril de 2005, finalmente resultou na descrição de uma única mutação no gene JAK2, recorrente em pacientes SMPs clássicas, Bcr-Abl negativas, A proteína JAK2 pertencente à família das Janus quinases, é também um tirosina-quinase, fosforilada em resposta à ação de diversas citocinas, ativando diferentes vias de sinalização intracelular e participando do processo de transdução do sinal, essa alteração é somática adquirida, sendo detectada em células de linhagem eritróide e mieloide mas não em células T ou células da mucosa bucal. (Costa FF,2008)

Medicamentos utilizados na TE:

Hidroxiureia: Há três décadas tem sido o agente de escolha na SMP, com a finalidade de citorredução ele inibe a síntese de DNA, onde bloqueia a enzima ribonucleoside redutase, esse medicamento é utilizado para reduzir e manter as contagens de plaquetas inferiores a 400,000 mil, o medicamento leva em média trinta dias para citorreduzir as plaquetas, mais tem pacientes que pode demorar três meses para alcançar o resultado esperado, a falha de citorredução pode ocorrer em menos de 5% dos pacientes. Diante de estudos pacientes com a mutação JAK2 positiva foi mais preciso a queda de plaquetas. (Bittencord R, 2010).

Interferon: É um agente imunomodulador com propriedades biológicas capazes de interferir na diferenciação celular, onde seu efeito antiproliferativo no megacariócitos, faz com que reduz o número de plaquetas, porém não está indicado para o TE, nunca foi licenciado pela Anvisa e nem pelo FDA.

E um agente de difícil administração e sua recomendação é bastante limitada, devido vários efeitos colaterais. (Bittencord R, 2010).

Anagrelide: É um composto imidazo-quinazolina ele é seletivo para a linhagem megacariocítica, onde age na fase pós-mitótica do desenvolvimento, inibindo a maturação, diante estudos Cacciola e colaboradores descreveu sua experiência com a medicação, enfocando a redução dos níveis plaquetários e a reversão de 20% das mutação JAK2 nos pacientes positivos para TE, foi considerado efetivo para a redução das plaquetas. (Bittencord R, 2010).

Conclusão:

Diante das pesquisas bibliográficas realizadas, na TE é importante reconhecer os sintomas e os parâmetros para o diagnóstico de acordo com os novos critérios da OMS estabelecidos em 2008, um avanço importante na TE foi a descoberta da mutação do gene JAK2 e MPL que alavancou as pesquisas para encontrar bloqueadores moleculares para o tratamento, mas ressaltando que existem outros eventos moleculares responsáveis pela TE, onde não podemos deixar de citar a indústria farmacêutica que tem sido importante no tratamento, onde tem dados resultados na diminuição de plaquetas de pacientes com TE.

Referência bibliográfica:

MLLF Chauffaille - Revista Brasileira de hematologia e hemoterapia, 2010 - SciELO Brasil

RI Bittencourt, K Poncelet, ACC Almeida... - Revista brasileira de ..., 2010 - SciELO Brasil

AB Leite, HF Silva, OL Nogueira - Revista brasileira de hematologia e ..., 2001 - SciELO Brasil

VHM Kantarjian, S Verstovsek - medicinanet.com.br

O cromossomo Philadelphia e o gene BCR-ABL na LMC - Abrale

BCR Monte-Mór, FF Costa - Revista Brasileira de Hematologia e ..., 2008 - SciELO Brasil