

ACADEMIA DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA

BEATRIZ LOPES FERRARI

TROMBOCITEMIA ESSENCIAL: ASPECTOS CLÍNICOS E CRITÉRIOS
DIAGNÓSTICOS LABORATORIAIS

SÃO JOSÉ DO RIO PRETO- SP

2023

BEATRIZ LOPES FERRARI

**Essencial Thrombocytomia: clinical aspects and laboratory
diagnostics criteria**

**Trombocitomia Essencial: aspectos clínicos e critérios diagnósticos
laboratoriais**

Dissertação constituída por artigo apresentada a
Academia de Ciência e Tecnologia para obtenção do título de especialista em
Hematologia Clínica e Laboratorial

SÃO JOSÉ DO RIO PRETO-SP

2023

RESUMO

Introdução: a trombocitemia essencial (TE) classifica-se como uma neoplasia mieloproliferativa que geralmente acomete pacientes com idade igual ou superior a 50 anos, sendo descoberta acidentalmente a partir de exames de rotina como o hemograma que apresenta uma elevação significativa na contagem plaquetária. **Objetivo:** compreender os aspectos clínicos e critérios diagnósticos laboratoriais na trombocitemia essencial.

Metodologia: neste estudo, foi realizada uma revisão bibliográfica de natureza expositiva do tipo descritiva, em que o acesso as informações e dados para a realização desta pesquisa foi por meio de artigos científicos disponíveis no Scielo, PubMed, periódicos de hematologia e livros. **Resultados e Conclusão:** pode-se concluir a partir desse estudo que a trombocitemia essencial (TE) é uma neoplasia mieloproliferativa que na maioria dos casos é descoberta acidentalmente e que para seu diagnóstico se faz necessário a compreender a relação entre os aspectos clínicos e critérios diagnósticos laboratoriais, como demonstrou essa pesquisa.

Palavras chave: critérios clínicos e diagnósticos. neoplasias mieloproliferativas. trombocitemia essencial

ABSTRACT

Introduction: Essential thrombocythemia (ET) is classified as a myeloproliferative neoplasm that usually affects patients aged 50 or over, and is discovered accidentally through routine tests such as a blood count that shows a significant increase in platelet count. **Objective:** To understand the clinical aspects and laboratory diagnostic criteria in essential thrombocythemia. **Methodology:** In this study, a descriptive bibliographic review was carried out, in which access to information and data for this research was through scientific articles available on Scielo, PubMed, hematology journals and books. **Results and Conclusion:** It can be concluded from this study that essential thrombocythemia (ET) is a myeloproliferative neoplasm that in most cases is discovered accidentally and that for its diagnosis it is necessary to understand the relationship between clinical aspects and laboratory diagnostic criteria, as this research has shown.

Key words: clinical and diagnostic criteria. myeloproliferative neoplasms. essential thrombocythemia

1 INTRODUÇÃO

A Trombocitemia Essencial (TE) classifica-se como uma neoplasia mieloproliferativa que geralmente acomete pacientes com idade igual ou superior a 50 anos.

A importância desta pesquisa se deve ao fato de que a Trombocitemia Essencial (TE) ainda é pouco conhecida em seu âmbito diagnóstico, uma vez que em sua maioria é descoberta ao acaso isto é: por meio de exames de rotina, tais como o hemograma que apresenta um aumento significativo no número de plaquetas ($> 500.000/ \text{mm}^3$).

A partir de estudos sobre a etiologia da Trombocitemia Essencial é possível obter um diagnóstico mais assertivo e um tratamento adequado, assim possibilitando uma melhor qualidade de vida para esse paciente.

A Trombocitemia Essencial é um tipo de neoplasia que acomete a medula óssea fazendo com que essa produza células em excesso, neste caso os megacariócitos. Por essa razão se faz necessário explicar e definir alguns processos fisiológicos importantes, tais como: o processo que dá origem as plaquetas.

De acordo com Szalai *et al.* (2006), a trombopoiese é o processo de gênese de plaquetas a partir dos megacariócitos maduros, sua liberação para a corrente sanguínea é mediada pela trombopoietina, uma importante citocina que é responsável pelas modificações que ocorrem no citoplasma do megacariócito maduro que por sua vez, permite a liberação de plaquetas no sangue.

Na opinião de D'Amico e Villaça (2013):

Os trombócitos ou também chamados de plaquetas são fragmentos citoplasmáticos anucleados, originados a partir dos megacariócitos, os quais são sintetizados na medula óssea. A concentração das plaquetas no sangue é de aproximadamente 150 a 450.000/mm³, sendo seu tempo de duração na corrente sanguínea em média de 7 a 10 dias.

Segundo Guyton e Hall (2011):

Em relação à composição e à estrutura plaquetária sabe-se que essas possuem um citoplasma constituído por moléculas de actina, miosina, resíduos endoplasmático e do complexo de Golgi, mitocôndrias e sistemas de enzimas que são responsáveis pela síntese de trifosfato de adenosina (ATP), difosfato de adenosina (ADP), prostaglandinas, fator estabilizante de fibrina e fatores de crescimento que promovem o crescimento e multiplicação dos fibroblastos e demais células do epitélio vascularizado. A membrana celular plaquetária tem sua superfície formada por

glicoproteínas com o intuito de impedir a aderência da lesão ao endotélio vascular, sendo esta constituída por fosfolipídeos que atuam nos processos de coagulação sanguínea.

Para Castro *et al.* (2006), os trombócitos são constituídos por quatro estruturas sendo essas: a zona periférica composta pela membrana externa e interna; pelo sistema canicular aberto (SCA) e por fosfolipídios que servem como substrato para síntese de tromboxano A₂ (importante vasoconstritor e agregador plaquetário) e ácido araquidônico; zona sol-gel formada a partir de um citoesqueleto (forma discoide do trombócito) e de um sistema contrátil; zona de organelas cuja composição são grânulos alfa (proteínas adesivas e fatores de coagulação como o Von Willebrand), grânulos densos (ATP e ADP) e componentes, como lisossomos e mitocôndrias e por fim o sistema de membranas composto pelo sistema tubular denso, no qual encontra-se concentrado o cálcio, cuja importância está no auxílio a produção das prostaglandinas.

Conforme Guyton e Hall (2011):

As plaquetas desempenham tanto funções hemostáticas quanto funções não hemostáticas. Em relação às funções não hemostáticas, as plaquetas executam uma importante ação nos processos inflamatórios e processos de cicatrização de feridas, interagindo com os leucócitos em que liberam aminas vasoativas, citocinas, mitógenos e fatores de crescimento, os quais estão contidos nos grânulos alfa plaquetários (α -grânulos) de forma a promover a quimiotaxia, proliferação, diferenciação celular, neovascularização e deposição de matriz celular. Entretanto, a principal função plaquetária é a hemostática, que consiste em auxiliar a reparação de lesões vasculares e impedir a ocorrência de hemorragias por meio da formação do tampão hemostático primário.

Conforme Chauffaille (2010), as plaquetas possuem um papel fundamental no corpo humano, por essa razão quando se encontram alteradas de forma qualitativa ou quantitativa (aumentadas ou diminuídas) resultam em desordens somáticas, como por exemplo a Trombocitemia Essencial, uma neoplasia mieloproliferativa (NMP) caracterizada pela elevação no número de plaquetas pela ocorrência de hiperplasia megacariocítica.

Segundo Chauffaille (2010), a quarta edição da classificação da Organização Mundial da Saúde, as síndromes mieloproliferativas crônicas, atualmente classificadas como neoplasias mieloproliferativas (NMP), são definidas como doenças clonais da célula tronco mieloide, cujas tais doenças caracterizam-se pelo aumento proliferação das séries mieloides em que há maturação eficaz, o que pode resultar em leucocitose no sangue periférico, aumento na massa

eritrocitária ou trombocitose. As neoplasias mieloproliferativas podem também progredir para fibrose medular ou transformação leucêmica.

Na opinião de Leite et al. (2001), a trombocitopenia essencial é uma doença mieloproliferativa crônica que se caracteriza pela multiplicação dos megacariócitos na medula, no entanto esse evento atípico causa um quadro clínico com elevação nas trombócitos circulantes, além de sinais clínicos ao paciente com TE, como: esplenomegalia, episódios trombóticos ou hemorrágicos. Importante mencionar que a trombocitemia essencial pode receber diferentes nomes, sendo estes: trombocitemia idiopática, trombofilia essencial e trombocitose essencial.

2 OBJETIVO

Compreender os aspectos clínicos e critérios diagnósticos laboratoriais na Trombocitemia Essencial.

3 CASUÍSTICA E MÉTODO

Em pesquisas científicas existem diversos caminhos para conhecer e refletir sobre a produção de conhecimentos de uma área, uma vez que o conhecimento obtido deve sempre ser compartilhado e não guardado para si próprio, assim se constrói ciência.

Neste estudo, o caminho escolhido foi uma revisão bibliográfica de natureza expositiva do tipo descritiva.

O acesso as informações e dados para a realização desta pesquisa foi por meio de artigos científicos disponíveis no Scielo, PubMed, periódicos de hematologia e livros. Ressaltando que os mesmos foram escolhidos cautelosamente, considerando sua importância ao tema, isto é: Trombocitemia Essencial.

4 RESULTADO

Como mencionado na seção anterior dessa pesquisa, os dados obtidos foram coletados cautelosamente em plataformas científicas renomadas.

Para Nangalia e Green (2017), as neoplasias mieloproliferativas (NMP) são doenças hematopoiéticas clonais sendo caracterizadas em sua fase crônica por uma hiperprodução de células hematopoiéticas diferenciadas. Além disso, os neoplasmos mieloproliferativos tem diferentes formas de serem classificados, como por exemplo: negativos para cromossomo Filadélfia em que são inclusas as seguintes doenças: policitemia vera (PV), mielofibrose (ME) e a trombocitemia essencial (TE).

Dentre as neoplasias de linhagem mieloproliferativas está a trombocitemia essencial que foi descrita em 1934 como “trombocitemia hemorrágica”, pois a mesma manifestava-se através de complicações vasculares, tais como trombose e distúrbios hemorrágicos. De acordo com Santos *et al.* (2011), a trombocitemia essencial (TE) foi classificada no grupo de doenças mieloproliferativas, em que estavam presentes outros grupos de neoplasmos mieloproliferativos, como: leucemia mieloide crônica (LMC), policitemia vera (PV) e mielofibrose primária (FMP).

Com a descoberta do cromossomo Filadélfia (Ph), as doenças mieloproliferativas foram denominadas como Ph-negativas em que são englobadas a trombocitemia essencial, policitemia vera e fibrose medular primária e que cuja caracterização é dada pela heterogeneidade, pois essas três doenças possuem origem clonal em uma célula tronco hematopoiética pluripotente levando essas a compartilharem distintas características clínicas, biológicas e hematológicas. (Santos *et al.*, 2011)

A Organização Mundial da Saúde (OMS) em 2016, revisou os critérios diagnósticos para trombocitemia essencial (TE), conforme a tabela 1:

Tabela 1 - Critérios diagnósticos da Organização Mundial da Saúde de 2016 para trombocitopenia essencial.

Critérios maiores para Trombocitemia Essencial (TE)
--

1. Contagem de plaquetas $\geq 450 \times 10^9/L$
2. Biópsia de MO mostrando proliferação principalmente da linhagem de megacariócitos com aumento do número de megacariócitos aumentados, maduros e com núcleos hiperlobulados. Sem aumento significativo ou desvio à esquerda na granulopoiese neutrofílica ou eritropoiese e muito raramente aumento menor (grau 1) nas fibras de reticulina.
3. Não preencher os critérios da OMS para *BCR-ABL1*⁺ CML, PV, PMF, síndromes mielodisplásicas ou outras neoplasias mieloides.
4. Presença de mutação *JAK2*, *CALR* ou *MPL*

Crítérios menores para Trombocitemia Essencial (TE)

Presença de marcador clonal ou ausência de evidência de trombocitose reativa.

O diagnóstico de TE requer o preenchimento de todos os 4 critérios maiores ou dos três primeiros critérios maiores e do critério menor.

Fonte: ARBER *et al.* (2016)

A tabela 1, demonstra os critérios maiores e menores para o diagnóstico da trombocitemia essencial (TE), em que os critérios maiores são baseados inicialmente pela contagem plaquetária do paciente, o próximo passo é a biópsia de medula, pois a trombocitemia essencial é classificada como neoplasia mieloproliferativa, então se faz necessário observar a atividade da medula óssea, isto é: hiperproliferação de megacariócitos etc. Em continuidade aos critérios maiores, estes não devem preencher os critérios da OMS para os marcadores, *BCR-ABLI*⁺, Leucemia Mieloide Crônica (LMC), Policitemia Vera (PV), Mielofibrose primária (PMF), síndromes mielodisplásicas e outras neoplasias mieloides, além disso para diagnosticar a TE, a mutação *JAC2*, *CALR* ou *MPL* deve estar presente.

Quanto aos critérios menores para a trombocitemia essencial (TE), a tabela 1 diz que deve haver a presença do marcador clonal ou ausência de evidência de trombocitose reativa.

Por fim, o diagnóstico de TE requer o preenchimento de todos os quatro critérios maiores ou dos três primeiros critérios maiores e do critério menor, apresentados na tabela 1.

De acordo com Castilho (2017), as neoplasias mieloproliferativas são um conjunto de distúrbios hematológicos que resultam da proliferação clonal de progenitores hematopoiéticos da linhagem mielóide que, no caso da trombocitemia essencial, podem conduzir a uma trombocitose sustentada.

Para Barbui *et al.* (2020), a trombocitemia é a neoplasia mieloproliferativa mais comum, sendo sua incidência de aproximadamente 1,5 a 2 casos por 100.000 pessoas/ano. Devido a essa significativa prevalência, será descrito abaixo seus principais aspectos clínicos dessa doença.

Na opinião de Funk *et al.* (2010), as doenças mieloproliferativas podem ser classificadas de acordo com a sua estratificação de risco, em que está incluso a categoria de risco, idade, histórico de trombose e fator de risco cardiovascular.

Conforme Funk *et al.* (2010), realizaram uma tabela para expor a estratificação de risco para pacientes com trombocitemia essencial, que classifica a TE da seguinte forma (tabela 2):

Tabela 2 - Estratificação de risco para pacientes com Trombocitemia Essencial (TE).

Categoria de Risco	Idade acima dos 60 anos ou história de trombose	Fator de Risco Cardiovascular
Baixo	Não	Não
Intermediário	Não	Sim
Alto	Sim	Irrelevante

Fonte: Funk *et al.* (2010).

A tabela 2 demonstra a estratificação de risco para pacientes com trombocitemia essencial, de forma a observar a relação entre os dados expostos na tabela e alguns fatores como a hipertensão, diabetes, hiperlipidemia e tabagismo.

A respeito das manifestações clínicas da trombocitemia essencial, para Swerdlow *et al.* (2008), essa neoplasia mieloproliferativa apresenta-se na maioria dos casos como assintomática, sendo acidentalmente descoberta em exames de rotina. Sua apresentação clínica é muito variável, uma vez que podem ocorrer sintomas inespecíficos como, a perda de peso, cefaleia, sudorese, prurido, ataques isquêmicos transitórios, amaurose fugaz (perda de visão súbita e transitória), angina, priapismo, abortamento no primeiro semestre da gravidez e eritromelalgia nos membros superiores e inferiores (dores, sensação de formigamento).

Na opinião de Swerdlow *et al.* (2008), os pacientes com TE apresentam normocitose e normocromia na série eritrocitária, todavia quando há presença de eventos hemorrágicos, ocorrerá alterações na série vermelha. Além disso, os pacientes possuem uma evidente trombocitose com anisocitose, isto é: a série plaquetária pode ter alterações morfológicas, sendo essas: plaquetas gigantes, dismórficas ou agranulares. A contagem da série leucocitária é geralmente normal, no entanto, pode-se observar uma leve basofilia.

A medula óssea dos pacientes com TE é normocelular ou moderadamente hiperclular evidenciando proliferação megariocítica, em que os megacariócitos apresentam alterações morfológicas em seu tamanho, sendo possível encontra-los agrupados ou dispersos na medula. A respeito da morfologia dos megacariócitos estes possuem um citoplasma abundante e núcleos hiperlobulados que os caracteriza como atípicos. (Swerdlow *et al.*, 2008)

Por fim, os pacientes com TE apresentam mutações genéticas significativas que estão diretamente relacionadas aos critérios diagnósticos e prognósticos, como por exemplo, a mutação na cinase Janus 2 (*JAK2V617F*) descoberta em 2005 que possibilitou o entendimento das NMPs, *BCR-ABL* negativas clássicas. (Sardinha, 2016).

De acordo com Sardinha (2016), a proteína JAK2 pertence à família janus cinases, isto é: tirosinocinases não receptoras que são componentes integrais na sinalização por citocinas e fatores de crescimento, sendo essas sinalizadores intermediários da hematopoiese. Além disso as proteínas JAK possuem dois domínios cinase-like (JH1 e JH2), os quais apenas o domínio JH1 possui atividade enzimática, enquanto o JH2 é um pseudocinase, que atua como regulador negativo da atividade cinase, em que esta função é autoinibitória, ou seja, a mesma é perdida com a mutação *JAK 2 V617F*. Essa mutação resulta em uma capacidade de resposta e sinalização independente de citocinas, levando assim à ativação de múltiplas cascatas de sinalização, como por exemplo, as das proteínas *STAT* (transdutor de sinal e ativador de transcrição).

5 CONCLUSÃO

Pode-se concluir a partir de estudo que a Trombocitemia essencial (TE) é uma neoplasia mieloproliferativa que na maioria dos casos é descoberta acidentalmente e que para seu diagnóstico se faz necessário compreender a relação entre os aspectos clínicos e critérios diagnósticos laboratoriais, como demonstrou essa pesquisa.

6 REFERÊNCIAS

ARBER, D. A. et al. The 2016 Revision to the World Health Organization Classification of Myeloid Neoplasms and Acute Leukemia. **Blood**, v. 127, n. 20, p. 2391–405, 2016.

BARBUI, T. et al. The new WHO classification for essential thrombocythemia calls for revision of available evidences. **Blood Cancer Journal**, v. 10, n. 2, fev. 2020.

CASTILHO, B. E. DE M. **Trombocitemia essencial: etiopatogenia e terapêutica**. Disponível em: <<https://estudogeral.uc.pt/handle/10316/82095>>. Acesso em: 30 ago. 2023.

CASTRO, H. C. et al. Plaquetas: ainda um alvo terapêutico. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**, v. 42, p. 321–332, 1 out. 2006.

CHAUFFAILLE, M. DE L. L. F. Neoplasias mieloproliferativas: revisão dos critérios diagnósticos e dos aspectos clínicos. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, v. 32, n. 4, p. 308–316, 2010.

FUNKE, V. M. et al. Leucemia mieloide crônica e outras doenças mieloproliferativas crônicas. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, v. 32, p. 71–90, maio 2010.

GUYTON, A.C.; HALL, J.E. Tratado de Fisiologia Médica. In: GUYTON, A.C; HALL, J.E. Hemostasia e Coagulação Sanguínea. Rio de Janeiro: Elsevier, 2011.p.475.

LEITE, A. B.; SILVA, H. F.; NOGUEIRA, O. L. Trombocitemia Essencial. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, v. 23, n. 1, abr. 2001.

LORENZI, Therezinha Ferreira. Atlas em Hematologia: Clínica hematológica ilustrada. In: D'AMICO, E.A; VILLAÇA, P.R. Fisiologia da hemostasia. Rio de Janeiro: Guanabara-Koogan, 2013. p. 144.

NANGALIA, J.; GREEN, T. R. The evolving genomic landscape of myeloproliferative neoplasms. **Hematology**, v. 2014, n. 1, p. 287–296, 5 dez. 2014.

SANTOS, L. C. DOS et al. Cytogenetics, JAK2 and MPL mutations in polycythemia vera, primary myelofibrosis and essential thrombocythemia. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, v. 33, n. 6, p. 417–424, 2011.

SARDINHA, M. P. **Mielofibrose secundária a trombocitemia essencial : caso clínico e revisão bibliográfica**. Disponível em: <<https://repositorio.ul.pt/handle/10451/29047>>. Acesso em: 29 ago. 2023.

SWERDLOW, S. H. et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. **Blood**, v. 127, n. 20, p. 2375–2390, 15 mar. 2016.

SZALAI, G.; LARUE, A. C.; WATSON, D. K. Molecular mechanisms of megakaryopoiesis. **Cellular and Molecular Life Sciences**, v. 63, n. 21, p. 2460–2476, 11 ago. 2006.