

ATUALIZAÇÕES SOBRE A MIELOFIBROSE PRIMÁRIA

RESUMO: Introdução: A mielofibrose primária (PMF) é uma neoplasia mieloproliferativa e também é conhecida por mielofibrose com metaplasia mielóide agnogênica (desenvolvimento de hematopoese no baço e no fígado). **Metodologia:** Trata-se de uma revisão bibliográfica, de caráter descritivo, apresentando as atualizações sobre o diagnóstico de mielofibrose primária. Foram consultadas as seguintes bases de dados para o desenvolvimento da revisão: PubMed/MedLine, Google acadêmico e SciElo, e artigos disponibilizados em revistas eletrônicas e repositórios universitários. Foram incluídos artigos originais, em língua portuguesa e inglesa, com os seguintes descritores: mielofibrose primária, neoplasia mieloproliferativa, medula óssea. **Conclusão:** Este estudo permite concluir que a mielofibrose é uma doença de progressão lenta, com manifestações de sintomas bastantes difusas e podem ser relacionadas a várias enfermidades. A maior incidência está entre a população de meia idade variando entre pessoas acima dos 50 anos. No entanto, a literatura ainda aponta a necessidade de novos estudos para maiores evidências científicas.

PALAVRAS CHAVE: mielofibrose primária; neoplasia mieloproliferativa; medula óssea.

UPDATES ON PRIMARY MYELOFIBROSIS

ABSTRACT: *Primary myelofibrosis (PMF) is a myeloproliferative neoplasm and is also known as myelofibrosis with agnogenic myeloid metaplasia (development of hematopoiesis in the spleen and liver). **Methodology:** This is a descriptive bibliographic review, presenting updates on the diagnosis of primary myelofibrosis. The following databases were consulted for the development of the review: PubMed/MedLine, Google Scholar and SciElo, and articles available in electronic journals and university repositories. Original articles were included, in Portuguese and English, with the following descriptors: primary myelofibrosis, myeloproliferative neoplasia, bone marrow. **Conclusion:** This study allows us to conclude that myelofibrosis is a slowly progressive disease, with very diffuse manifestations of symptoms and can be related to several diseases. The highest incidence is among the middle-aged population ranging from people over 50 years. However, the literature still points to the need for further studies for greater scientific evidence*

KEY WORDS: *primary myelofibrosis; myeloproliferative neoplasia; bone marrow.*

INTRODUÇÃO

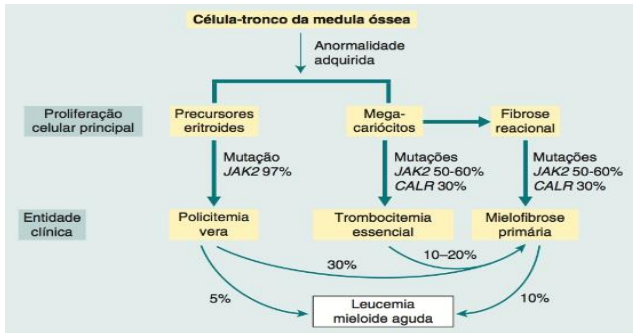
A mielofibrose primária (PMF) é uma neoplasia mieloproliferativa e também é conhecida por mielofibrose com metaplasia mielóide agnogênica (desenvolvimento de hematopoese no baço e no fígado). Afeta pacientes com mais de 50 anos em ambos os sexos. A principal característica é o desenvolvimento de uma fibrose na medula óssea com consequente estímulo para hematopoese extramedular que ocorre no baço. A célula neoplásica é o

megacariócito que libera fatores de crescimento que estimulam a proliferação de fibroblastos não neoplásicos, resultando no depósito de colágeno e fibrose medular reacional (NAOUM, 2023).

O conhecimento sobre as neoplasias mieloproliferativas (MPNs) – policitemia vera (PV), trombocitemia essencial (ET), mielofibrose primária (PMF) – acumulou-se desde a descoberta das mutações ativadoras de JAK/STAT associadas a MPNs: JAK2 V617F, observadas em PV, ET e PMF; e as

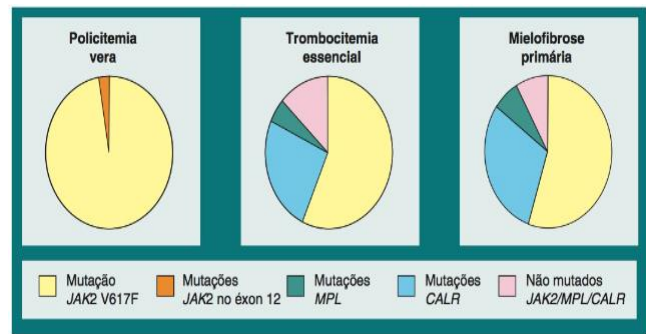
mutações *MPL* e *CALR*, encontradas em ET e PMF (HERMOUET, 2023).

A descoberta da mutação *JAK2* V617F revelou que PV, TE e MP compreendem um conjunto de condições estreitamente relacionadas, distintas de outras NMPs. Mielofibrose subsequente a PV ou TE é em tudo similar à MP; Policitemia às vezes desenvolve-se no decurso de MP (BAIN, 2016).



HOFFBRAND & MOSS, 2018.

Os distúrbios mieloproliferativos são estreitamente relacionados e ocorrem formas transicionais com evolução de uma entidade para outra durante o curso da doença. Eles estão associados com anormalidades clonais envolvendo genes que codificam as proteínas tirosinoquinases, Janus quinase 2 (*JAK2*) associada, *MPL* (o receptor para trombocitopenia) ou calreticulina. A mutação de *JAK2* (*JAK2*V617F) ocorre de modo heterozigótico ou homozigótico na medula óssea e no sangue de quase todos os pacientes com PV e em cerca de 60% dos pacientes com TE ou MFP, mostrando haver uma etiologia comum a essas três doenças. A mutação ocorre em uma região altamente conservada do domínio da pseudo-quinase, que se supõe regular negativamente a sinalização de *JAK2*. A *JAK2* desempenha um papel fundamental no desenvolvimento mieloide por transduzir sinais de citoquinas e de fatores de crescimento, incluindo eritropoetina e trombopoetina (HOFFBRAND & MOSS, 2018).



HOFFBRAND & MOSS, 2018.

A mielopoiese normalmente depende da ativação da via *JAK2*/*STAT5* por citocinas hematopoiéticas e seus receptores. A via *JAK2*/*STAT5* e a mielopoiese são fisiologicamente hiperestimuladas em caso de sangramento, hipóxia ou inflamação (STAERK, 2012).

Outras causas de hiperestimulação da via *JAK2*/*STAT5* e mielopoiese incluem as neoplasias mieloproliferativas (MPNs) crônicas Filadélfia-negativas. Os MPNs são caracterizados por uma produção excessiva de células maduras das três linhagens mieloides. Eles surgem da aquisição em um progenitor hematopoiético multipotente de uma mutação ativadora de *JAK2*/*STAT5* em um dos três genes – *JAK2*, *MPL*, *CALR* – e, portanto, podem ser vistos como versões clonais de mielopoiese (KLEPPE *et al.*, 2015).

Distinguem-se três subtipos de NMPs: trombocitemia essencial (ET), onde predomina a superprodução de megacariócitos e plaquetas; policitemia vera (PV), que afeta predominantemente a linhagem eritroide; e mielofibrose primária (PMF), caracterizada por fibrose grave da medula óssea e esplenomegalia (GREENFIELD *et al.*, 2021).

Entre as mutações que conduzem ao MPN, a mutação V617F do éxon 14 de *JAK2* (*JAK2* V617F) foi descoberta primeiro, seguida rapidamente pelas mutações do éxon 10 do *MPL* (W515L, W515K) e do éxon 9 de *CALR* (NANGALIA *et al.*, 2013).

JAK2 V617F é detectado em >95% dos casos de PV e em 50-60% dos casos de ET e PMF, enquanto *CALR* as mutações caracterizam 25-30% dos casos de ET e

PMF. As mutações *MPL* são encontradas em 5-10% dos casos de ET e PMF. Além disso, os pacientes com NMP geralmente apresentam inflamação crônica (HERMOUET *et al.*, 2015).

A mielofibrose primária (PMF) é uma neoplasia mieloproliferativa (MPN) caracterizada por mieloproliferação clonal derivada de células-tronco que é frequentemente, mas nem sempre acompanhada por mutações *JAK2*, *CALR* ou *MPL*. A mielofibrose primária (PMF) é uma das quatro neoplasias mieloproliferativas prevalentes com mutação *JAK2*, que também incluem policitemia vera (PV), trombocitemia essencial (ET) e MPN, não classificável (MPN-U) (TEFFERI, 2023).

A morfologia da medula óssea é a base primária para o diagnóstico. A presença de mutação *JAK2*, *CALR* ou *MPL*, esperada em cerca de 90% dos pacientes, é favorável, mas não essencial para o diagnóstico; essas mutações também são prevalentes nos MPNs estreitamente relacionados, ou seja, policitemia vera (PV) e trombocitemia essencial (ET). O sistema de classificação da Organização Mundial da Saúde de 2016 distingue PMF “pré-fibrótica” de “abertamente fibrótica”; o primeiro pode imitar ET em sua apresentação. Além disso, aproximadamente 15% dos pacientes com ET ou PV podem progredir para um fenótipo semelhante a PMF (pós-ET/PV MF) durante seu curso clínico (TEFFERI, 2023).

A MFP deve ser diferenciada de outras neoplasias mielóides intimamente relacionadas, incluindo leucemia mielóide crônica (CML), PV, ET, MDS, leucemia mielomonocítica crônica (CMML) e “mielofibrose aguda”. A presença de megacariócitos anôes levanta a possibilidade de LMC e deve ser investigada com teste citogenético ou molecular *BCR-ABL1*. Os pacientes que preenchem os critérios diagnósticos para PV devem ser rotulados como “PV” mesmo que apresentem fibrose substancial da medula óssea (TEFFERI, 2023).

De acordo com Naoum, 2023, o hemograma da mielofibrose primária (PMF) pode apresentar:

- Anemia normocrômica e normocítica

- Aparecimento de dacriócitos em número elevado
- Quadro leucoeritroblástico (desvio a esquerda com eritroblastos circulantes)
- Início do processo: leucocitose com trombocitose com fragmentos de megacariócitos
- Estágio avançado: pancitopenia.

Nos primórdios da doença, pode haver leucocitose e trombocitose; mais tarde na evolução, o hemograma torna-se progressivamente pancitopênico. Plaquetas gigantes e plaquetas agranuladas são comuns; ocasionalmente, há micromegacariócitos circulantes ou núcleos de megacariócitos. Análise multivariada mostra que o nível de anemia e o grau de leucocitose têm significação prognóstica independentes (BAIN, 2016).

A leucoeritroblastose do sangue periférico (ou seja, presença de hemácias nucleadas, granulócitos imaturos e dacriócitos) é uma característica típica, mas não invariável, da MFP; PMF pré-fibrótica pode não apresentar leucoeritroblastose evidente (BAROSI *et al.*, 2008).

Exames adicionais devem ser inseridos para auxiliar e certificar o diagnóstico. De acordo com Bain, 2016, caso não seja identificada a mutação *JAK2 V617F*, devem ser pesquisadas as mutações *CALR* e *MPL*, sendo evidenciadas em um terço e em 5-10% de casos respectivamente. Negatividade para as três mutações implica a indicação de análise molecular para *BCR-ABL1*, às vezes positiva, significando ter evoluído de LMC. Biópsia da medula óssea é necessária ao diagnóstico seguro, e para distinguir o estágio inicial, pré-fibrótico ou hiper celular da MP da TE. Análise citogenética pode ser útil para fazer notar a presença do cromossomo Filadélfia. Às vezes, evidencia uma anormalidade citogenética clonal.

A PMF pré-fibrótico pode imitar ET em sua apresentação e perfil de mutação (ambos podem expressar mutações *JAK2*, *CALR* ou *MPL*) e, portanto, um exame morfológico cuidadoso é necessário para distinguir os dois (BARBUI *et al.*, 2018).

Os megacariócitos em ET são distribuídos em aglomerados frouxos e são grandes e de aparência madura,

enquanto aqueles em PMF pré-fibrótica exibem aglomerados compactos, maturação anormal com núcleos hipercromáticos e irregularmente dobrados; a distinção entre TE e PMF pré-fibrótica é prognosticamente relevante (Barbui et al., 2017). Deve-se suspeitar de SMD na presença de diseritropoiese ou disgranulopoiese (BARBUI *et al.*, 2011).

LMMC é uma possibilidade na presença de contagem de monócitos no sangue periférico $>1 \times 10^9/L$ (GANGAT *et al.*, 2016).

Pacientes com mielofibrose aguda (panmielose aguda com mielofibrose ou leucemia megacarioblástica aguda) geralmente apresentam sintomas constitucionais graves, pancitopenia, esplenomegalia leve ou ausente e aumento de blastos circulantes (PATNAIK & TEFFERI, 2016).

As manifestações clínicas na MFP incluem anemia grave, hepatoesplenomegalia acentuada, sintomas constitucionais (por exemplo, fadiga, suores noturnos, febre), caquexia, dor óssea, infarto esplênico, prurido, trombose e sangramento (TEFFERI, 2023).

A eritropoiese ineficaz e a HEM (hematopoese extramedular) hepatoesplênica são as principais causas de anemia e organomegalia, respectivamente (TEFFERI, 2000).

Outras complicações da doença incluem hipertensão portal sintomática que pode levar a sangramento varicoso ou ascite, e HEM não hepatoesplênica que pode levar a compressão medular, ascite, derrame pleural, hipertensão pulmonar ou dor difusa nas extremidades. Atualmente, assume-se que a produção aberrante de citocinas por células clonais e a reação imune do hospedeiro contribuem para alterações estromais da medula óssea associadas à PMF, eritropoiese ineficaz, HEM, caquexia e sintomas constitucionais (TEFFERI, 2005).

As causas de morte incluem progressão leucêmica que ocorre em aproximadamente 20% dos pacientes, mas muitos pacientes também morrem de comorbidades, incluindo eventos cardiovasculares e

consequências de citopenias, incluindo infecção ou sangramento (TEFFERI *et al.*, 2018).

O transplante alogênico de células-tronco hematopoiéticas (AHSCT) é o tratamento de escolha para doença de risco "muito alto" e "alto" (sobrevida estimada em 10 anos: 0-13%), bem como em pacientes cuidadosamente selecionados com doença de risco intermediário (sobrevida estimada em 10 anos: 30%). A terapia medicamentosa na MF é atualmente paliativa e visa anemia, esplenomegalia e sintomas constitucionais.

Os inibidores de JAK2: Ruxolitinibe, fedratinibe e pacritinibe são aprovados pela FDA e utilizados respeitosamente em pacientes que falharam no tratamento com hidroxiureia, ruxolitinibe ou com contagem de plaquetas $<50 \times 10^9/L$ (TEFFERI, 2023).

MÉTODOS

Trata-se de uma revisão bibliográfica, de caráter descritivo, apresentando as atualizações sobre o diagnóstico de mielofibrose primária.

Foram consultadas as seguintes bases de dados para o desenvolvimento da revisão: PubMed/MedLine, Google acadêmico e SciElo, e artigos disponibilizados em revistas eletrônicas e repositórios universitários.

Foram incluídos artigos originais, em língua portuguesa e inglesa, com os seguintes descritores: mielofibrose primária, neoplasia mieloproliferativa, medula óssea.

CONCLUSÃO

Este estudo, permite concluir que a mielofibrose é uma doença de progressão lenta, com manifestações de sintomas bastantes difusas e podem ser relacionadas a várias enfermidades. A maior incidência está entre a população de meia idade variando entre pessoas acima dos 50 anos. No entanto, a literatura ainda aponta a necessidade de novos estudos para maiores evidências científicas.

REFERÊNCIAS

- Bárbara Bain, 5ª edição, 2016, Células Sanguíneas.
- Flávio Naoum, 3ª edição 2023, Doenças que alteram os exames hematológicos.
- Hoffbrand, 7ª edição, 2018, Fundamentos de Hematologia de Hoffbrand.
- Barosi G, Mesa RA, Thiele J, et al. Critérios propostos para o diagnóstico de pós-policitemia vera e mielofibrose pós-trombocitemia essencial: uma declaração de consenso do Grupo de Trabalho Internacional para Pesquisa e Tratamento de Mielofibrose . *Leucemia*. 2008; 22: 437-438.
- Hermouet S. Mutations, inflammation and phenotype of myeloproliferative neoplasms. *Front Oncol*. 2023 May 22; 13:1196817. doi: 10.3389/fonc.2023.1196817. PMID: 37284191; PMCID: PMC10239955.
- Hermouet S, Bigot-Corbel E, Gardie B. Patogênese das neoplasias mieloproliferativas: papel e mecanismos da inflamação crônica. *Mediators Inflammation* (2015) 2015 :145293. DOI: 10.1155/2015/145293.
- Nangalia J, Massie CE, Baxter EJ, Nice FL, Gundem G, Wedge DC, et al. Mutações CALR somáticas em neoplasias mieloproliferativas com JAK2 não mutado. *New Engl J Med* (2013) 369 :2391–405. DOI: 10.1056/NEJMoa1312542.
- Greenfield G, McMullin MF, Mills K. Patogênese molecular das neoplasias mieloproliferativas . *J Hematol Oncol* (2021) 14 :103. DOI: 10.1186/s13045-021-01116-z.
- Staerk J, Constantinescu SN. A via JAK-STAT e as células-tronco hematopoiéticas da perspectiva JAK2 V617F. *JAKSTAT* (2012) 1 :184–90. DOI: 10.4161/jkst.22071.
- Kleppe JM, Kwak M, Koppikar P, Riester M, Keller M, Bastian L, et al. A ativação da via JAK-STAT em células malignas e não malignas contribui para a patogênese do MPN e resposta terapêutica. *Câncer Discovery* (2015) 5 :316–31. DOI: 10.1158/2159-8290.CD-14-0736.
- Tefferi A. Primary myelofibrosis: 2023 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am J Hematol*. 2023 May;98(5):801-821. DOI: 10.1002/ajh.26857. Epub 2023 Feb 6. PMID: 36680511.
- Tefferi A. Mielofibrose com Metaplasia Mieloide. *N Engl J Med*. 2000; 342: 1255-1265.
- Tefferi A. Patogênese da mielofibrose com metaplasia mieloide. *J Clin Oncol*. 2005; 23: 8520-8530.
- Tefferi A, Mudireddy M, Mannelli F, et al. Neoplasia mieloproliferativa em fase blástica: estudo Mayo-AGIMM de 410 pacientes de duas coortes separadas. *Leucemia*. 2018; 32: 1200-1210.
- Barbui T, Thiele J, Gisslinger H, et al. A classificação da OMS de 2016 e os critérios diagnósticos para neoplasias mieloproliferativas: resumo do documento e discussão aprofundada. *Câncer de Sangue J*. 2018; 8:15.
- Barbui T, Thiele J, Gisslinger H, Carobbio A, Vannucchi AM, Tefferi A. Impacto diagnóstico dos critérios da OMS revisados em 2016 para policitemia vera. *Am J Hematol*. 2017; 92: 417-419.
- Gangat N, Patnaik MM, Tefferi A. Síndromes mielodisplásicas: revisão contemporânea e como tratamos. *Am J Hematol*. 2016; 91: 76-89.
- Patnaik MM, Tefferi A. Leucemia mielomonocítica crônica: atualização de 2016 sobre diagnóstico, estratificação de risco e gerenciamento. *Am J Hematol*. 2016; 91: 631-642.