



Síndrome Mieloproliferativa Crônica Inclassificável: Relato de Caso

Nondescript Chronicles Myeloproliferative Syndrome: Case Report

**Vanessa Parducci Brandão¹,
Vitória Santos de Souza¹,
Mônica Macedo².**

¹ Acadêmicas do 6º ano de Medicina, Faculdade de Medicina de Itajubá (FMI/ItMG).

² Médica. Especialista em Medicina Intensiva. Professora da Faculdade de Medicina de Itajubá (FMI/ItMG).

RESUMO

Introdução: As neoplasias mieloproliferativas são patologias que se originam de células tronco totipotentes e se caracterizam por multiplicação acelerada de uma ou mais séries sanguíneas, sem relevante displasia. São classificadas em diversos subtipos entre eles: Leucemia Mielóide Crônica, Leucemia Neutrófila Crônica, Mielofibrose Primária e Doença Mieloproliferativa Crônica Inclassificável. Essa classificação justifica-se por mutações genéticas que definem a evolução e a fisiopatologia de cada doença. **Casuística:** Apresentamos o caso de uma paciente, sexo feminino, 58 anos, com queixas inespecíficas, que por achado laboratorial suspeitou-se de leucemia. Foi submetida à investigação clínica, laboratorial, radiológica, e realizada a biópsia de MO, sendo diagnosticada com Síndrome Mieloproliferativa Crônica Inclassificável. Foi orientada a fazer uso de hidroxiureia para controle hematimétrico, porém sem melhora, iniciou citarabina. Paciente encontra-se na fase blástica da doença e devido à ausência de remissão da patologia, foi encaminhada para lista de transplante. **Discussão:** o caso foi bem conduzido quanto aos métodos diagnósticos utilizados na investigação da mesma, sendo fundamental o RT-PCR para identificação do cromossomo Philadelphia. O tratamento foi semelhante à literatura em relação aos medicamentos usados, porém algumas posologias não foram as mesmas. A condução do caso levou a paciente para a fila de transplante, visto que não houve resposta terapêutica. **Conclusão:** este relato de caso trata-se, portanto, de uma Neoplasia Mieloproliferativa Crônica do tipo inclassificável, pois não preenche os critérios diagnósticos preconizados pela Organização Mundial de Saúde, visto que foi classificada como Leucemia Mielóide Crônica atípica BCR/ABL negativa, para fins terapêuticos.

Palavras-chave: Neoplasias mieloproliferativas, Leucemia mielóide crônica, transplante de medula óssea.

ABSTRACT

Introduction: Myeloproliferative diseases are neoplasms that originate from totipotent stem cell, and is characterized by rapid proliferation of one or more blood series without significant dysplasia. They are classified into several subtypes including: Chronic Myeloid Leukemia, Chronic Neutrophilic Leukemia, Polycythemia Vera, Primary Myelofibrosis and Unclassifiable chronic myeloproliferative syndrome. This classification is justified by genetic mutations that define the evolution and pathophysiology of each disease. **Case report:** We present a case of a female, 58, with nonspecific complaints, which in laboratory finding was suspected leukemia. Underwent clinical, laboratory, radiological, underwent bone marrow biopsy, was diagnosed with Unclassifiable chronic myeloproliferative syndrome. She was oriented to make use of hydroxyurea for erythrocyte control, but without improvement, started cytarabine. The patient lies on the blast phase of the disease. Due to lack of remission of the disease, the patient was referred to the transplant list. **Discussion:** the case was properly conducted as to the diagnostic methods used in the investigation, the RT-PCR was fundamental for identification of Philadelphia chromosome. The medications used in the treatment was similar to the literature, however some doses, according to the survey were not the same. The patient was referred to transplant, because there was no therapeutic response. **Conclusion:** This case report is a Nondescript Chronicles Myeloproliferative Syndrome, since it does not satisfy the standard diagnostic recommended by the World Health Organization, as it was classified as Atypical Chronic Myeloid Leukemia BCR / ABL negative for purposes therapeutic.

Keywords: myeloproliferative neoplasms, chronic leukemia, myeloid bone marrow transplantation.

Instituição: Hospital Escola de Itajubá

Recebido em junho de 2014

Aceito em junho de 2014

Correspondência:

Mônica de Macedo e Silva
Endereço: Rua Michel el Alan, nº 205,
Morro Chic, Itajubá MG,
CEP: 37500-129
E-mail: mmsmed@yahoo.com.br

INTRODUÇÃO

As Síndromes Mieloproliferativas Crônicas, que hoje recebem a nomenclatura de Neoplasias Mieloproliferativas, são patologias clonais de células-tronco em que há produção acelerada de uma ou mais séries mieloides, nas quais não se verifica displasia relevante, porém, existe uma grande probabilidade de evolução para hematopoiese extramedular, mielofibrose e transformação leucêmica.^{1,2}

Estas podem ser divididas em entidades quando se levam em consideração as alterações clínicas e laboratoriais. O conceito de “Síndrome Mieloproliferativa” foi descrito em 1951, no jornal *Blood* pelo hematólogo William Dameshek, que incluiu dentro deste grupo as seguintes condições: Leucemia Mieloide Crônica (LMC), Policitemia Vera (PV), Trombocitemia Essencial (TE) e Mielofibrose Idiopática (MFP).^{2,4}

A Organização Mundial da Saúde, em 2001, acrescentou a este grupo, a Leucemia Neutrofílica Crônica, evento bastante raro, e a Leucemia Eosinofílica Crônica (LEC).²

Em 2008, foi redigida nova classificação, onde foi incluída a Neoplasia Mieloproliferativa Crônica Inclassificável, isto é, uma condição na qual os critérios diagnósticos não são específicos.^{2,5-7}

É importante acrescentar que a Leucemia Mieloide Crônica, além de sua forma clássica, pode apresentar também uma manifestação atípica, onde o cromossomo Philadelphia, encontra-se negativo. Assim, através da classificação de 2008, a LMC Philadelphia negativa foi renomeada para Leucemia Mieloide Crônica atípica BCR/ABL negativa.^{1,6,8}

Em relação à epidemiologia, as

Neoplasias Mieloproliferativas Crônicas combinadas apresentam incidência de aproximadamente 8-10 casos/100.000 habitantes/ano, ocorrendo com maior prevalência entre os indivíduos com mais de 50 anos e os do gênero masculino.⁹

Quanto ao prognóstico, no geral, a sobrevivência dos pacientes portadores de neoplasias mieloproliferativas se assemelha à da população normal da mesma faixa etária. Porém os pacientes idosos apresentam alto risco para complicações, levando em consideração que os mesmos mostram maior propensão para aterosclerose, cardiopatias e ou diabetes.¹⁰

Os principais fatores responsáveis pela mortalidade dos pacientes com Síndrome Mieloproliferativa são os eventos tromboembólicos, outras neoplasias malignas, a transformação leucêmica e as complicações da mielofibrose.¹⁰

Portanto, diferenciar as especificidades de cada condição através de uma anamnese e exames físicos detalhados, juntamente com os resultados de outros exames, é de suma relevância.

RELATO DE CASO

MHM, 58 anos, solteira, natural de Catanduva, procedente de Paraíso, estado de São Paulo, professora, católica, referiu que em maio de 2012 iniciou os sintomas de vertigem após atividades rotineiras, adinamia, desinteresse, ansiedade, nervosismo, dores musculares, neurogênica e óssea e sinais como palidez e emagrecimento importante. Procurou atendimento com ortopedista, que após anamnese e exame físico levantou a hipótese de fibromialgia ou neoplasia. Iniciou investigação, solicitando cintilografia óssea e recomendou

fisioterapia. Paciente referiu melhora das queixas, retornando ao ortopedista com o resultado do exame realizado em julho/2012. O resultado foi: processo osteoarticular nos ombros, punhos à esquerda, articulações da mão

direita, coluna torácica, coluna lombar e pés. Provável remodelação pós traumatismo na projeção anterior do sétimo arco costal à direita (Figura 1). Foi descartada a possibilidade de neoplasia óssea.

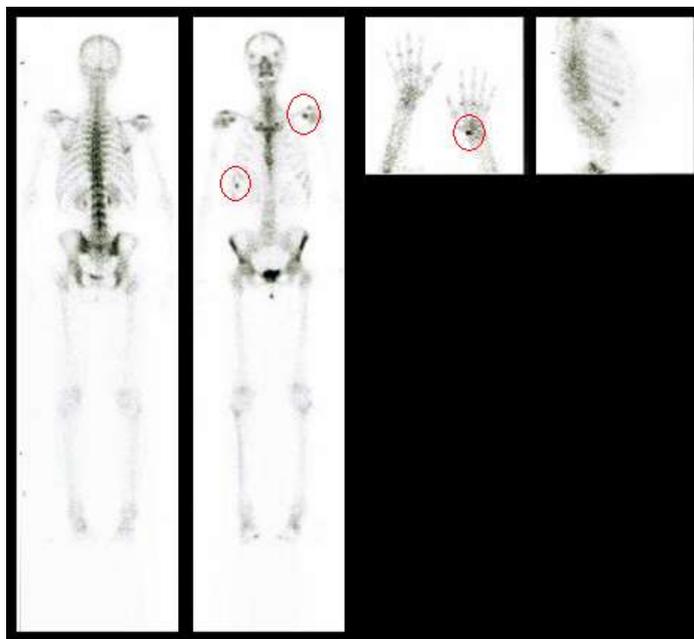


Figura 1 - Cintilografia óssea.

Em julho de 2012, em uma consulta de rotina no ginecologista, foram solicitados os seguintes exames: hemograma, urina tipo I, TSH, colesterol total e frações e glicemia. Foi observado que os seguintes resultados:

- Eritrograma: Hemácias: 3,64 milhões/mm³; Hemoglobina: 12,6 g/dL;
- Leucograma: Leucócitos: 64800/mm³; bastões: 22%; basófilos: 0% Linfócitos: 12%;
- Plaquetas: 357.000
- Demais exames solicitados sem alterações.

Paciente referiu que não apresentava nenhum sintoma específico, porém continuava com adinamia, astenia, palidez, ansiedade, etc. Foi encaminhada para o hematologista, que solicitou outros exames para uma melhor

investigação: hemograma, sorologias, marcadores inflamatórios, PCR para pesquisa de mutação BCR/ABL, ultrassonografia de abdome total e punção medular.

Resultados:

- Eritrograma: Hemácias: 3,6 milhões/mm³; Hemoglobina: 11,9g/dL;
- Leucograma: Leucócitos: 53.900/mm³; neutrófilos: 67%; bastões: 20%; linfócitos: 9%;
Obs: 21% de células jovens indiferenciadas;
- Anti HCV: Negativo; HIV: Não reagente;
- HBSAg: Não reativo; Anti HTLV I/II: Negativo;
- VHS: 15mm/h na 1ª hora; PCR: Negativo;

- Creatinina: 1,1 mg/dl;
- Mielograma: Celularidade - Medula óssea intensamente hiper celular; Setor eritrocítico: hipocelularidade relativa; Setor granulocítico: presença de células em todos os estágios maturativos; blastos: 15%; Setor megacariocítico: megacariócitos hiper celular e agrupamento de megacariócitos; Setor linfoplasmocitário: sem alterações.

Conclusão: Medula óssea intensamente hiper celular nos setores granulocíticos e megacariocítico compatível com *Doença Mieloproliferativa Crônica*.

- Método PCR (material RNA extraído de Medula óssea) quantificação do transcrito BCR/ABL1 dos tipos e13a2 e e14a2: indetectável.
- Ultrassonografia de abdome total: Hipótese diagnóstica: esplenomegalia (Figura 2)

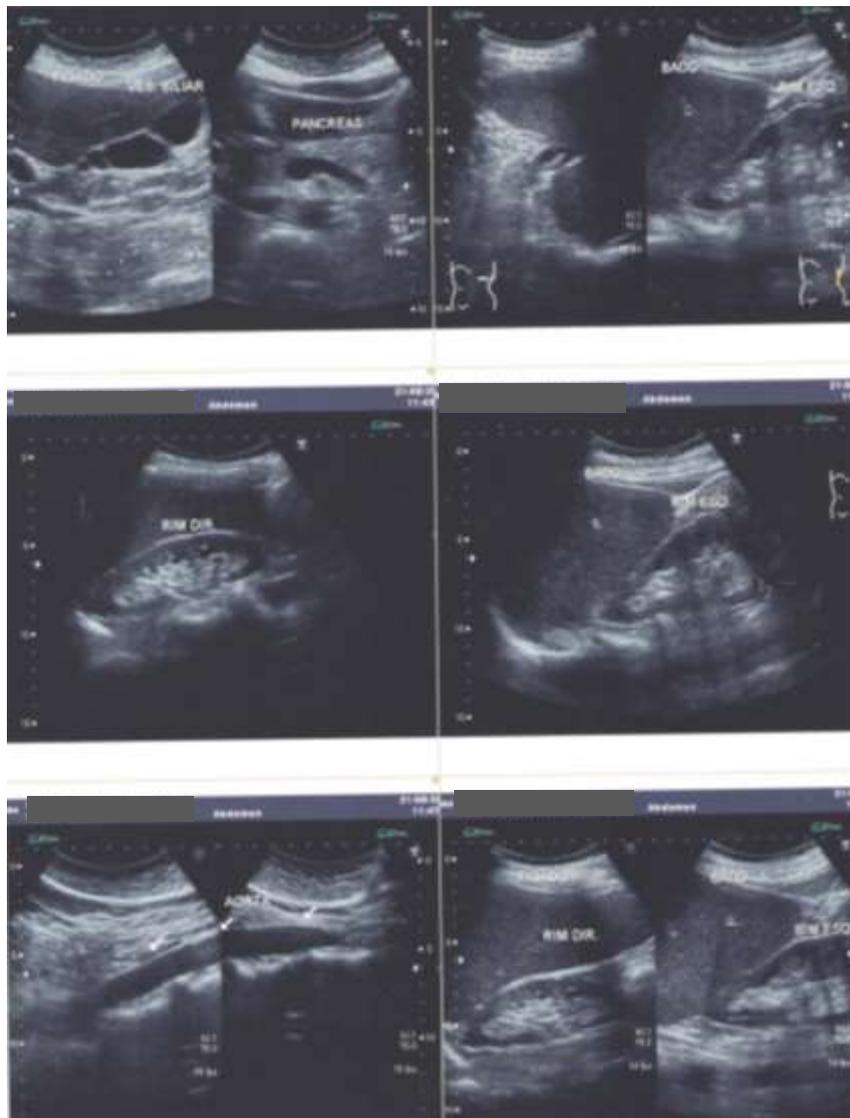


Figura 2- Imagem da ultrassonografia de abdome total.

A partir desses resultados, foi prescrita hidroxiureia (01cp 500mg /2 vezes ao dia) para tentar controlar os valores da série branca, porém ainda sem diagnóstico específico para a síndrome relatada.

Em setembro de 2012, paciente foi encaminhada para centro de hematologia. Foi solicitada uma nova avaliação, para uma segunda opinião, por não ter um diagnóstico preciso. Foram solicitados novos exames, como o de imuno-histoquímica, que demonstrou hiperplasia às custas de hiperplasia da linhagem granulocítica, com aumento do número de blastos mielóides, achados compatíveis com Neoplasia Mieloproliferativa.

Novamente foi encaminhada, desta vez para Hospital das Clínicas em Ribeirão Preto, onde solicitaram análise do rearranjo BCR/ABL por bandamento GTG, pesquisa da mutação JAK2V617F, vitamina B12, ácido fólico, Desidrogenase láctica, Coombs Direto, ferritina.

Resultados:

- Análise do rearranjo BCR/ABL por bandamento GTG: 20 metáfases obtidas por meio de cultura temporária (72 horas) de células da medula óssea sem estímulo. A análise citogenética revelou o cariótipo 46, XX apresentando expansão clonal (Figura 3).

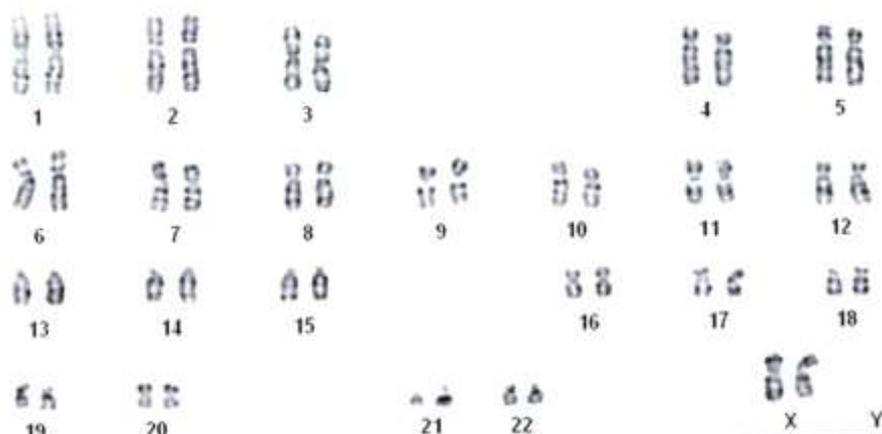


Figura 3 - Cariótipo com bandamento GTG

- Pesquisa da mutação JAK2V617F: ausência da mutação;
- Vitamina B12: > 2000 pg/ml;
- Ácido fólico: 16,17ng/ml;
- DHL: 178U/L;
- Coombs Direto: negativo;
- Ferritina: 169ng/ml.

A partir dessa investigação, foi emitido laudo destacando duas principais hipóteses diagnósticas: Leucemia Mielóide Crônica

atípica BCR/ABL negativa, e Leucemia Neutrofílica Crônica. Em relação à primeira hipótese, trata-se de uma doença muito rara. A hipótese de Leucemia Neutrofílica Crônica, embora não seja completamente preenchida, segundo os critérios da OMS 2008, deve ser considerada, principalmente se pensarmos em uma transformação blastóide.

Chegou-se à conclusão de que o transplante seria a única forma de cura e a

mesma foi incluída na lista do REREME. Foi sugerido que os parentes de primeiro grau fossem submetidos ao teste de histocompatibilidade medular, porém suas duas irmãs apresentaram HLA distintos. Foram realizados diversos exames preparatórios para possível transplante. Entre eles: tipagem sanguínea, Tipificação HLA classe 2 alta resolução e etc.

Vale ressaltar que durante todo esse período, paciente realizou hemograma semanal para controle. Em outubro e dezembro de 2012 teve queda nos valores de hemoglobina (7,6g/dl; 7,5g/dl, respectivamente), sendo necessária transfusão. Desde então, sempre que há queda da hemoglobina a paciente é submetida à transfusão sanguínea de hemácias.

Durante todo esse período paciente foi tratada com hidroxiureia 500mg 2 vezes ao dia e refere melhora dos sintomas. Mantém seguimento do tratamento com a hematologista e desde então, faz controle semanal dos exames. Em dezembro de 2012, foi sugerida a realização de anatomopatológico de material obtido da medula óssea da paciente, para acompanhamento da evolução da doença, que demonstrou resultados semelhantes ao mielograma de julho de 2012.

Em janeiro de 2013, paciente iniciou terapêutica com eritropoietina 100mg 4 vezes por semana para tentar controlar os níveis hematimétricos. Fez uso da medicação por 6 meses, contudo, este não estava produzindo o efeito desejado, pois paciente continuava necessitando realizar transfusões sanguíneas. Além disso, ao realizar exames para controle hepático, onde é metabolizada essa droga, notou-se alteração, sendo necessária a suspensão do fármaco.

Em março de 2013, paciente retornou ao Hospital das Clínicas em Ribeirão Preto e foi submetida à nova bateria de exames, dos quais a pesquisa para as mutações BCR/ABL e JAK2 continuou negativa, porém a punção mostrou relação M:E de 24:1 e ausência de blastos com 3% de promielócitos. Também ocorreu redução dos glóbulos brancos para 24.000. Notou-se, portanto, uma melhora, mas não remissão.

Então paciente foi encaminhada para centro de transplante e oncologia (AHLA) para tratamento específico em agosto de 2013. Nessa consulta, paciente relatou que estava apresentando fezes enegrecidas, de odor fétido e urina espumosa. Foram solicitados os seguintes exames: ultrassonografia de abdome, colonoscopia, clearance de creatinina e urina de 24 horas. A princípio estavam suspeitando de tumor secundário em cavidade abdominal. Os resultados dos exames, no entanto, descartaram tal hipótese.

Os resultados do clearance de creatinina e urina 24 horas não foram compatíveis com os sintomas e foram repetidos, mas não esclarecedores. Nessa mesma consulta, a médica suspendeu a hidroxiureia e iniciou citarabina 0,5mg de 12 em 12h SC por 21 dias, já que a hidroxiureia não estava sendo efetiva.

Paciente referiu por diversas vezes, que na farmácia, a medicação foi aplicada de forma errônea. O resultado do leucograma mostrou 120.000 leucócitos, sendo necessário aumentar a dose da medicação. Após 21 dias, parou com citarabina e voltou a utilizar hidroxiureia. Ao repetir o hemograma, os leucócitos se mantinham alterados. Foi então orientada a suspender hidroxiureia e retornar o uso de citarabina. Dessa vez, com dose de 0,9mg 12 em 12 horas SC 21 dias. Fez novo leucograma, apresentando melhora. Esse ciclo vem sendo

repetido a cada 21 dias e paciente realiza controle de enzimas hepáticas pelo fato das medicações apresentarem metabolização via hepática (Sistema P450). Todavia, até o momento, as enzimas (ALT, AST, Gama GT e Fosfatase Alcalina) não tiveram alterações significativas relacionadas ao uso dessa medicação.

Em outubro de 2013, paciente iniciou com terapêutica profilática para infecções. Foi receitado trimetropim 80mg associado ao sulfametoxazol 400mg 01 vez ao dia, 03 vezes por semana.

Contudo, diante da imunossupressão, em novembro de 2013, a paciente sofreu uma queda da própria altura, que resultou em fratura de membro superior esquerdo e pinçamento do nervo ciático esquerdo. Foi ao ortopedista, que apesar de ter dito que o caso tinha indicação cirúrgica, se recusou a realizá-la devido à sua doença de base, receitando apenas o uso de anti-inflamatórios, ácido zoledrônico e oscar. Como a lesão foi apenas imobilizada, paciente desenvolveu calo ósseo e ainda sente muitas dores no local. Até o momento, essa foi a única complicação.

Hoje, paciente continua com o tratamento: ciclos de 21 dias de citarabina, com 21 dias de intervalo, porém leucócitos e plaquetas continuam alterados. Sem previsão de cura, paciente espera na fila de transplante.

DISCUSSÃO

As Neoplasias Mieloproliferativas Crônicas ocorrem preferencialmente em indivíduos na faixa etária maior de 50 anos e quanto ao gênero, o sexo masculino se destaca. Na maioria dos casos, é difícil identificar a etiologia da moléstia, porém em alguns, se

encontra uma provável causa.^{9,10}

A paciente do relato de caso em questão estava na faixa dos 50 anos, porém era do sexo feminino. Como acontece na maioria das vezes, não foi possível identificar uma possível causa para o diagnóstico obtido.

O quadro clínico se caracteriza por sinais e sintomas que ocorrem devido ao acúmulo de células anormais na medula óssea. As manifestações clínicas encontradas com maior frequência são: taquicardia, fadiga crônica, febre importante, perda ponderal, imunodepressão, sangramentos nasais ou gengivais, equimoses, linfonodomegalias, hepatoesplenomegalia, dores ósseas, artralgia etc. A esplenomegalia, apesar de estar presente principalmente na mielofibrose idiopática, é o sinal mais frequente das SMPc.⁹⁻¹²

Apesar de apresentarem sinais e sintomas em comum, é fundamental lembrar que a evolução de cada condição mostra algumas diferenças.

No caso relatado, a paciente apresentou sintomas de vertigem após atividades rotineiras, adinamia, desinteresse, ansiedade, nervosismo, dores musculares, neurogênica e óssea e sinais, como palidez e emagrecimento, no início. Nota-se que estes são sinais e sintomas inespecíficos, no entanto, como estavam causando um desconforto nas atividades diárias, a paciente decidiu procurar atendimento médico. Todavia, nenhum diagnóstico preciso foi constatado. A suspeita foi levantada em uma consulta de rotina, quando exames laboratoriais solicitados para um “check up” se mostraram alterados; fato comum, visto que estas doenças podem se desenvolver de forma silenciosa.

Assim, quando houver suspeita de Síndrome Mieloproliferativa Crônica, devem-se solicitar exames como VHS e proteína C

reativa, a fim de diferenciá-las de uma doença inflamatória ou outra neoplasia concomitante. Posteriormente, os exames de escolha para diagnóstico diferencial entre as neoplasias são: hemograma; mielograma; citogenética; morfologia de sangue periférico; RT-PCR, método padrão, bastante sensível para detecção do rearranjo BCR/ABL assim como para mutação JAK2V617F; FISH e biópsia de medula óssea.^{13,14}

Vale lembrar que além dos exames laboratoriais, o exame físico é um dos critérios utilizados para obter o diagnóstico.^{1,15}

Inicialmente, no caso em questão, como a queixa principal era de “dores ósseas”, foi solicitada a cintilografia óssea, que não demonstrou neoplasia. Em seguida, em consulta de rotina foram solicitados: hemograma, urina tipo I, TSH, colesterol total e frações e glicemia. Estes, por sua vez, vieram alterados, principalmente o hemograma, que demonstrou relevante leucocitose à esquerda e diminuição importante dos níveis de eritrócitos e hemoglobina. Devido ao resultado, paciente foi encaminhada para centro de investigação especializado. No hematologista, foram solicitados exames específicos para pesquisa da hipótese diagnóstica: síndrome mieloproliferativa. Todos os exames pedidos se encaixam na literatura, como a solicitação do mielograma, exames de citogenética e RT-PCR para pesquisa de mutações, ultrassonografia de abdome, como exame complementar, assim como exames para diferenciação diagnóstica, tais como, sorologia para hepatites e HIV/AIDS, vitamina B12, ácido fólico, COOMBS direto e DHL para exclusão de anemia megaloblástica e anemia hemolítica, respectivamente.

Ainda em relação ao diagnóstico, se faz necessário o entendimento sobre as mutações

nas quais se baseiam as fisiopatologias dessas condições. Duas anormalidades genéticas têm especial importância para o desenvolvimento dessas patologias:

1 - O cromossomo Philadelphia, ou seja, o rearranjo molecular dos genes BCR e ABL1, ou a translocação t (9;22) (q34q11). O gene que resulta da união BCR/ABL1, transcreve um RNA mensageiro cuja função é traduzir uma proteína que atua como tirosino-quinase. Assim, ocorrerá o crescimento e alterações celulares que independem de citocinas, as células deixam de sofrer apoptose, a atividade das integrinas acelera e o genoma fica instável. Esta alteração, descrita em 1960, encontra-se positiva em 95% das LMC.^{1,8,16,17}

2 - Mutação do gene Janus Kinase ou mutação JAK2 V617F. Essa alteração, descoberta em 2005, é uma mutação genética adquirida e se refere à troca de uma guanina por uma timina no exon 14 do gene JAK2, que por outro lado, causa a substituição de uma valina por uma fenilalanina no locus 617 da proteína que faz parte da família Janus quinase. Esta se encontra presente em cerca de 99% dos casos de Policitemia Vera, em 40-55% dos casos de Mielofibrose Idiopática e em 40-70% dos casos relatados de Trombocitemia Essencial.^{2,15,18}

Portanto, quando se avalia o diagnóstico propriamente dito, considerado para fins terapêuticos, ou seja, Leucemia Mieloide Crônica Atípica BCR/ABL negativa, nota-se a relevância do caso em questão, pois devemos lembrar que cerca de 90 a 95% das Leucemias Mieloides Crônicas possuem o BCR/ABL positivo, e quando este se apresenta negativo, essa condição passa a ser chamada atípica. Esse evento é raro e representa somente 5% das Leucemias Mieloides Crônicas, que por sua vez

afetam apenas 1 em cada 100.000 habitantes/ano. Em um estudo de análise do rearranjo BCR/ABL por bandamento GTG e FISH, que abrangeu 25 casos de portadores de LMC teve como resultado apenas uma alteração atípica.^{1,6,8}

Desse modo, segundo a literatura, o caso foi bem conduzido quando analisamos os métodos diagnósticos utilizados na investigação da mesma. Sendo de fundamental importância o método RT-PCR para identificação do cromossomo Philadelphia. Essa afirmação se baseia em estudos, mostrando que há mais de dez anos, exames baseados na citogenética vêm sendo utilizados para diagnosticar e monitorar a terapêutica em indivíduos com Leucemia Mieloide Crônica, porém esse método é considerado invasivo e doloroso. Além disso, há registros de falhas por tratar-se de análise de metáfases. Apesar dessas desvantagens, o método descrito detecta mudanças extras no cromossomo Philadelphia que possuem relevância no diagnóstico diferencial entre as neoplasias mieloproliferativas. O procedimento RT-PCR, utilizado na investigação da paciente, quando relacionado a outros métodos diagnósticos se destaca, pois apresenta uma boa sensibilidade para detecção do rearranjo BCR/ABL, sendo padronizado para investigação das neoplasias mieloproliferativas, além de ser útil para identificação de leucemia residual mínima após tratamento quimioterápico ou transplante, bem como na confirmação de diagnósticos quando se encontra falha nos resultados citogenéticos.^{1,3,6,8,16}

O tratamento é específico, depende da classificação e da evolução de cada paciente. Este pode ser curativo ou paliativo e visa principalmente a aquisição da resposta hematológica e resposta citogenética. A

qualidade dessas respostas está diretamente relacionada com sobrevida e prognóstico da doença.^{9,13,19,20}

A conduta terapêutica baseia-se em diferentes tipos de medicação como agentes citostáticos, inibidores da tirosino-quinase, glicoproteínas e etc.^{2,19,20}

Como exemplos dessas drogas podem ser citados:

- 1- A Hidroxiureia e o Bussulfano que são agentes citostáticos amplamente utilizados nas LMC, onde atuam paliativamente, assim como na PV e na TE.^{2,19-21}
- 2- O Mesilato de imatinibe é um inibidor da tirosino-quinase BCR/ABL, isto é, atua de forma a bloquear as vias de sinalização celular ativadas pela BCR/ABL. Em pacientes com LMC, este, tornou-se padrão no tratamento e demonstrou resposta hematológica e citogenética em cerca de 75% dos casos.^{14,19,21-25}
- 3- O Interferon alfa é uma glicoproteína que realiza um efeito imunomodulatório e antiproliferativo sobre as células mononucleares e precursoras, apresentando alta efetividade na diminuição do hematócrito e da contagem de plaquetas.^{2,19,25-28}

Além dos agentes farmacológicos, outras modalidades de tratamento podem ser utilizados nas neoplasias mieloproliferativas. Entre elas:

- Flebotomia, no caso da Policitemia Vera. No entanto, constatou-se que o uso de Hidroxiurêia mostra resultados superiores;²⁵
- Esplenectomia;^{9,13,19}
- Transfusões sanguíneas em casos de Hb < 7,0g/dL e conforme sintomatologia;²⁹
- Radioterapia;^{9,13}
- Transplante de Medula óssea que, apesar das diversas complicações que podem

causar, é o único tratamento considerado curativo. O sucesso do transplante depende de vários fatores como a idade, fase da doença, a histocompatibilidade entre doador e receptor.^{19,29-31}

- Em casos de recidiva da doença de base e/ou queda de quimerismo pós transplante de células tronco hematopoiéticas alogênicas uma alternativa terapêutica que pode ser empregada é a infusão de linfócitos do doador. Esse método é usado como imunoterapia de resgate.³¹⁻³³

Nota-se, dessa maneira, que o tratamento foi semelhante à literatura em relação aos medicamentos mais usados para tal patologia, porém algumas posologias, de acordo com a pesquisa não foram as mesmas. Segundo o INCA, o tratamento no adulto deve ser iniciado com Alopurinol 300mg ao dia e controle hematológico com Hidroxiureia 1-2g/dia VO, podendo ser iniciado 3 a 4g em pacientes com leucometria muito elevada. A dose de manutenção da Hidroxiureia é ajustada de acordo com o leucograma e deve ser suspensa se leucócitos menor que 2500/mm³ e plaquetas menores que 100.000/mm³. O Alfa interferon pode ser usado com aumento gradativo da dose até atingir 5000.000U/m²/dia SC. A Citarabina pode ser usada 20mg/m²/dia SC. O Mesilato de imatinibe em doentes com mais de 18 anos, 400mg por dia VO em dose única na fase crônica da doença e na fase blástica podendo atingir 600mg por dia VO dose única. Quanto ao transplante, é interessante que sejam realizados os exames de tipificação HLA-DR para pesquisa de doador familiar e não familiar e está indicado em pacientes em fase crônica ou acelerada com faixa etária menor que 55 anos ou com até 50 anos de idade.¹⁴ Considerando as afirmações acima, ao avaliar o

caso, observa-se que a paciente não fez uso de Mesilato de imatinibe, inibidor da tirosinquinase, apesar deste ter demonstrado bom resultado terapêutico, comparado a outras medicações já existentes, devido a isso se tornou padrão de tratamento tendo melhor resposta em fases precoces da doença, pois na situação descrita, a mutação BCR/ABL encontra-se negativa. A paciente em estudo fez uso de Hidroxiureia 01cp 500mg 02 vezes ao dia, comparado com a literatura, nota-se coerência. Em relação à Citarabina preconiza-se que se use a medicação por no máximo 10 dias a cada mês e a paciente em questão faz uso de 21 dias com intervalos de mais 21 dias. Evidências do caso podem demonstrar que devido a não remissão do quadro, isto é, à manutenção de níveis hematimétricos e leucocitários alterados, situando a paciente na fase acelerada da doença, justifiquem seu uso.¹⁴

Portanto, a condução do caso levou a paciente para a fila de transplante, visto que, de acordo com a literatura, quando não há resposta terapêutica, ou seja, redução da leucometria para 10.000 cel por mm³; ausência de pró-mielócitos ou mieloblastos, menos que 5% de mielócitos ou mieloblastos, menos que 5% de metamielócitos e a plaquetometria em torno de 450.000 por mm³, tudo isso se mantendo por 4 semanas, a única chance de remissão total seria o transplante de medula óssea.^{14,22,23}

Quanto ao prognóstico, considera-se que mesmo pacientes portadores de LMC e cariótipo normal, podem apresentar aberrações cromossômicas submicroscópicas, não detectadas na citogenética padronizada. Isso significa que ao se classificar citologicamente a doença com exatidão, a terapêutica pode ser bem sucedida, na maioria das vezes quando se trata de Leucemia Mieloide Crônica que

apresenta mutação positiva, isto é, paciente com Leucemia Mieloide Crônica cromossomo Philadelphia negativa tem maiores chances de evoluir com clínica mais grave, maior morbidade e mortalidade. Assim, a paciente do relato de caso abordado se encaixa na segunda situação. Esta apresentou uma evolução desfavorável, não respondendo ao tratamento preconizado, sendo encaminhada à fila de transplante.¹⁶

REFERÊNCIAS

1. Chauffaille ML. Neoplasias mieloproliferativas: revisão dos critérios diagnósticos e dos aspectos clínicos. Rev Bras Hematol Hemoter. 2010;32(4):308-16.
2. Meireles CFA. Doenças mieloproliferativas [Mestrado]. Porto, Portugal: Universidade do Porto: Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar. 2011.
3. Rua C, Santos T, Ramirez E, Olabarria MV, Herrera M, Jaleco A. Evolução da biologia molecular nas síndromes mieloproliferativas crônicas e aplicação do seu diagnóstico na atualidade: Barcarena, Portugal: Universidade Atlântica; 2011.
4. Dameshek W. Some speculations on the myeloproliferative syndromes. Blood. 1951;6(4):372-5.
5. Figueiredo MS, Kerbaui JEC, Lourenço DM. Guias de medicina ambulatorial e hospitalar da UNIFESP-EPM. Barueri SP: Manole; 2011. p.469-83.
6. Zerbini MCN, Soares FA, Velloso EDRP, Chauffaille ML, Paes RP: Classificação da Organização Mundial da Saúde para tumores dos tecidos hematopoético e linfóide. 4ª edição, 2008- principais modificações introduzidas em relação à 3 edição, 2001. Rev Assoc Med Bras. 2011;57(1):66-73.
7. Garcia TA. Borrador de la clasificación de la oms de las neoplasias del tejido hematopoyético y linfóide. Hospital Verge de la Cinta de Tortosa, Tarragona, Espanha [Internet]; [Acesso 2014 jn 31]. Disponível em: <http://www.conganat.org/linfo.tortosa/conf/cap5/mprolif.htm>
8. Vendrame-Goloni CB, Salles ABC, Ricci Júnior O, Miguel CE, Fett-Conte AC.

CONCLUSÃO

Conclui-se que este relato de caso trata-se, portanto, de uma Neoplasia Mieloproliferativa Crônica do tipo inclassificável, pois não preenche os critérios diagnósticos preconizados pela Organização Mundial de Saúde, visto que foi classificada como Leucemia Mielóide Crônica atípica BCR/ABL negativa. E, embora a hipótese de Leucemia Neutrofílica Crônica, não seja completamente preenchida segundo os critérios da OMS 2008, deve ser considerada.

- Análise do rearranjo BCR/ABL por bandamento GTG e FISH: comparação das frequências ao diagnóstico da LMC. Arq Cienc Saúde. 2006;13(1):07-11.
9. Pollock RE, Doroshow JH, Khayat D, Nakao A, O'Sullivan B, Manual de oncologia clínica da UICC. 8ª ed. São Paulo: Fundação Oncocentro de São Paulo; 2006. p.693-719.
10. Lobo C, Menezes J, Marra V, Monteiro M. Manual do Paciente – Síndrome Mieloproliferativa crônica. Hemório - Instituto Estadual de Hematologia Arthur Siqueira Cavalcanti. Rio de Janeiro: Hemório; 2005: p.3-9.
11. Leucemia: Sintomas [Internet]. Rio de Janeiro: Instituto Nacional do Câncer José Alencar Gomes da Silva; 1996-2013 [acesso em 2014 jan 31]. Disponível em: <http://www2.inca.gov.br/wps/wcm/connect/tiposdecancer/site/home/leucemia/sintomas>
12. Ballesso M, Souto E [Internet]. Leucemia neutrofílica crônica. 2008; [Acesso em 2014 jan 31] disponível em: <http://webmail.diagnosticosdaamerica.com.br>
13. Forones NM, Tadokoro H, Freire CAR, Guias de Medicina Ambulatorial e Hospitalar UNIFESP/Escola Paulista de Medicina. 3ª ed. Barueri: Manole; 2005. p.299-319.
14. Instituto Nacional do Câncer – INCA. Leucemia mielóide crônica. Rev Bras Cancerol. 2003;49(1):5-8.
15. Monte-Mór BCR, Costa FF. A mutação JAK2 V617F e as síndromes mieloproliferativas. Rev Bras Hematol Hemoter. 2008;30(3):241-8.

16. Fett-Conte AC, Vendrame-Goloni CB, Homsí CM, Borim LNB, Zola PA, Ricci O. Estudo cromossômico no sangue periférico de pacientes com diferentes tipos de leucemia do Hospital de Base, São José do Rio Preto- SP. *Rev Bras Hematol Hemoter.* 2000;22(3):374-86.
17. Funke VM, Bitencourt H, Vigorito AC, Aranha FJ. Leucemia mielóide crônica e outras doenças mieloproliferativas crônicas. *Rev Bras Hematol Hemoter.* 2010;32(Supl.1):71-90.
18. Silva AGCC. Importância da mutação JAK2 V617F nas doenças mieloproliferativas crônicas[Dissertação]. Aveiro Portugal: Departamento de Biologia - Universidade de Aveiro; 2010.
19. Pasquini R. Leucemia mielóide crônica – variantes. In: Lopeç AC. Tratado de clínica médica. 2ª ed. São Paulo: ROCA; 2009, v. II. p.2078-83.
20. Vianna JCC, Almeida ECP. Leucemia mielóide crônica: tratamentos empregados nas diferentes fases da doença. *Saúde e Ambiente, Duque de Caxias.* 2006;1(2):60-9.
21. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Protocolo Clínico e Diretrizes terapêuticas da leucemia mielóide crônica do Adulto. Brasília: Ministério da Saúde; 2013. p.1-10.
22. Druker BJ, Guilhot F, O'Brien SG, Gathmann I, Kantarjian H, Gattermann N, et al; IRIS Investigators. Five-year follow-up of patients receiving imatinib for chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med.* 2006;355:2408-17.
23. Baccarani M, Saglio G, Goldman J, Hochhaus A, Simonsson B, Appelbaum F, et al. European Leukemia Net. Evolving concepts in the management of chronic myeloid leukemia: recommendations from an expert panel on behalf of the European LeukemiaNet. *Blood.* 2006;108:1809-20.
24. Santos LR, Morrone FB. Resultados do mesilato de imatinibe no tratamento da leucemia mielóide crônica. *Rev Graduação PUC Rio Grande do Sul.* 2008;1(1):2-14.
25. General Information About Chronic Myeloproliferative Disorders. National Cancer Institute at the National Institute of Health [Internet]; 2013 [Acesso em 2013 dez 10]. Disponível em <http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/treatment/myeloproliferative/Patient/page1>
26. Kiladjian JJ, Cassiant B, Turlure P, Cambier N, Roussel M, Bellucci S, et al. High molecular response rate of polycythemia Vera patients treated with pegylated interferon alpha-2^a. *Blood.* 2006;108:2037-40.
27. Jabbour E, Kantarjian H, Cortes J, Thomas D, Garcia-Manero G, Ferrajoli A, et al. PEG-IFN-alpha-2b therapy in BCR/ABL negative myeloproliferative disorders: final result of a phase 2 study. *Cancer.* 2007;110:2012-8.
28. Samuelsson J, Hasselbach H, Bruserud O, Temerinac S, Brandberg Y, Merup M, et al. A phase II trial of pegylated interferon alpha-2b therapy of polycythemia vera and essential thrombocythemia: feasibility, clinical and biologic effects, and impact on quality of life. *Cancer.* 2006;106:2397-405.
29. Llacer PED, Monteiro AM, D'Amico EA, Rocha JA. Manual de transfusão HC-FMUSP: Padronização para utilização de sangue e hemocomponentes no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. São Paulo: HC-FMUSP; p.30.
30. Kroger N, Mesa RA. Choosing between stem cell therapy and drugs in myelofibrosis. *Leukemia.* 2008;22:474-86.
31. Associação Brasileira de Linfoma e Leucemia – ABRALE [Internet]. Efeitos tardios do transplante de medula óssea 2006; [acesso em 2014 jan 31]. Disponível em: <http://www.abrale.org.br/uploads/files/Efeitos%20Tardios%20do%20TMO.pdf>
32. Hospital Israelita Albert Einstein São Paulo SP [Internet]. Protocolo de infusão de linfócitos do doador. 2012; [Acesso em 2014 jan 31]. Disponível em: [http://medsv1.einstein.br/diretrizes/hematologia/Infus%C3%A3o%20de%20linf%C3%B3citos%20do%20doador%20\(%E2%80%9CDLI%E2%80%9D\).pdf](http://medsv1.einstein.br/diretrizes/hematologia/Infus%C3%A3o%20de%20linf%C3%B3citos%20do%20doador%20(%E2%80%9CDLI%E2%80%9D).pdf)
33. Abdelhay ES. Valor prognóstico do quimerismo após transplante de progenitores hematopoéticos. *Rev Bras Hematol Hemoter.* 2008;30(3):173-6.

Correspondência: Mônica de Macedo e Silva Endereço: Rua Michel el Alan, nº 205, Morro Chic, Itajubá MG, CEP: 37500-129 E-mail: mmsmed@yahoo.com.br