



Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa
Ano Lectivo 2015/2016
Clínica Universitária de Hematologia

Mielofibrose secundária a Trombocitemia Essencial

Caso Clínico e Revisão Bibliográfica

Aluna: Mariana Pereira Sardinha nº12823

Orientador: Dr.º Carlos Martins

Director de Serviço: Prof. Dr.º João Forjaz de Lacerda

Lisboa, Abril de 2016

Índice

Resumo.....	2
Abstract	3
Introdução.....	4
Caso Clínico	9
Discussão.....	13
Pseudotumor cerebri	13
Trombocitemia essencial	17
Mielofibrose	22
Tratamento.....	30
Inibidores JAK2	34
Inibidores JAK2 em relação com HSC.....	36
Nova Era	38
Impacto no epigenoma	40
Conclusão	41
Agradecimentos	42
Bibliografia	43

Resumo

As doenças mieloproliferativas constituem um grupo heterogéneo de patologias, com origem numa célula progenitora hematopoiética multipotente. A classificação da Organização Mundial de Saúde inclui oito doenças mieloproliferativas crónicas: Leucemia mielóide crónica, Leucemia neutrofílica crónica, Leucemia eosinofílica crónica não especificada, Mastocitose sistémica, Policitemia vera, Mielofibrose primária, Trombocitemia essencial e Neoplasias mieloproliferativas, não classificáveis. Nesta classificação há uma extensa heterogeneidade fenotípica com base genética, ainda que algumas patologias estejam ainda muito pouco caracterizadas. Na verdade, a mieloproliferação anormal justifica-se pela activação constitucional de vias de transdução de sinais, causadas por rearranjos genéticos ou mutações que afectam as proteínas tirosina cinases ou moléculas relacionadas. Nos últimos anos, foram descritas novas mutações nos genes MPL e JAK2, que permitiram ampliar o conhecimento sobre as bases moleculares destas doenças e deste modo, aperfeiçoar a sua capacidade de diagnóstico e tratamento. Estas descobertas resultaram no desenvolvimento de terapêutica molecular dirigida, nomeadamente os inibidores JAK2. Estes fármacos têm sido efectivos no controlo da hiperproliferação de células hematopoiéticas e no alívio dos sintomas constitucionais. Os ensaios clínicos a decorrer permitirão uma melhor avaliação sobre os benefícios e segurança destes compostos. Neste trabalho é apresentado o caso clínico de uma mulher de 55 anos com diagnóstico inicial de Trombocitemia Essencial que evoluiu para Mielofibrose e com actual transformação leucémica. Assim, a partir do caso descrito pretende-se rever o diagnóstico e curso clínico das neoplasias mieloproliferativas BCR-ABL negativas, com destaque para a mielofibrose, assim como as opções terapêuticas actuais em estudo, incluindo os recentes inibidores da JAK.

Abstract

The myeloproliferative disorders constitute an heterogeneous group of diseases, which share an origin in a multipotent hematopoietic progenitor cell. The World Health Organization of the myeloproliferative neoplasms includes eight disorders: Chronic myeloid leukemia, Chronic neutrophilic leukemia, Chronic eosinophilic leukemia, Polycythemia vera, Primary myelofibrosis, Essential thrombocythosis, Systemic mastocytosis, Myeloproliferative neoplasms, unclassifiable. Within this broad classification, exists a significant phenotypic heterogeneity, and still there is some disorders rare or poorly characterized. Indeed the abnormal proliferation it's explained by the constitutional activation of signal transductional pathways, where genetic rearrangements and mutations affecting tyrosine-kinase proteins or related molecules were described. In recent years, were identified new mutations in genes MPL and JAK2, which allowed further knowledge from molecular basis and even were able to sublime the diagnostic and treatment techniques. This new chapter, triggered development of molecular targeted therapies, particularly JAK2 inhibitors. These agents, have been effective in controlling hyperproliferative hematopoietic stem cells and in relieving constitutional symptoms. Currently ongoing clinical trials will be able to give a better evaluation about drugs benefits and safety. In this work, is presented a case study of a 55-year-old woman with the initial diagnosis of Essential thrombocythemia, which evolved to myelofibrosis, and recently has presented criteria to leukemic transformation. Finally, this work intends to review the diagnosis and clinical course of myeloproliferative neoplasms, outstanding Myelofibrosis, as well as the current therapies in study, including the newcomers JAK inhibitors.

Introdução

A Organização Mundial de Saúde (OMS), classifica e agrupa as neoplasias mieloproliferativas (NMP) (Tabela 1), segundo uma série de características partilhadas entre si, nomeadamente: origem numa célula progenitora hematopoiética multipotente; produção em excesso, sem displasia significativa associada, de um ou mais dos elementos constituintes do sangue; tendência para hematopoiese extramedular, mielofibrose e transformação em diferentes proporções para leucemia aguda (LA). Contudo, existe uma heterogeneidade fenotípica significativa, tendo a mieloproliferação um carácter neoplásico e não reactivo.(1,2)

Tabela 1. Classificação da WHO das neoplasias mieloproliferativas crónicas
Policitemia vera
(1) PV fase crónica
(2) MF pós-PV
(3) PV fase blástica
Trombocitemia essencial
(1) TE fase crónica
(2) MF pós-TE
(3) TE fase blástica
Mielofibrose primária
1) MFP fase crónica
(2) MFP fase blástica
Leucemia mielóide crónica
Leucemia neutrofílica crónica
Mastocitose sistémica
Neoplasias mieloproliferativas não classificáveis

A Leucemia mielóide crónica (LMC), Leucemia neutrofílica crónica (LNC) e a Leucemia eosinofílica crónica (LEC), expressam primariamente um fenótipo mielóide, enquanto na Policitemia Vera (PV), Mielofibrose Idiopática (MFP) e Trombocitemia Essencial (TE), predomina uma hiperplasia eritróide ou megacariocítica. (3)

A PV, TE, MFP e LMC, são consideradas neoplasias mieloproliferativas clássicas (NMPs) e apresentam características clínicas e biológicas comuns. Ao contrário da LMC, cuja etiologia está relacionada à proteína constitutivamente activada BCR-ABL, o mecanismo molecular de PV, TE e MF permaneceu por muito tempo desconhecido.

Em 2005, a descoberta da mutação na cinase Janus 2 (JAK2V617F), (4-6) permitiu alargar o conhecimento relativamente à patogénese das NMPs, BCR-ABL negativas

clássicas (7). A JAK2 pertence à família de janus cinases (tirosinocinases não receptoras que são componentes integrais da sinalização por citocinas e fatores de crescimento), e é um dos sinalizadores intermediários da hematopoiese. As proteínas JAK têm dois domínios cinase-like (JH1 e JH2), sendo que apenas o domínio JH1 tem atividade enzimática. O JH2 ou pseudocinase, é um regulador negativo da atividade da cinase, sendo que esta função auto-inibitória é perdida com a mutação JAK2 V617F. Esta mutação confere uma capacidade de resposta e sinalização independente das citocinas, levando assim à activação constitutiva de múltiplas cascatas de sinalização, como as das proteínas STAT.(8-9)

Nestes últimos anos, importantes avanços têm sido feitos ao nível da biologia molecular e avaliação prognóstica da doença, com a mutação JAK2 (V617F) a estar presente em 50% dos doentes com TE e MFP e em mais de 95% dos doentes com PV. (9)

Em diferentes extensões, as três partilham a mutação, que resulta de uma permuta do nucleótido G por T na posição 1849 do exão 14, ocorrendo substituição da valina por fenilalanina no codão 617.

De facto, considerando as semelhanças, actualmente questiona-se se a PV, a TE e a MFP, devem ser consideradas doenças distintas, diferentes manifestações da mesma patologia ou uma combinação de ambas as entidades, sendo que as evidências moleculares actuais suportam a última possibilidade. (10)

Como se percebe na Figura 1, a mutação JAK2 é a base para muitas das características fenotípicas e bioquímicas destes distúrbios. Esta mutação de forma isolada não é responsável pelo fenótipo das doenças, nem a lesão iniciadora das três NMPs, havendo uma predisposição alélica subjacente. Através da Figura 1 ainda se percebe que a mutação JAK2 parece ser essencial para a transformação de TE para PV, mas não para a

transformação em MFP. (9)

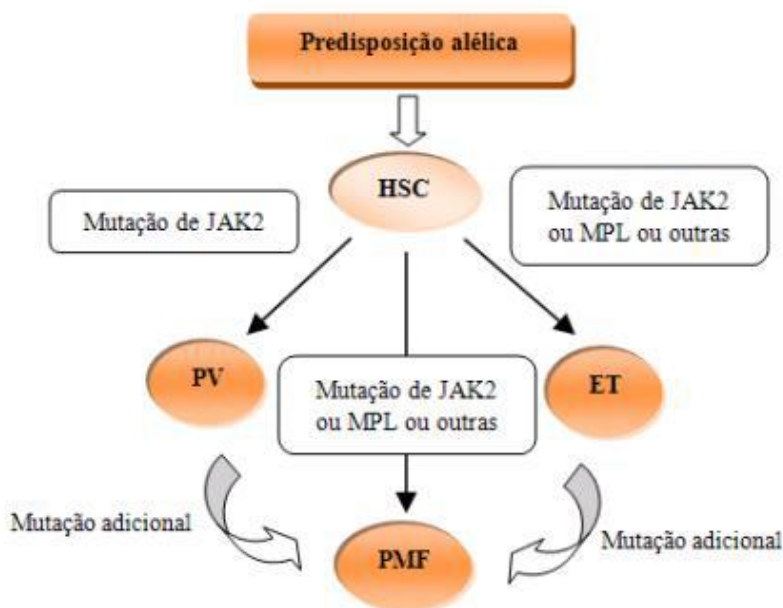


Figura 1. Patogénese das MPDs (adaptado do programa de educação da American Society of Hematology de 2006).

Mais recentemente, a identificação de mutações adicionais em JAK, mutações MPL, com activação constitutiva do receptor de trombopoietina (TPO-R); e mutações CALR, com envolvimento no controlo de qualidade da maquinaria do retículo endoplasmático e homeostasia do cálcio impulsionaram um novo conhecimento fisiopatológico das NMPs.

O gene MPL é expresso nos progenitores hematopoiéticos e nas células da linhagem megacariocítica, com mutações descritas no exão 10, em 3-8% dos doentes com MFP e MF secundária a TE. Na TE, as mutações MPL associam-se a uma contagem plaquetária superior, proliferação megacariocítica isolada, e eritropoietina sérica mais elevada. No entanto, não foram demonstradas diferenças no prognóstico deste pequeno subgrupo.(11-12-14)

Mutações, através de pequenas inserções/delecções no gene calreticulina (CALR), foram observadas em 50% dos doentes com MFP e MF secundária a TE, sem mutação JAK2 e MPL associada. Na TE esta mutação associa-se a uma menor incidência de eventos cardiovasculares major [6] e de trombose [7,15], mas com uma maior taxa de transformação fibrótica. Na MFP por sua vez, constitui um factor independente de

sobrevivência global superior, comparativamente aos outros subgrupos mutacionais [11-15].

As NMPs clássicas estão entre as neoplasias hematológicas mais frequentes e afectam predominantemente a população idosa. Na verdade, a idade avançada, o sexo masculino e a raça branca foram identificados como factores de risco. (16)

A principal causa de morbimortalidade nas NMP, são as complicações decorrentes dos efeitos trombóticos, sendo que a sobrevivência a longo prazo se encontra diminuída nas três NMPC BCR-ABL-negativa. (17)

A PV e a TE são doenças relativamente indolentes (18), associadas a uma modesta redução da esperança média de vida, sendo pouco comum a transformação para leucemia aguda, na ausência de exposição a drogas mutagénicas. Contudo, a maioria dos doentes acaba por ter uma ou mais complicações graves e potencialmente fatais, directamente atribuíveis à doença. Por outro lado, a MFP na maioria dos casos, tem uma evolução mais grave e a sobrevivência é significativamente afectada, sendo que o factor desencadeante na MFP continua ainda por esclarecer. (19)

O tratamento da PV e TE, tem como objectivo reduzir o risco de trombose, sem aumentar o risco de hemorragia ou o potencial intrínseco da progressão hematológica e, secundariamente, melhorar os sintomas, particularmente os vasomotores.

Em relação à MF, o único tratamento curativo ainda é o transplante alogénico, que apenas abrange uma minoria dos doentes. O tratamento convencional permanece essencialmente paliativo, incluindo uma abordagem “wait and see” para doentes assintomáticos. Esta abordagem tem como objectivo controlar os sintomas e complicações decorrentes da doença, bem como melhorar a qualidade de vida dos doentes, no entanto com limitado impacto na vida dos doentes.

O tratamento tem como base agentes estimuladores da eritropoiese, androgénios, imunomoduladores e drogas citoreductoras, incluindo esplenectomia ou radioterapia em doentes electivos. (20)

Actualmente, o Ruxolitinib (inibidor JAK2) é considerado a terapia mais eficaz no controlo da sintomatologia e da esplenomegalia na Mielofibrose. A descoberta da mutação JAK2, despoletou o desenvolvimento da terapia molecular dirigida, sendo que

inibidores JAK1/JAK2, seja na presença ou ausência da mutação, demonstraram alguma acção na MF.

Caso Clínico

Doente M.S.L., sexo feminino, leucodérmica, com 55 anos. Reformada (ex-administrativa), casada, residente no domicílio com marido, autónoma nas actividades da vida diária. Com 1 filho, aparentemente saudável.

Trata-se de doente com história de obesidade classe I, febre reumática no passado, sem antecedentes familiares conhecidos. Sem hábitos tabágicos, etanólicos ou toxifílicos. PNV actualizado. Medicada em ambulatório com contraceptivos orais.

Doente aparentemente saudável até 1987, quando em meados de Junho, inicia quadro de cefaleias, de início insidioso, ao nível da região temporal, bilateralmente, descritas como peso e constantes. Com 1 mês de evolução, acrescenta ao quadro, diminuição da acuidade visual e episódios de diplopia transitória, o que motivou internamento no serviço de Neurologia do HSM, para esclarecimento etiológico.

No exame objectivo geral sem alterações de relevo. No exame neurológico a destacar estase papilar bilateral e diplopia presente nos movimentos de lateroversão direita.

Realizou exames complementares de diagnóstico com exames laboratoriais de rotina e radiografia torácica a mostrarem-se sem alterações. VDRL no sangue e líquido, não reactivos; Exame neuro-oftalmológico com acuidade visual bilateral 10/10; Campimetria com aumento significativo da mancha cega e constrição papilar periférica; Realizou TC crânio-encefálica a excluir lesões ocupantes de espaço intracranianas, mostrando ventrículos intactos e atenuação dos sulcos corticais; com Punção lombar a registar pressão inicial elevada (700 mmH₂O), com exame citoquímico inocente, à excepção de uma proteinorráquia diminuída (12mg/100ml).

Efectuaram-se punções lombares de repetição, para extracção de líquido e acetazolamida oral, dieta de emagrecimento e cessação de contraceptivos orais.

Clinicamente, com melhoria e reversão rápida da sintomatologia, com regressão, em semanas, da estase papilar bilateral; normalização da prova do líquido e perda ponderal concomitante.

Neste contexto, teve alta para o domicílio, clinicamente controlada admitindo-se como causa provável do quadro um Pseudotumor cerebri.

A doente continuou seguimento na consulta de Neurologia e Neuro-oftalmologia do HSM. Realizou estudo dos potenciais evocados visuais, que se revelaram estacionários.

Até 1992, doente aparentemente assintomática, altura em que durante consulta de planeamento familiar é detectada, analiticamente, trombocitose (900.000 μ L), sendo referenciada para o SU do HSM.

Nesta altura iniciou seguimento em consulta de Hematologia e Imuno-hemoterapia do HSM, negando perda ponderal, anorexia, cansaço, eritromelalgia ou outras queixas. Realizou vários exames complementares de diagnóstico, a destacar apenas biópsia óssea com: "Amostra osteomedular com muitos espaços intertrabeculares vazios. Espessamento de algumas trabéculas ósseas e a medula presente com hiper celularidade de ligeira a moderada, com redução do nº de células adiposas. Reconhecimento de elementos das 3 séries hematopoiéticas, sendo mais proeminente o aumento do nº de megacariócitos com predomínio de formas grandes e dismorfias moderadas."

Em 1995, admitiu-se diagnóstico de Trombocitemia essencial, sem sintomatologia aparente, tendo iniciado alfa-interferão e hidroxiureia.

Em 1998 é diagnosticado hipotiroidismo secundário a alfa-interferão, com grave descompensação e conseqüente coma mixedematoso, que motivou internamento no HSM. Em 1999 substituiu-se terapêutica, iniciando anagrelide, hidroxiureia e levotiroxina após provas de função tiroideia normalizadas.

No contexto da sua doença hematológica de base, em 2004, em estudo de rotina, é detectado na ecografia abdominal: "Moderada hepatomegalia, hiperefléctora, em provável relação com alterações de natureza esteatósica mas a valorizar sob o ponto de vista clínico e analítico. Existência de esplenomegália homogénea com um diâmetro máximo seccionado de aproximadamente 170 mm, também a valorizar sob o ponto de vista clínico e analítico.". Sem manifestações clínicas ou queixas associadas.

Doente manteve-se clínica e analiticamente controlada até 2012, quando em estudo de rotina é detectada: Anemia normocítica normocrómica; Leucocitose (17.240 U/L) com mielémia; Trombocitose 556.000 μ L, com aumento da LDH 1185 mg/dL.

Realizou ecografia abdominal a revelar hepato-esplenomegália e litíase renal; e biópsia óssea com observação compatível com Mielofibrose.

Com base na história progressiva, admitiu-se uma evolução para Mielofibrose, secundária a trombocitose essencial, associando-se ruxolitinib 20mg e anagrelide.

A doente manteve-se assintomática, sem evolução dos parâmetros clínicos e imagiológicos até 2014, altura em que apresenta critérios de transformação para leucemia mielóide aguda, com blastos circulantes registados.

Realizou concomitantemente estudo molecular com pesquisa de mutação JAK2 (V617F), sendo detectada a presença da mutação. Realizou ainda estudo de compatibilidade HLA para transplante de medula óssea com a sua irmã, que concluiu não haver total partilha dos antigénios estudados.

Actualmente, encontra-se proposta para transplante hematopoético de células estaminais (HSC), estando até à data a aguardar em lista de espera.

Na última consulta de seguimento, de referir abscesso dentário em progressão, queixas de desconforto abdominal e cansaço progressivo para médios esforços, mantendo cefaleias crónicas. No exame objectivo a destacar, abdómen globoso, depressível, com baço palpável, 7 cm abaixo do rebordo costal. Analiticamente, anemia com Hb estável de 10.1g/dL, plaquetas borderline e LDH aumentada.

A destacar como intercorrências vários episódios com necessidade de suporte transfusional de hemoderivados, tendo sido o último episódio a 06/11/2014. Encontrando-se com indicação para transfusão de concentrado eritrocitário quando Hb<9g/dL.

Trata-se de doente com história de Infertilidade secundária (G1A0P1), seguida em consulta de Infertilidade no HSM desde 1992; Obesidade classe II; Diabetes mellitus tipo 2, insulino-necessitante, desde 2004; Hipertensão Arterial essencial e Cardiopatia Isquémica, com oclusão significativa da descendente anterior (99%), submetida a cateterismo com colocação de stent em 2003, seguida em consulta de cardiologia no HSM desde 2000; Doença renal crónica e Litíase renal esquerda, seguida em consulta de Nefrologia no HSM desde 2004; Abscesso dentário em 2016, com referenciação para estomatologia.

Tem um último internamento em 2014, com transferência para o HSM do Hospital de Vila Franca de Xira por infecção a Legionella, adquirida na comunidade. Realizou

durante o internamento 3 UCE e 2 pool's de plaquetas, com suspensão de Ruxolitinib durante internamento e retoma no domicílio. No contexto infeccioso apresentou boa resposta clínica e laboratorial. À data da alta, sem queixas respiratórias, hemodinamicamente estável, apirética e boas saturações a ar ambiente.

Medicada em ambulatório com Insulina 10 U; Linagliptina 5 mg id; Glicazida 60mg id; Candesartan+Hidroclorotiazida 32+25mg id; AAS 100mg id; Ruxolitinib 20mg; Darbopoetina; Levotiroxina 150r id; Fenofibrato 200mg id; Rosuvastatina 10mg id; Ácido fólico 5mg id; Colecalciferol 0.5mg/ml id.

Discussão

O caso em discussão inicia-se com um diagnóstico aos 23 anos de Pseudotumor cerebri.

Pseudotumor cerebri

Trata-se de uma entidade, comumente designada de hipertensão intracraniana idiopática (HII).

Esta situação é definida por critérios clínicos que incluem sintomas e sinais isolados produzidos pelo aumento de pressão intracraniana (PIC) (cefaleias, papiledema, perda de visão), com líquido céfalo raquidiano de normal composição e ausência de evidências imagiológicas justificáveis.

Apesar de outrora designada de hipertensão intracraniana benigna, a possível perda visual faz com que o termo “benigna” tenha caído em desuso, sendo que uma intervenção rápida e eficaz é necessária. Muitos dos doentes sofrem de cefaleias intratáveis e incapacitantes, com elevado risco de perda de visão permanente, associada a uma qualidade de vida deficitária. (21-22)

A patogénese não é totalmente compreendida. Tem sido dada especial importância ao aumento da pressão do seio venoso e diminuição da absorção do líquido cefalorraquidiano (LCR). Sendo a obesidade, a única condição médica com associação comprovada a esta entidade, concordando com o caso clínico acima exposto. (28)

A HII afecta primariamente mulheres com excesso de peso, em idade fértil, com um quadro típico de cefaleias associadas a um achado na fundoscopia, nomeadamente papiledema.

Em relação à sintomatologia, as cefaleias, são o sintoma mais característico da HII, sendo variáveis, não específicas, presentes na rotina diária e de carácter pulsátil. Outra sintomatologia comum, que pode permitir a distinção desta entidade, é o aparecimento de obscurecimentos transitórios visuais, zumbidos pulsáteis e diplopia.

Os sinais, mais frequentemente, presentes no exame objectivo são a presença de papiledema, restrição dos campos visuais e parésia uni ou bilateral do VI nervo

craniano. Na fundoscopia o papiledema é usualmente bilateral e simétrico, com o grau de gravidade a correlacionar-se com o risco de alterações visuais permanentes.

Efectivamente, um pico de pressão intracraniana deve ser suspeitado perante um quadro de cefaleias e papiledema.

A neuroimagiologia urgente é necessária, com o intuito de primariamente, excluir causas secundárias subjacentes, sendo que a ressonância magnética crâneo-encefálica (RMN-CE), com angioressonância é o exame de eleição.

Se a RMN-CE, não indicar nenhuma causa estrutural subjacente, a punção lombar (PL) deve ser efectuada para documentar a pressão de abertura e excluir outras causas.

Em casos de papiledema bilateral, como verificado neste caso, a pressão arterial sistémica deve ser registada, sendo que a neuropatia óptica relacionada com a hipertensão maligna pode mimetizar todo o quadro. A avaliação dos campos visuais é essencial na avaliação destes doentes, providenciando um meio de monitorização da resposta ao tratamento dirigido.

O diagnóstico é confirmado quando na presença de uma pressão de entrada na PL superior a 250mmH₂O, sendo que a composição do líquido céfalo raquidiano (LCR) é normal na HII.

De um modo geral, o diagnóstico é efectuado com base nos critérios modificados de Dandy (22), concordando com este caso:

- 1) sinais e sintomas de pressão intracraniana aumentada, como papiledema ou cefaleia;
- 2) exame neurológico normal (à excepção do papiledema ou paréseia uni/bilateral do VI par craniano)
- 3) pressão intracraniana aumentada documentada por punção lombar realizada em decúbito lateral, com composição do LCR normal;
- 4) sem evidência de hidrocefalia, massa, lesão estrutural ou vascular na RMN com ou sem contraste e venoRM;
- 5) sem outras causas identificáveis

A HII tem de ser distinguida de causas secundárias de pressão intracraniana aumentada. Além da trombose venosa, o quadro clínico de HII também pode partir de lesões ocupantes espaço intracranianas (tumores/ abscessos); obstruções à drenagem venosa (compressão jugular venosa, cirurgia ao pescoço), Hidrocefalia obstrutiva; Absorção diminuída de LCR (adesões aracnoideias granulomatosas - secundárias a meningite bacteriana, hemorragia subaracnoideia); Produção aumentada de LCR (papiloma do plexo coroideu); ou Hipertensão Sistémica Maligna.

Esta diferenciação, é primordial, uma vez que um atraso no diagnóstico e tratamento pode ser catastrófico para o doente. (23-24) Esta observação é reforçada pela trombose venosa do seio dural (TSD) poder ter uma apresentação muito semelhante à HII.

A TSD caracteriza-se por apresentação e evolução clínicas variáveis, de acordo com o local e a extensão da trombose, a taxa de progressão da oclusão e a natureza da doença de base, quando presente.(25)

Segundo os critérios diagnósticos modificados de Dandy, formulados antes da era da RMN, a TC era a modalidade de neuroimagem para exclusão de distúrbios subjacentes. Porém, os doentes com TSD podem apresentar-se com hipertensão intracraniana, sem qualquer outro sinal ou sintoma neurológico e apresentar uma TC de crânio sem anormalidades, como a doente em questão, e então satisfazer os critérios diagnósticos de pseudotumor cerebral. Na TSD as imagens podem ser inteiramente normais em até 50% dos casos, especialmente em exames de TAC sem contraste. (26-27)

No caso em questão, verificou-se uma boa resposta terapêutica, mantendo actualmente, apenas cefaleias, descritas como crónicas. Com a doente já clinicamente controlada e com base nos critérios clínicos acima expostos, foi assumido na altura o diagnóstico de Pseudotumor Cerebri.

Retrospectivamente, a situação de um possível quadro trombótico ter passado despercebido, pela ausência de imagem documentada com ressonância magnética, faz com que um erro diagnóstico seja plausível.

O diagnóstico de trombocitêmia essencial deu-se 5 anos após este primeiro evento, num achado laboratorial de rotina. É de notar que uma das complicações mais relevantes na trombocitêmia essencial passa pela ocorrência de eventos trombóticos, pondo-se a

seguinte questão: Será que esta apresentação se tratou verdadeiramente de um pseudotumor cerebri ou de uma manifestação inicial de Trombocitémia essencial?

Apesar de não haver registos das contagens de plaquetas na altura do diagnóstico, esta hipótese, com base neste caso clínico, não podia deixar de ser referida. Nesta altura o estudo de trombofilias hereditárias e auto-imunidade revelou-se negativo, afastando hipóteses como Síndrome de anticorpo anti-fosfolipídico, plausíveis no contexto de uma infertilidade secundária e uma possível trombose subdiagnosticada.

Actualmente, a pesquisa da mutação JAK2, em casos que se apresentem com evento trombótico sem distúrbio mieloproliferativo claro é ainda controversa, mas pode ser justificada na ausência de explicação etiológica. Nesta apresentação em concreto, será que uma mutação JAK2 presente, nos anteciparia, actualmente, o diagnóstico de um distúrbio mieloproliferativo em marcha? (29)

Trombocitemia essencial

Trata-se de um distúrbio mieloproliferativo de etiologia desconhecida, que se manifesta clinicamente pelo excesso de produção de plaquetas, sem causa subjacente definida. A TE é uma doença incomum, com uma incidência de 1 a 2/100 000, com uma significativa predominância, inexplicada, no sexo feminino, ao contrário das outras NMPs. (30,31)

Uma predisposição hereditária para a TE e outras NMPs foi reconhecida inicialmente, em famílias contendo múltiplos indivíduos afectados. Estes frequentemente são portadores de mutações em JAK2 e clinicamente indistinguíveis daqueles com doença esporádica.(32)

Nenhum marcador clonal foi estabelecido, de forma a distinguir de outras formas mais comuns, não clonais, de trombocitose reactiva, dificultando desta forma um diagnóstico.

Outrora considerada uma doença dos idosos, associada uma significativa morbilidade devido às hemorragias ou fenómenos trombóticos, actualmente, ficou claro que é uma patologia do adulto, sem restrição a faixa etária. Muito frequentemente, a decorrer sem sintomatologia estabelecida ou qualquer distúrbio da hemostase.

Diagnóstico

Por não haver marcadores clonais específicos para a TE, critérios clínicos foram propostos de modo a ser possível distinguir das restantes NMPs crónicas, que também se podem manifestar com trombocitose, mas com diferentes prognósticos e terapêuticas. Estes critérios não estabelecem a patologia clonal, no entanto são extremamente úteis para diferenciar da LMC, PV ou mielodisplasias que podem mimetizar, ao mascararem-se de uma TE.

Apesar de uma trombocitose isolada poder tratar-se de uma manifestação clínica inicial de PV, MFP ou LMC, esta não deve ser vista apenas como um diagnóstico de exclusão, como também não deve ser considerada uma entidade clínica única. Apesar disto, a TE é efectivamente a única, entre as NMPs clássicas, cujo diagnóstico é realizado por exclusão de causas reactivas, como exemplificadas na Tabela 2.

Tabela 2 –Causas Trombocitose

Causas trombocitose	
Inflamação tecidual: Doença colagénio vascular, DII	Hemorragia
Distúrbios Mieloproliferativos: PV, TE, MFP, LMC	Anemia ferropénica
Infecção	Cirurgia
Síndromes mielodisplásicas: Sind. 5-q, anemia sideroblástica idiopática refractária	Recaída: défice vit B12 ou folato; Status pós abuso etanólico
Hemólise	Familiar: Excesso produção trombopoetina, mutações MPL
Neoplasias	
Pós-Esplenectomia ou Hipoesplenismo	

A TE é identificada com mais frequência de modo incidental, quando uma contagem de plaquetas é obtida numa avaliação médica de rotina. Ocasionalmente, ao avaliar em retrospectiva análises prévias ao diagnóstico, é possível perceber uma contagem aumentada de plaquetas persistente, não valorizada.

Depois de excluir causas óbvias de trombocitose reactiva (défice de ferro, trauma, infecção, etc), o teste para a mutação JAK2V617F pode ser útil, sendo que cerca de 50% dos doentes com TE são portadores da mutação V617F. Contudo, a sua ausência não exclui a doença. A presença da mutação, confirma uma trombocitose clonal, sendo que a colheita de sangue periférico e o exame histológico da medula óssea, devem ser realizados para confirmar o diagnóstico.

Na ausência de mutação, uma avaliação citogenética revela-se obrigatória, de forma a excluir um síndrome mielodisplásico (sind 5q-) ou uma LMC.

De forma a distinguir TE de uma MFP pré-fibrótica, caracterizada por marcada trombocitose no sangue periférico, a medula óssea deve apresentar-se com proliferação megacariocítica com elevado número de megacariócitos maduros, sem desvio para a esquerda e no sangue periférico não deve haver evidência de leucoeritroblastose. (9)

A distinção é importante pela evidência de resultados significativamente piores em relação a complicações trombóticas, sobrevivência global e taxas de transformação leucémica ou progressão fibrótica. (43)

Segundo a OMS o diagnóstico de TE requer a presença dos 4 critérios definidos, como demonstrado na Tabela 3.

Tabela 3. Critérios da OMS de trombocitemia essencial

Contagem plaquetária $\geq 450 \times 10^9 /L$
Biópsia medular demonstrando proliferação preferencial da linhagem megacariocítica com número aumentado de megacariócitos maduros e grandes.
Sem critérios para PV, PMF, CML, síndromes mielodisplásicas e outras neoplasias mielóides
Demonstração de JAK2V617F ou outro marcador clonal
ou
Na ausência de JAK2V617F, sem evidência de trombocitose reactiva

Na revisão dos critérios da WHO, o limiar de plaquetas para diagnóstico de TE diminuiu de $600 \times 10^9 /L$ para $450 \times 10^9 /L$. Este nível de trombocitose não é específico da TE, podendo surgir na trombocitose reactiva, mas geralmente, quanto mais elevada é a contagem de plaquetas, maior é o grau de especificidade do diagnóstico. (33)

Clinica

Clinicamente, nenhum sintoma ou sinal é específico de TE, sendo que cerca de 50% dos doentes podem ser totalmente assintomáticos na apresentação da doença. Os restantes podem manifestar-se por sintomas vasomotores ou complicações trombohemorrágicas, expressos por fácil formação de hematomas e oclusões microvasculares. Todavia a incidência dos sintomas vasomotores, é desconhecida na doença. (34,35)

O envolvimento do sistema microcirculatório manifesta-se por eritromelalgia, acidentes isquémicos transitórios, alterações auditivas/visuais transitórias, (amaurose fugaz, escotomas cintilantes), cefaleias recorrentes e parestesias.

A trombose e hemorragia são então complicações comuns na TE, provavelmente pelas alterações qualitativas e quantitativas das plaquetas. Contudo, nenhuma alteração da função plaquetária é característica da TE e nenhuma permite prever o risco de trombose ou hemorragia clinicamente significativa.

A trombose arterial é mais comum na TE, sendo que alguns estudos demonstraram que o risco cumulativo de trombose durante o curso da doença varia entre os 1,9% e 3%, dependendo se o doente é de baixo ou alto risco. (36) Recentemente a contagem de leucócitos no momento do diagnóstico, foi reportada como sendo um preditor independente de trombose na TE e PV (37), mas não é claro se a relação é esporádica.

Em relação ao exame físico geral, pode ser detectada esplenomegalia ligeira, sendo que uma esplenomegalia maciça é mais indicativa de outra NMP, em particular a PV, MFP e LMC.

Analiticamente, a anemia é rara, mas uma leucocitose neutrofílica ligeira pode ocorrer. Os tempos de protrombina e tromboplastina parcial são normais, enquanto alterações da função plaquetária podem estar presentes.

Prognóstico

A esperança média de vida dos doentes com TE não difere da população em geral. Quando a doença é estabelecida (após exclusão de PV, LMC, SMD e MFP) a evolução tardia para LMA e MF secundária, apesar de possível, é rara. Um estudo internacional, com base na classificação actual da OMS, revelou a 15 anos um risco cumulativo de transformação leucémica e evolução fibrótica de 2 e 4%, respectivamente. (38)

Actualmente, algumas dúvidas permanecem, no que diz respeito à evolução da doença, sendo ainda um desafio estabelecer um diagnóstico entre um quadro de TE em transformação para MF, de um início subclínico de MFP com trombocitose isolada. Acrescentar a isto, ainda se encontra por apurar se a terapia instituída é capaz de modificar o risco de transformação fibrótica e quando esta se verifica, se o próprio prognóstico e/ou terapia específica se altera.

Tratamento

O alicerce do tratamento são agentes redutores das contagens de plaquetas associados à prevenção das complicações trombo-hemorrágicas, não havendo um tratamento curativo para a TE.

Uma contagem elevada de plaquetas em doentes assintomáticos, sem factores de risco cardiovasculares, não constitui pré-requisito para iniciar terapêutica. Aliás, actualmente,

antes de iniciar qualquer terapêutica é necessário assegurar que a sintomatologia é secundária à trombocitose.

Como os sintomas vasomotores são os mais comuns, estes são facilmente controláveis com doses baixas de ácido acetilsalicílico (53)

Quando a redução plaquetária é extremamente necessária e está na base de sintomatologia refractária ao tratamento com salicilatos isolados, o IFN alfa peguillado, anagrelide ou hidroxiureia podem ser usados. No entanto, nenhum deles é uniformemente eficaz ou ausente de efeitos adversos. A plaquetofereze trata-se apenas de uma alternativa e solução temporária, sendo ineficaz.

A efectividade da hidroxiureia baseia-se no facto desta ser um dador de NO, no entanto ao normalizar a contagem de plquetas, não se previne a trombose arterial ou venosa.

À medida que a experiência clínica aumenta, a TE parece cada vez mais benigna do que inicialmente se previa. A evolução para LA parece ser apenas uma consequência da terapêutica, ao contrário do que se pensava ser parte integrante da história natural da doença. É de ressaltar, no entanto, vários casos documentados com transformação sem história de tratamento subjacente. Actualmente o grande consenso e principal obrigatoriedade do médico, assenta assim no princípio da não maleficência. (9)

Neste caso, a biópsia compatível com mielofibrose, suportou o diagnóstico de uma MFP secundária a TE. Curiosamente, após 7 anos de doença clinicamente controlada, com terapia citorreductora detectou-se a evolução fibrótica. A escolha inicial de IFN-alfa adequada ao diagnóstico de uma mulher em idade fértil, seguida em consulta de infertilidade.

Após admitir-se MF secundária a TE iniciou Ruxolitinib 20mg, mantendo-se sem queixas ou sintomalogia associadas e sem alterações no tamanho do baço até à data.

Mielofibrose

A mielofibrose (MF) é uma neoplasia mieloproliferativa BCR-ABL1 negativa, com sinalização via cinase desregulada. A libertação anormal de citocinas e factores de crescimento na medula óssea, levam por sua vez à fibrose, alterações do estroma e à colonização de órgãos extramedulares como o fígado e o baço. (19) Caracteriza-se essencialmente pela fibrose medular, hematopoiese extramedular e esplenomegália. A doença primária ou secundária à TE ou PV, é essencialmente a mesma. Ao contrário das restantes NMPs e mielofibroses agudas/malignas, que podem ocorrer em qualquer idade, a mielofibrose primária, afecta predominantemente indivíduos do sexo masculino, a partir da sexta década de vida.

A etiologia da MFP continua por esclarecer. Anomalias cromossómicas raras (9p, 20q-, 13q-, trissomia 8 ou 9 ou trissomia, 1q parcial) são comuns, não se registando porém, até à data, anomalias citogenéticas específicas.

É a NMP clássica menos comum e a mais difícil de definir dado o mimetismo fenotípico de uma grande variedade de doenças hematológicas e não hematológicas, benignas ou malignas. Na ausência de um marcador clonal, o diagnóstico é de extrema dificuldade, pois a mielofibrose e a esplenomegália são também importantes características da LMC e PV. (39)

O grau de mielofibrose e extensão da hematopoiese extramedular não estão relacionados entre si. A fibrose neste distúrbio, está associada ao excesso de produção de factor de crescimento B e aos inibidores de metaloproteinases teciduais. É de sublinhar que na MFP os fibroblastos são policlonais, não partindo do mesmo clone neoplásico.

Clínica

Clinicamente não há sinais ou sintomas específicos da doença. Muitos doentes são assintomáticos na apresentação e a doença é em geral, detectada em exame de rotina, pela observação do aumento esplénico e/ou anomalias no hemograma. O que se destaca na MFP, ao contrário das outras NMPs clássicas, é possibilidade de se apresentar com sudorese nocturna, astenia e perda ponderal. (40)

A hematopoiese extramedular pode ocorrer em quase todos os órgãos. Esta pode manifestar-se por esplenomegalia, hepatomegalia, linfadenopatia, derrames pericárdicos, pleurais ou abdominais, com envolvimento do tracto genito urinário ou gastrointestinal. (41) Em alguns doentes o quadro de hematopoiese extramedular exuberante pode efectivamente dominar a clínica e a esplenomegalia, é de longe, o problema mais intratável e perturbador da doença. Esta manifesta-se por dores abdominais, hipertensão portal, saciedade precoce e caquexia. A esplenomegalia, frequentemente marcada, constitui assim a imagem de marca da MFP.

Como se pode ver na figura 2, os sintomas constitucionais, a esplenomegalia sintomática e anemia, fazem parte do quadro da doença.

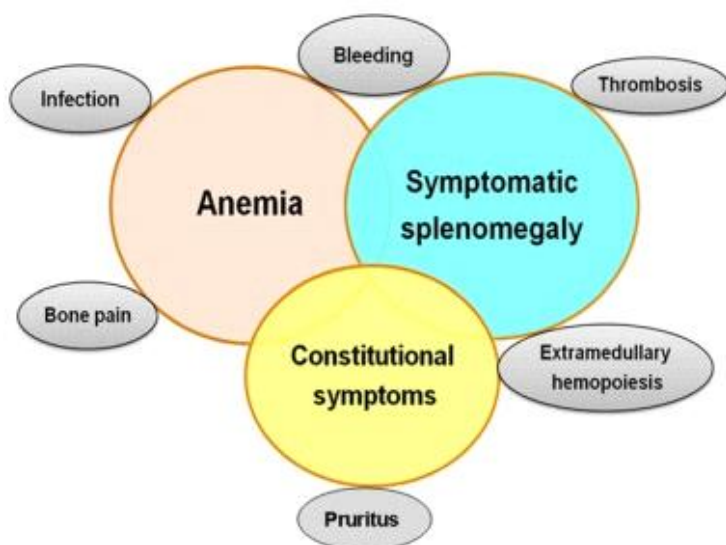


Figura 2 – Manifestações clínicas na MF (Fonte: Ilustração Cervantes, Francisco: How i treat myelofibrosis; Blood First Edition Paper, vol 124, nº 17)

Analicamente a anemia, geralmente ligeira no início, é regra na doença, sendo que uma hemoglobina inferior a 10g/dL é observada em cerca de 50% dos doentes com MFP.

Uma particularidade da doença está no facto de haver alguma predisposição à ocorrência de fenómenos auto-imunes anómalos, como complexos imunes, anticorpos antinucleares, factor reumatóide, ou um teste de Coomb's positivo. Pode inclusivamente ocorrer concomitantemente hiperuricémia e gota secundária. (9)

A trombocitopenia pode ser devida ao distúrbio na função medular, sequestração esplénica ou destruição autoimune, sendo que pode responder a baixas doses de talidomida associada a prednisona.

Diagnóstico

Os doentes com MFP, podem surgir em primeira instância com um quadro inespecífico de sintomas sistémicos, esplenomegália ou hepatomegália, anemia ou níveis diminuídos/elevados de plaquetas e leucócitos, sendo que o diagnóstico tem um alto índice de suspeição, pela apresentação clínica por si só.

A medula pode ser aspirada ou biopsada directamente, podendo ser visualizada por métodos de imagem nomeadamente ressonância magnética ou cintigrafia. Estas técnicas podem por sua vez ser usadas no diagnóstico inicial, prognóstico e monitorização da doença.

No entanto, o esfregaço de sangue periférico pode inclusive ser a primeira evidência sugestiva de MFP, com um esfregaço característico pela presença de eritroblastos em forma de lágrima, leucoeritroblastos típicos de mielofitose, eritrócitos nucleados e precursores granulocíticos (mielócitos, metamielócitos e blastos).

Contudo, este esfregaço é semelhante noutros contextos de infiltração medular, nomeadamente lesões neoplásicas metastáticas (particularmente com origem na próstata e mama) ou infecções granulomatosas.

Neste contexto a biópsia da medula óssea é necessária para a demonstração de fibrose e confirmação da ausência de aglomerados de células malignas ou granulomas. Sendo a MFP a única NMP na qual a biópsia da medula óssea, é essencial para estabelecer o diagnóstico. (39) No entanto a medula pode não revelar uma fibrose extensa, contrariando as formas clássicas da doença. Em alguns doentes, a medula pode ser marcadamente hiper celular com escassa fibrose presente, designando a fase celular da MFP. O diagnóstico nestes casos é feito efectivamente com base nos achados clínicos e do esfregaço de sangue periférico, após exclusão de LMC e PV.

A medula com alguma frequência não é aspirável, resultando no “dry tap” típico, pela reticulina medular aumentada. O aspirado porém, quando bem sucedido, não é isoladamente diagnóstico. O achado mais comum é hiperplasia neutrofílica e

megacariocítica, associado a anomalias morfológicas frequentes, granulócitos hiperlobulados e níveis normais ou aumentados de precursores eritróides. Contudo, a fibrose per si, não é sinónimo de MFP e o diagnóstico pode ser estabelecido mesmo na ausência desta. Estas alterações podem ajudar na distinção entre uma MFP em fase inicial/pré-fibrótica de uma MFP ou TE. (42)

Como a sintomatologia da MFP sobrepõe-se a outros distúrbios, com diferentes respostas às várias terapêuticas, o diagnóstico de MFP é feito por exclusão de outras causas possíveis de Mielofibrose (exemplificadas na Tabela 4).

Tabela 4 - Distúrbios causadores de Mielofibrose (9)

Malignos	Não-malignos
LA (linfocítica, megacariocítica)	Infecção VIH
LMC	Hiperparatiroidismo
Tricoleucemia	Osteodistrofia Renal
Doença de Hodgkin	Lúpus sistémico eritematoso
<u>Mielofibrose Primária</u>	Tuberculose
Linfoma	Défi ce Vitamina D
Mieloma Múltiplo	Exposição a Dióxido de Torium
Mielodisplasia	Síndrome de plaquetas cinzentas
Carcinoma metastático	
Policémia Vera	
Mastocitose Sistémica	

A análise citogenética do sangue é de relevo para despistar LMC, sendo que a mutação BCR-ABL deve ser excluída. Esta é importante para fins prognósticos, sendo que cariótipos complexos estão associados a um pior prognóstico na MFP.

A mutação JAK2 V617F está presente em cerca de 50% dos doentes com MFP, frequentemente com homozigotia. Tais doentes apresentam normalmente hematócritos mais elevados e idades superiores, comparativamente aos doentes sem mutação descrita.

Não há nenhum goldstandart diagnóstico na MFP, sendo que a OMS definiu alguns critérios. Segundo a OMS o diagnóstico de MFP requer a presença dos 3 critérios major e 2 critérios minor (42), como se pode ver na Tabela 4.

Tal como na TE, a presença da mutação JAK2V617F ou da mutação de MPL, pode ser útil para distinguir de uma fibrose medular reactiva.

Tabela 4. Critérios OMS para mielofibrose primária.

Critérios Major
Presença de proliferação megacariocítica e atipia, acompanhada de fibrose por reticulina ou colagéneo
Ou
Na ausência de fibrose reticular significativa, as alterações megacariocíticas devem ser acompanhadas de aumento da celularidade medular caracterizada por proliferação granulocítica e diminuição da eritropoiese (fase pré-fibrótica)
Sem critérios para PV, LMC, doenças mielodisplásicas ou outras doenças mielóides
Demonstração de JAK2V617F ou outro marcador clonal (ex. MPLW515K/L)
Ou
Na ausência de marcadores clonais, sem evidência de mielofibrose secundária
Critérios Minor
Leucoeritroblastose
Aumento da LDH sérica
Anemia
Esplenomegalia

Foram propostos vários critérios de diagnóstico para a MF secundária a TE/PV (International Working Group for Myelofibrosis Research and Treatment) que incluem uma combinação de achados major (os primeiros 2 obrigatoriamente presentes) e minor (pelo menos 2 necessários): (45)

- Diagnóstico prévio de PV e TE definido pelos critérios OMS
- Presença de fibrose medular aumentada
- Anemia progressiva ou perda de necessidade para flebotomias
- Leucoeritroblastose
- Esplenomegalia progressiva
- Aparecimentos de sintomas constitucionais (perda de peso, sudorese nocturna, febre inexplicada)
- Aumento dos níveis de LDH (apenas relacionada com MF pós-TE)

Prognóstico

A história natural da doença correlaciona-se com o quadro de falência medular e organomegalia progressiva.

A Mielofibrose Primária, actualmente, tem uma média de sobrevivência de aproximadamente 7 anos, sendo significativamente inferior à da população em geral e à de doentes com PV e TE. A esperança média de vida (EMV) é heterogénea, variando com os factores de risco estabelecidos na altura do diagnóstico. Apresenta-se com uma EMV desde 1/2 anos até 20 anos após diagnóstico. (46,47,48)

A trombose é uma complicação da MF, manifestando-se em aproximadamente 7% dos doentes, sendo que uma idade avançada, presença de mutação JAK2 e leucocitose foram associados como factores predisponentes a este evento.

Entre as principais causas de morte estão sequelas da hipertensão portal, trombose em vários locais anatómicos; falência cardíaca, infecções, hipertensão pulmonar, hemorragias causadas por trombocitopenia ou defeitos hemostáticos; e a transformação leucémica.(49)

Actualmente, foram identificados dois factores independentes, preditores da transformação leucémica, na altura do diagnóstico: Circulação de blastos >3% e plaquetas <100000/microL

No caso abordado, complicações concomitantes no decorrer da doença foram descritas como hipotiroidismo secundário ao tratamento, hipertensão arterial e cardiopatia isquémica, submetida a cateterismo com colocação de stent; Infecção a Legionella; Actualmente com necessidade de terapêutica transfusional

A acrescentar a isto, em 2015, os dois factores preditores de transformação blástica foram objectivamente identificados no caso em questão, com formas blásticas a serem observadas à periferia e plaquetas com contagens no limite inferior do normal.

Estes achados, associados à LDH sérica aumentada e anemia mantida (Hb10g/dL) traduzem a doença em actividade, o que permitiu estabelecer uma transformação leucémica em curso.

Como na LMC, a MFP pode cursar com fases crónicas e fases de aceleração, associadas a sintomas constitucionais e de falência medular. É de sublinhar a existência de factores de mau prognóstico na fase de aceleração da doença, nomeadamente a presença de anomalias citogenéticas, trombocitopenia e anemia com dependência transfusional.

Cerca de 10% dos doentes, evoluem para uma forma de leucemia aguda, na qual na maioria das vezes a terapia é ineficaz. A LMA ocorre como evento terminal numa minoria de doentes com MFP, muitos dos quais sem tratamento alquilante ou radioterapia prévia.

Estabelecer a presença de transformação leucémica na MFP torna-se difícil. Isto acontece, primeiramente, pelo processo intrínseco à própria doença, que também inclui contagens anómalas de células e a presença de células imaturas à periferia. Em segundo, pela possibilidade da biópsia medular não revelar evidência clara de leucemia. Nestes casos, os diagnósticos são estabelecidos com base nos depósitos leucémicos teciduais ou em sede de autópsia.

A fase blástica da MF, no entanto apresenta um prognóstico reservado, com uma sobrevivência média de aproximadamente 2 meses após diagnóstico. Com a esperança média de vida a ser semelhante nos doentes sob terapia de indução, esquemas de baixa intensidade ou mesmo tratamento de suporte.

Em doentes com <70 anos, os ciclos de quimioterapia, semelhantes aos utilizados na LMA, são realizados com o objectivo de obter uma resposta favorável que possibilite o transplante. No entanto, a maioria dos doentes são candidatos apenas a terapia paliativa, não reunindo as condições necessárias para transplante. (20)

No presente, apesar dos vários esforços e avanços no campo da biologia molecular na MFP, a definição de um algoritmo de tratamento, para determinar os candidatos para Transplante Alogénico vs Terapia Convencional, não se concretizou.

Foram desenvolvidos sistemas de estadiamento de prognóstico da MFP, que permitem a distinção em doentes de alto e baixo risco com base na alteração da taxa de sobrevivência.

Mais recentemente, em 2009, o IPSS (International prognostic Scoring system) foi introduzido de modo a determinar o prognóstico na MFP à data do diagnóstico. (50-51)

O IPSS dinâmico – DIPSS (dynamic international prognostic scoring system) e o DIPSS plus (DIPSS mais informação citogenética), foram introduzidos de forma a refinar o prognóstico após o diagnóstico e perceber se os mesmos factores de risco, com impacto na sobrevivência à data do diagnóstico, poderiam ser usados como variáveis na estratificação de risco no decorrer da doença. Estes assumem ao diagnóstico variáveis de base hematológica como anemia, leucitose e blastos periféricos circulantes e ainda critérios clínicos como idade (>65anos) e presença de sintomas constitucionais.

O score DIPSS Plus representa o reconhecimento de novos critérios desfavoráveis ao prognóstico, como cariótipo desfavorável, contagem de plaquetas (<100.000) e dependência de transfusões, demonstrando utilidade na predição de recidiva, sobrevida e mortalidade não relacionada com recaída, pós-transplante alogénico. Existe portanto, uma urgente necessidade em desenvolver scores de risco próprios de MF e não específicos apenas para avaliação de candidatos a transplante.

A nível do prognóstico molecular, ainda não há consenso sobre o valor prognóstico das mutações JAK2 ou da sua carga alélica. Mutações MPL, por sua vez, não parecem ser relevantes para o prognóstico da doença, contrariamente às mutações CARL, que parecem estar associadas a um melhor prognóstico. É de salientar, que doentes triplo-negativos (sem mutações JAK2, MPL ou CARL) parecem ter piores resultados.

Estudos decorrem no sentido de criar um score de risco com base molecular, de forma a orientar a decisão terapêutica em doentes em risco de transformação leucémica. Doentes com MF têm subclones distintos, que persistem por vários anos, sendo que a evidência emergente sugere que a ordem pela qual as várias mutações são adquiridas, influencia o timing de apresentação da doença e pode ainda afectar a resposta à terapêutica.(9)

Mais recentemente, mutações nos genes ASXL1, EZH2, SRSF2 e IDH1/2, foram identificadas como factores de risco para morte prematura ou transformação em LA. Actualmente estes achados parecem ser melhores no estabelecimento do grau de risco, em relação aos scores clínicos desenhados. (9)

Estas alterações genéticas, contudo ainda não são consideradas uma indicação para terapias intensivas, como o transplante alogénico. Estas são consideradas um sinal de aviso/alarme, com indicação para monitorização rigorosa.

A principal utilidade destes scores de prognóstico, é então na orientação terapêutica, nomeadamente, na decisão de transplantação alogénica. Na figura 3, podemos efectivamente perceber que cada estadio de risco, tem uma abordagem terapêutica escalonada, com base na elegibilidade para transplante. (44)

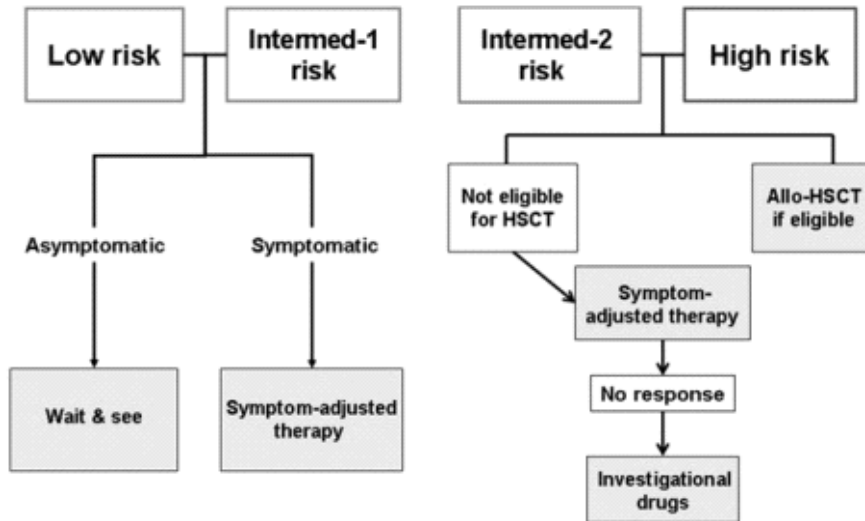


Figura 3 - Algoritmo de tratamento nos doentes com MF (Fonte: Ilustração Cervantes, Francisco: How i treat myelofibrosis; Blood First Edition Paper, vol 124, nº 17)

Tratamento

O tratamento inicial destes doentes é baseado no risco de progressão da doença e nos scores prognósticos acima explicados.

É de notar que nem todos vão precisar de tratamento imediato, pois:

- A mielofibrose é uma doença heterogénea, com alguns doentes a sobreviverem décadas, com apenas tratamento de suporte;
- Com a excepção do transplante alogénico de células hematopoiéticas estaminais, a maioria dos casos de MFP não têm cura com as actuais terapias disponíveis;
- Os principais objectivos da terapia passam pelo controlo dos sintomas e melhoria na qualidade de vida, que inclui minimizar a toxicidade dos tratamentos;
- Não há evidência que o tratamento de doentes assintomáticos prolongue a sobrevivência

Na MF, só na presença de história de eventos isquémicos é prescrita terapia antiplaquetária. Ao contrário do que acontece na PV e TE, a trombose não é considerada complicação “major”, não havendo uma indicação formal de terapia antiplaquetária profilática. Frequentemente, continua-se a terapia da PV ou TE prévia, nomeadamente baixa dose de aspirina. (54)

Como opções terapêuticas no controlo sintomático existem os agentes estimuladores da eritropoetina, andrógenos, imunomoduladores, prednisona, esplenectomia, irradiação esplénica e mais recentemente os inibidores da JAK2.

A anemia, manifestação mais comum na MFP, tem um carácter multifactorial, estando associada à eritropoiese ineficaz, descompensada pela hematopoiese extramedular esplénica; sequestração esplénica; perdas de sangue secundárias à trombocitopenia ou hipertensão portal; défice de ácido fólico; inflamação sistémica e hemólise autoimune.

A anemia exige na maioria dos casos tratamento farmacológico, sendo o valor estipulado para início de actuação uma $Hb < 10g/dL$, com algumas variações individuais. Na anemia foi proposto um algoritmo de actuação como se pode observar na Figura 4. A escolha inicial baseia-se nos valores de eritropoetina sérica, sendo que os agentes estimuladores da eritropoiese (ESA) serão ineficazes se a EPO sérica for superior a $125mu/L$ (cerca de 4 vezes o valor de referência).

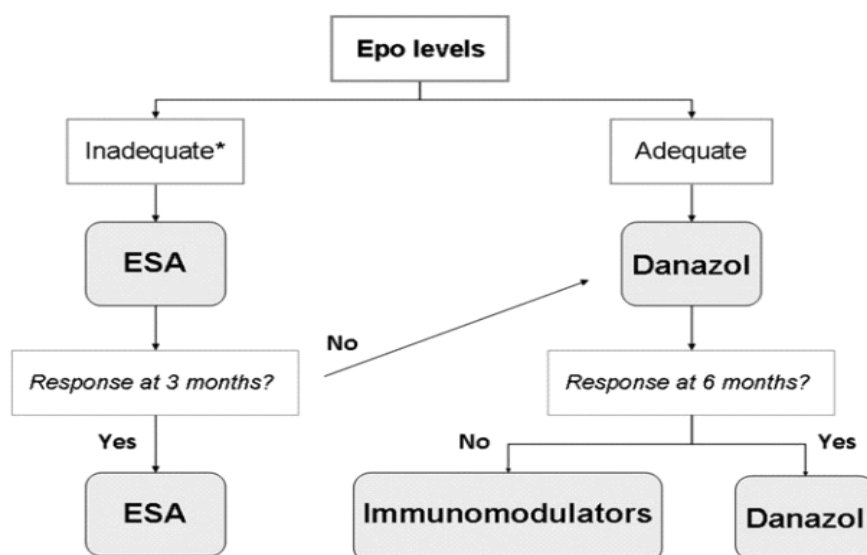


Figura 4 - Algoritmo de actuação na anemia (Fonte: Ilustração Cervantes, Francisco: How i treat myelofibrosis; Blood First Edition Paper, vol 124, n° 17)

Os agentes estimuladores de eritopoetina apresentam uma resposta positiva entre 23%-60%. A resposta é positiva quando: se atinge uma independência transfusional com Hb normalizada; <50% das transfusões previamente necessárias ou um aumento sustentado > 2g/dL, em doentes sem dependência transfusional.

Os androgénios, como o danazol, apresentam uma resposta positiva entre 30-60% dos doentes. Apresentam como vantagem, uma baixa toxicidade e actuação na trombocitopenia (40% dos casos). A hepatotoxicidade, é o efeito adverso predominante, exigindo monitorização hepática, analítica e ecográfica.

As drogas citorreductoras, como a hidroxiureia, foram por muitos anos a terapia de eleição na MFP. É considerada opção para esplenomegalias moderadas e sintomáticas, especialmente quando existe dificuldade no acesso a inibidores da JAK2. As úlceras orais ou dos membros inferiores, são as complicações não hematológicas mais frequentes.

Os agentes imunomoduladores, como a talidomida, estão associados a uma fraca adesão por parte dos doentes, com efeitos adversos diversos como: obstipação, fadiga, parestesias, sedação, toxicidade hematológica e aceleração mieloproliferativa. Apresentando no entanto, uma resposta de 29%. (20)

Pelo estado inflamatório instalado, característico na MFP, os corticosteróides podem melhorar a anemia e os sintomas constitucionais: febre, arrepios, suores nocturnos, anorexia e perda ponderal, sendo que uma baixa dose de talidomida combinada com prednisona provou ter efeito positivo. (9)

A quelação de ferro está associada á substancial proporção de doentes em dependência transfusional, apesar de nenhum estudo suportar o seu real valor. Pela curta sobrevivência associada a esta condição, a quelação de ferro é utilizada, restritamente, em potenciais candidatos a transplante.

A esplenectomia pode ser considerada em doentes em dependência transfusional, com anemias refractárias aos fármacos disponíveis. O procedimento está associado a riscos substanciais e complicações pós-operatórias: trombose da veia mesentérica, hemorragia (hemoperitoneu) ou hepatomegalia massiva, por compensação com metaplasia mielóide. A esplenectomia, contudo, é ainda o tratamento de eleição na MFP associada a anemia hemolítica imunomediada, refractária à corticoterapia.

A irradiação esplénica é na melhor perspectiva, uma terapia paliativa temporária, associada a um risco aumentado de neutropénia, infecção e subsequentemente, risco hemorrágico em esplenectomia posterior. O seu benefício é transitório, com risco acentuado de citopénias prolongadas em cerca de 1/3 dos doentes. Esta pode ser aplicada em casos de resistências aos inibidores de JAK2 ou fraca elegibilidade para cirurgia. (55)

Actualmente, o transplante alogénico de células estaminais hematopoiéticas (HSC), mantém-se como única opção terapêutica, com remissão a longo prazo e potencial curativo. (9, 52)

Em relação ao caso em discussão, a doente encontra-se hoje em lista para HSC, mantendo anemia estabilizada, com darbopoeitina-alfa, sendo que as queixas de desconforto abdominal e cansaço progressivo a justificarem o aumento da dosagem de ruxolitinib para 15mg 2xdia.

Inibidores JAK2

A descoberta da mutação Janus cinase 2, iniciou um movimento na área da biologia molecular, motivando o desenvolvimento de terapias moleculares dirigidas à Mielofibrose Primária.

Estes agentes vão essencialmente inibir as vias JAK-STAT desreguladas, presentes em todos os doentes, independentemente da presença ou ausência da mutação. Ao contrário dos inibidores BCR-ABL, os inibidores da JAK não são selectivos para a mutação, o que explica a sua eficácia e também a sua toxicidade hematológica, pela importância da via JAK-STAT na hematopoiese.

Os inibidores competitivos da tirosina cinase, conferem uma potente inibição ao ocuparem os locais de ligação do ATP. Estes locais são estruturalmente conservados entre todas as cinases, o que torna um grande desafio desenvolver inibidores JAK selectivos, que não se liguem a outras classes de proteínas tirosina cinases. Contudo, existem diferenças subtis, mas aparentes, nos locais activos das cinases entre as 4 JAKs (JAK1, JAK2, JAK3 e tirosina quinase 2), que podem ser usadas para atingir a selectividade desejada.

O Ruxolitinib, inibidor oral das JAK1/2, foi o primeiro agente a ser aprovado para o tratamento de MF. Este inibidor provou ser efectivo na redução da esplenomegália e no alívio sintomático na maioria dos doentes com MFP avançada. (65)

Actualmente está reportado um caso de reversão completa de fibrose medular, num doente a cumprir 3 anos de tratamento, sendo que com base em follow-ups mais prolongados poderá ser possível determinar se a administração prolongada de Ruxolitinib, possibilitará melhores resultados na diminuição ou mesmo resolução de fibrose medular. (56-57-59)

Apesar dos efeitos dramáticos na redução da sintomatologia e evidência sugestiva de prolongamento da sobrevida, não há uma clara indicação de um efeito modificador na história natural da doença, nem impacto significativo sobre o clone maligno. (51)

O Ruxolitinib limitou-se a apresentar efeitos saltares a nível da reversão da fibrose medular e diminuição da carga alélica, sugerindo que a concentração de inibidor necessário para eliminar as células neoplásicas, é impossível de atingir sem o risco de

despoletar sérios efeitos adversos, pela inibição total da sinalização fisiológica de citocinas.

Efectivamente, pela sua falta de especificidade pelas formas JAK2 mutadas, o ruxolitinib impede a hematopoiese fisiológica, levando a efeitos adversos, como a anemia e trombocitopenia. A anemia e trombocitopenia constituem os principais efeitos adversos dos novos inibidores, sendo dose dependentes. Contudo, a registar-se uma estabilização da anemia e melhoria de trombocitopenia, com o decorrer da terapêutica.

O facto do Ruxolitinib também inibir a tirosina cinase JAK1, com um relevante papel na imunidade inata e resposta específica imune, pode também contribuir para a actividade anti-inflamatória. Em contrapartida, esta inibição reduz o controlo sobre as infecções silenciosas e um aumento da incidência das infecções oportunistas, ocasionalmente observadas em terapias crónicas. Como efeitos adversos, foram reportados aumento das infecções do trato urinário, alguns casos de reactivação de tuberculose e outras infecções oportunistas (pelo efeito supressivo dos inibidores sobre os linfócitos T). (20).

Apesar da efectividade provada do Ruxolitinib no tratamento de doentes com MF, algumas experiências falharam. Ao fim de 3 anos de tratamento, aproximadamente 50-60% dos doentes descontinuam a terapia devido à perda de benefício clínico ou pelos efeitos adversos. (62-64)

Actualmente, são feitas combinações destes inibidores, com agentes dirigidos à anemia ou fármacos que visam ter acção modificadora da doença.

É de ressaltar ainda que nenhum dos actuais algoritmos de tratamento foi validado efectivamente para os doentes com MF secundária a PV e TE, que perfazem cerca de 60% dos doentes com Mielofibrose.

Inibidores JAK2 em relação com HSC

O único tratamento com potencial curativo na MFP é o transplante alogénico de células estaminais hematopoiéticas (HSC), sendo predominantemente ponderado em doentes mais jovens (60,66).

Esquemas de condicionamento não mieloablativos, de intensidade reduzida, podem abranger doentes mais velhos na proposta para transplante, estando ainda em fase de estudo a sua potencialidade. A estratégia mieloablativa e os esquemas de condicionamento com intensidade reduzida, revelaram uma eficácia semelhante em termos de sobrevivência, mas com uma menor taxa de mortalidade na última opção para os doentes idosos. (61)

A ideia de usar Ruxolitinib de forma a reduzir os sintomas constitucionais e esplenomegália, previamente ao transplante é deveras atractiva. O que não é sabido é o impacto que tem ao nível dos resultados a curto e longo prazo após transplante ou o papel dos scores prognósticos específicos de transplantes na era dos inibidores JAK.

Após seguimento das respostas ao Ruxolitinib, encontra-se em debate o timing exacto de transplantação e ainda os efeitos da descontinuação do inibidor em fase pré-transplante. A interrupção deste, por alguma razão, está associada ao ressurgimento de sintomas constitucionais (equivalentes à fase pré-tratamento) e crescimento esplénico num curto espaço de tempo (<1 semana), sendo que foram registados sérias intercorrências, que sugerem ser desejável manter o fármaco durante o máximo tempo possível até ao transplante. (67)

Estudos prospectivos, multicêntricos, em fase 2, decorrem para avaliar este período pré-transplante. Estes estudos têm como base um protocolo de diminuição gradual deste inibidor, 9 dias antes do transplante, sendo que 1 dia antes do início da terapêutica de condicionamento, faz-se a última toma de ruxolitinib. (68)

Os resultados aparentemente parecem ser melhores nos doentes mais novos, transplantados numa fase mais precoce da doença e com scores de risco mais favoráveis. Nos doentes cujo transplante foi adiado, objectivou-se um aumento do risco de progressão de esplenomegalia, hipertensão portal e transformação para LMA. A

sobrecarga de ferro, como consequência de transfusões múltiplas também foi registada.(67)

Vários esforços decorrem, com o intuito de determinar o potencial impacto do Ruxolitinib na fase peritransplante. Os efeitos adversos, como já referido, são manuseáveis e controláveis, sendo que um tratamento com este fármaco por um período pré-determinado, pode melhorar a condição geral do doente, a esplenomegalia e o performance status do doente, factores que podem influenciar positivamente o resultado do transplante. (69)

Recentemente, foram publicados 4 casos com evolução para LMA e leucemia mielomonocítica crónica, sobe tratamento com Ruxolitinib durante 3-18 meses. Estes casos publicados levantaram a questão de uma possível associação do tratamento, com a evolução de um clone mais agressivo. Surgiram ainda preocupações em doentes que se tornaram resistentes à terapia, que pelas características fenotípicas mais agressivas da doença, tornaram um candidato previamente elegível para transplante, num não elegível. Estes casos indicam, claramente, que mais estudos são necessários para estabelecer um perfil de segurança e eficácia clínico.(68)

Há outros dilemas envolvidos na eventual utilização de inibidores no período pré-transplante, sendo que o Ruxolitinib tem uma actividade anti-inflamatória e imunomoduladora marcada, que afecta a diferenciação das células dendríticas e a activação das células T e NK. (70)

Nova Era

No presente, os dados clínicos publicados fazem perceber que a implementação de uma terapia selectiva com os inibidores da JAK2 é mais complexa, comparativamente ao seu antecessor de sucesso, Imatinib. A incapacidade do ruxolitinib em diminuir o fardo alélico, é potencialmente devido à ausência de uma forte dependência das células mieloproliferativas ao oncogene JAK2. Uma hipótese proposta é de que o benefício observado com estes inibidores ao nível dos sintomas constitucionais, pode estar relacionado com o aliviar do microambiente pró-inflamatório tumoral, em vez do efeito supressivo sobre o clone tumoral.

Outra adversidade é a falta de selectividade dos inibidores actuais, associada à inibição colateral dos outros membros JAK. Isto implica uma janela terapêutica, com doses toleráveis, demasiado estreita.

O desenvolvimento de inibidores específicos para cada um dos 4 membros da família JAK poderia solucionar o problema, mas a dificuldade é extrema, pela semelhança marcada dos centros activos dentro da família.

Recentemente, uma nova classe de inibidores foi capaz de se ligar e bloquear o domínio pseudocinase da tirosina cinase 2 (JH2), numa conformação capaz de estabilizar a interacção inibitória, com os domínios cinase adjacentes. Esta nova abordagem trouxe um novo design de inibidores altamente específicos.

Paradoxalmente, o aumento de especificidade dos inibidores poderá resultar numa diminuição global dos benefícios clínicos, pela perda da inibição colateral dos processos inflamatórios neoplásicos. A especulação, permite ainda levantar a dúvida se a pressão selectiva de potentes inibidores, pode fazer emergir subclones tumorais, com mutações conferindo resistências terapêuticas, como observado no tratamento com Imatinib.(68)

Os distúrbios mieloproliferativos têm como base, a activação constitutiva da via de sinalização, mediada pela interconectividade dos efectores das cascatas (STAT3/5, PI3K/Akt/mTOR, MAPK), que sinergicamente actuam na proliferação celular.

O bloqueio simultâneo da sinalização oncogénica a múltiplos níveis, com base em terapias combinadas, pode evitar a emergência de resistências ao distribuir a pressão selectiva pelos diferentes alvos desenhados.

Com isto, a intervenção simultânea em vias de sinalização, JAK-STAT/ PI3K/mTOR, tornou-se numa opção racional. Dois grupos independentes demonstraram que a combinação de ruxolitinib com inibidor PI3K, inibiu sinergicamente a proliferação, in vitro, de células com NMP e reduziu o peso esplénico em modelos pré-clínicos. Uma acção sinérgica semelhante foi descrita entre inibidores mTOR e JAK2.

Actualmente, um ensaio clínico em fase I (NNCT01730248), estuda o perfil de segurança e dose máxima tolerada, nas combinações de ruxolitinib e inibidor PI3K (BKM120), em doentes com Mielofibrose Primária.(62)

Impacto no epigenoma

Estudos sobre a complexidade da arquitectura genética nas NMP's, possibilitou a descoberta de um inesperado grau de diferenças individuais ao nível da epigenética. Contudo, mutações ao nível de genes responsáveis por reguladores epigenéticos, não são comuns nas NMP's e até hoje, nenhum padrão claro foi descrito.

Aberrações nos genes ASXL1, EZH2, SRSF2 e IDH1/2 parecem ter um efeito preditivo na determinação da EMV e evolução da MF para LMA, sugerindo que o epigenoma nestes distúrbios tem um papel relevante. (9)

O perfil de metilação global revelou ter uma assinatura característica, com identificação de hipermetilação específica de promotores de genes candidatos, como o receptor da queimocina, CXCR4, que se associou na MFP à migração das células CD34+. (62)

Colectivamente, as evidências sugerem a importância do epigenoma em doentes com MF e actualmente, decorrem várias investigações no sentido de determinar o potencial dos inibidores da DNA metiltransferase e dos inibidores da histona desacetilase na MF.

Estudos pré-clínicos, com utilização sequencial destes inibidores, in vitro e em ratinhos in vivo, revelaram que estes agentes são capazes de inibir o clone maligno, ao regular a transcrição do gene CXCR4, em células CD34+ na MF. Mostraram também, reverter o trânsito das células estaminais anómalas da medula óssea, evitando a colonização extra medular destas no baço. Estes achados sugerem a potencialidade de uma terapia hipometilante prévia ao transplante, com diversos casos clínicos publicados, evidenciando uma actividade clínica, tanto numa fase precoce como tardia da doença. (71)

Actualmente, decorrem vários ensaios clínicos, para estudar a combinação e possível sinergia de inibidores JAK e moduladores epigenéticos, associado a tratamento com e sem transplante. Efectivamente pequenas séries de doentes com MF, sugerem eficácia e segurança em relação à combinação de Ruxolitinib com inibidores da DNA metiltransferase. Hoje, esforços são feitos na investigação de diversos agentes, incluindo agentes hipometilantes, inibidores JAK e MEK, BCL-XL e BCL-2 e clofarabina.(66)

Conclusão

Nestes últimos anos, importantes avanços têm sido feitos ao nível da biologia molecular e avaliação prognóstica das doenças mieloproliferativas crónicas.

A identificação de mutações adicionais em JAK, e a descoberta de outras mutações e novas vias envolvidas, prospera e abre caminho à melhor compreensão da história natural destas doenças. O crescente conhecimento permitiu ainda o desenvolvimento dos inibidores da JAK, com um futuro promissor dentro do arsenal terapêutico actual.

Na Mielofibrose, no entanto, o tratamento permanece insatisfatório.

O transplante alogénico de células estaminais hematopoiéticas (HSC) permanece como única opção terapêutica, com remissão a longo prazo e potencial cura. No entanto, a mortalidade e morbilidade relacionada com a transplantação, constitui ainda um problema.

Surge agora a necessidade extrema de desenvolver um sistema metodológico de estratificação de risco, para optimizar e agilizar o processo de decisão no tratamento dos doentes com MF.

Actualmente, várias problemáticas continuam a ser debatidas em relação aos novos inibidores das JAK, nomeadamente a dificuldade em estabelecer indicadores clínicos, pela convergência das diversas alterações genéticas na activação constitutiva da JAK; a não validação da dependência oncogénica à mutação JAK; ou a estreita janela terapêutica, ainda por equilibrar.

Outros objectivos permanecem por atingir como o aperfeiçoar dos sistemas de estratificação de risco em doentes pré-transplante, apurar o papel e uso dos inibidores na fase peri-transplante e o desenvolvimento de outras terapias equivalentes.

Novos fármacos têm sido testados e espera-se pela inclusão destes nos actuais algoritmos de tratamento. Mais recentemente, o papel da epigenética emergiu, sendo que inibidores específicos do epigenoma mutado dão agora os primeiros passos.

Agradecimentos

Ao Professor Doutor João Forjaz de Lacerda, pelas bases no mundo da hematologia, e ao Dr Carlos Martins, pela paciência, dedicação e inspiração na arte médica, o meu agradecimento.

Bibliografia

- 1- Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al. WHO classification of tumors of haematopoietic and lymphoid tissues. JARC Lyon. 2008.
- 2- Tefferi A, Thiele J, Orazi A, et al. Proposals and rationale for revision of the WHO diagnostic criteria for polycythemia vera, essential thrombocythemia, and primary myelofibrosis: recommendations from an ad hoc international expert panel. *Blood*. 2007; 110: 1092-1097.
- 3- Fauci, Braunwald, Isselbacher, et al. Harrison's Principles of Internal Medicine. 17th ed. 2008.
- 4- Levine RL, Wadleigh M, Cools J, et al. Activating mutation in the tyrosine kinase JAK2 in polycythemia vera, essential thrombocythemia, and myeloid metaplasia with myelofibrosis. *Cancer Cell*. 2005; 7:387-397.
- 5- Kralovics R, Passamonti F, Buser AS, et al. A gain-of-function mutation of JAK2 in myeloproliferative disorders. *N Engl J Med*. 2005; 352:1779-1790.
- 6- James C, Ugo V, Le Couedic JP, et al. A unique clonal JAK2 mutation leading to constitutive signaling causes polycythaemia vera. *Nature*. 2005; 434:1144-1148.
- 7- Kolsoum Saeidi; Department of Medical Genetics, Kerman University of Medical Sciences, Kerman, Iran. Myeloproliferative neoplasms: Current molecular biology and genetics 2015.11.004
- 8- Rumi E, Pietra D, et al., [Associazione Italiana per la Ricerca sul Cancro Gruppo Italiano Malattie Mieloproliferative Investigators], Clinical effect of driver mutation of JAK2, CALR or MPL in primary myelofibrosis, *Blood Journal*, 2014, 14;124 (7):1062
- 9- Spivak, JL. Harrison's Principles of Internal Medicine. 19th ed. 2015
- 10- Moliterno AR, Williams DM, Rogers O, Spivak JL. Molecular mimicry in the chronic myeloproliferative disorders: reciprocity between quantitative JAK2 V617F and Mpl expression. *Blood*. 2006; 108:3913- 3915. 69.
- 12- Tefferi A, Primary myelofibrosis: 2013 update on diagnosis, riskstratification, and management, *American Journal of Hematology*, 2013, 88 (2):141-50.
- 13- Lunderberg P, Karow A, et al., Clonal evolution and clinical correlates of somatic mutations in myeloproliferative neoplasms, *Blood Journal*, 2014, 123 (14)
- 14- Sangkhae V, Etheridge SL, et al., The thrombopoietin receptor, MPL, is critical for development of a JAK2V617F-induced myeloproliferative neoplasm, *Blood Journal*, 2014;124 (26):3956-63.
- 15- Klampfl T, Gisslinger H, et al., Somatic mutations of calreticulin in myeloproliferative neoplasms, *The New England Journal of Medicine*, 2013, 19;369 (25):2379-90.
- 16- Chen E, Mullally A, How does JAK2V617F contribute to the pathogenesis of myeloproliferative neoplasms? *ASH Hematology*, The Education Program, [acedido em http://asheducationbook.hematologylibrary.org/content/2014/1/268.abstract](http://asheducationbook.hematologylibrary.org/content/2014/1/268.abstract).
- 17- Rollison DE, Howlader N, Smith MT, et al. Epidemiology of myelodysplastic syndromes and chronic myeloproliferative disorders in the United States, 2001-2004, using data from the NAACCR and SEER programs. *Blood*. 2008; 112:45-52.
- 18- Geyer LH, Mesa AR, Therapy for myeloproliferative neoplasms: When, which agent and how?, *Blood Journal*, 2014, 124 (24)
- 19- Mesa RA, Niblack J, Wadleigh M, et al. The burden of fatigue and quality of life in myeloproliferative disorders (MPDs): an international Internet-based survey of 1179 MPD patients. *Cancer*. 2007; 109:68-76.

- 20- Francisco Cervantes; Hematology Department, Hospital Clímic, Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer, University of Barcelona, Barcelona, Spain. How I treat myelofibrosis. *BLOOD*, 23 OCTOBER 2014 x VOLUME 124, NUMBER 17
- 21- Wall M, Kupersmith MJ, Kiebertz KD, et al. The idiopathic intracranial hypertension treatment trial: clinical profile at baseline. *JAMA Neurol* 2014; 71:693.
- 22- Avery RA, Licht DJ, Shah SS, et al. CSF opening pressure in children with optic nerve head edema. *Neurology* 2011; 76:1658.
- 23- Bioussé V, Ameri A, Bousser MG. Isolated intracranial hypertension as the only sign of cerebral venous thrombosis. *Neurology* 1999; 53:1537.
- 24- Leker RR, Steiner I. Features of dural sinus thrombosis simulating pseudotumor cerebri. *Eur J Neurol* 1999; 6:601
- 25- Crassard I, Bousser MG. Cerebral venous thrombosis. *J Neuroophthalmol* 2004;24:156-163
- 26- Sylaja PN, Ahsan Moosa NV, Radhakrishnan K, Sankara Sarma P, Pradeep Kumar S. Differential diagnosis of patients with intracranial sinus venous thrombosis related isolated intracranial hypertension from those with idiopathic intracranial hypertension. *J Neurol Sci* 2003;215:9-12.
- 27- Friedman DI, Jacobson DM. Diagnostic criteria for idiopathic intracranial hypertension. *Neurology* 2002;59:1492-1495.
- 28- Rangwala LM, Liu GT. Pediatric idiopathic intracranial hypertension. *Surv Ophthalmol*. 2007 Nov-Dec;52(6):597-617.
- 29- Ana Cláudia Ribeiro, Catarina Santos, Ana Morgadinho, J. Grilo Gonçalves. Serviço de Neurologia Centro Hospitalar de Coimbra JAK2(V617F) – uma mutação com (des)conhecido potencial trombótico: a propósito de dois casos clínicos
- 30-Rozman C, Giralt M, Feliu E, Rubio D, Cortes MT. Life expectancy of patients with chronic nonleukemic myeloproliferative disorders. *Cancer*. 1991; 67:2658-2663.
- 31- Passamonti F, Rumi E, Pungolino E, et al. Life expectancy and prognostic factors for survival in patients with polycythemia vera and essential thrombocythemia. *Am J Med*. 2004; 117:755-761.
- 32- Bellanne-Chantelot C, Chaumarel I, Labopin M, Bellanger F, Barbu V, De Toma C, et al. Genetic and clinical implications of the Val617Phe JAK2 mutation in 72 families with myeloproliferative disorders. *Blood*. 2006; 108(1):346-352.
- 33- Buss DH, Cashell AW, O'Connor ML, Richards F, Case LD. Occurrence, etiology, and clinical significance of extreme thrombocytosis: a study of 280 cases. *Am J Med*. 1994; 96:247-25.
- 34- Michiels JJ, Berneman Z, Van Bockstaele D, van der Planken M, De Raeve H, Schroyens W. Clinical and laboratory features, pathobiology of platelet-mediated thrombosis and bleeding complications, and the molecular etiology of essential thrombocythemia and polycythemia vera: therapeutic implications. *Semin Thromb Hemost*. 2006; 32:174–207.
- 35- Elliott MA, Tefferi A. Thrombosis and haemorrhage in polycythaemia vera and essential thrombocythaemia. *Br J Haematol*. 2005; 128:275–290.
- 36- Marchioli R, Finazzi G, Landolfi R, et al. Vascular and neoplastic risk in a large cohort of patients with polycythemia vera. *J Clin Oncol*. 2005; 23:2224–2232.
- 37- Wolanskyj AP, Schwager SM, McClure RF, Larson DR, Tefferi A. Essential thrombocythemia beyond the first decade: life expectancy, long-term complication rates, and prognostic factors. *Mayo Clin Proc*. 2006; 81:159- 166.
- 38- Barbui T, Thiele J, Passamonti F, et al. Survival and disease progression in essential thrombocythemia are significantly influenced by accurate morphologic diagnosis: an international study. *J Clin Oncol* 2011; 29:3179.

- 39- Spivak JL, Silver RT. The revised WHO diagnostic criteria for polycythemia vera, essential thrombocytosis, and primary myelofibrosis: an alternative proposal. *Blood*. 2008; 112:231-239.
- 40- Tefferi A. Myelofibrosis with myeloid metaplasia. *N Engl J Med*. 2000; 342(17):1255-1265.
- 41- Lundh B, Brandt L, Cronqvist S, Eyrich R. Intracranial myeloid metaplasia in myelofibrosis. *Scand J Haematol* 1982; 28:91.
- 42- Tefferi A, Thiele J, Orazi A, et al. Proposals and rationale for revision of the World Health Organization diagnostic criteria for polycythemia vera, essential thrombocythemia, and primary myelofibrosis: recommendations from an ad hoc international expert panel. *Blood* 2007; 110:1092.
- 43- Barbui T, Thiele J, Carobbio A, et al. Disease characteristics and clinical outcome in young adults with essential thrombocythemia versus early/prefibrotic primary myelofibrosis. *Blood* 2012; 120:569.
- 44- A M Vannucchi¹, T L Lasho², P Guglielmelli¹, F Biamonte¹, A Pardanani², A Pereira³, C Finke², et al. Chronic Myeloproliferative Neoplasias Mutations and prognosis in primary myelofibrosis; *Leukemia* 27/1861 2013
- 45- Barosi G, Mesa RA, Thiele J, et al. Proposed criteria for the diagnosis of post-polycythemia vera and post-essential thrombocythemia myelofibrosis: a consensus statement from the International Working Group for Myelofibrosis Research and Treatment. *Leukemia* 2008; 22:437.
- 46- Tefferi A, Huang J, Schwager S, et al. Validation and comparison of contemporary prognostic models in primary myelofibrosis: analysis based on 334 patients from a single institution. *Cancer*. 2007; 109: 2083–2088.
- 47- Cervantes F, Barosi G, Demory JL, et al. Myelofibrosis with myeloid metaplasia in young individuals: disease characteristics, prognostic factors and identification of risk groups. *Br J Haematol*. 1998; 102: 684–690.
- 48- Cervantes F, Dupriez B, Passamonti F, et al. Improving survival trends in primary myelofibrosis
- 49- Tefferi A. Primary myelofibrosis. *Cancer Treat Res*. 2008; 142:29–49.
- 50- Dupriez B, Morel P, Demory JL, Lai JL, Simon M, Plantier I et al. Prognostic factors in agnogenic myeloid metaplasia: a report on 195 cases with a new scoring system. *Blood* 1996; 88: 1013-10818.)
- 51- Cervantes F¹, Dupriez B, Pereira A, Passamonti F, Reilly JT, Morra E, et al. New prognostic scoring system for primary myelofibrosis based on a study of the International Working Group for Myelofibrosis Research and Treatment. *Blood* 2009; 113: 2895-2901
- 52- Cervantes F. Modern management of myelofibrosis. *Br J Haematol* 2005; 128:583.
- 53- Michiels JJ, Abels J, Steketee J, et al. Erythromelalgia caused by platelet-mediated arteriolar inflammation and thrombosis in thrombocythemia. *Ann Intern Med* 1985; 102:466.
- 54- Kroger N, Mesa RA. Choosing between stem cell therapy and drugs in myelofibrosis. *Leukemia*. 2008; 22:474–486.
- 55- Steensma DP, Hook CC, Stafford SL, Tefferi A. Low-dose, single-fraction, wholelung radiotherapy for pulmonary hypertension associated with myelofibrosis with myeloid metaplasia. *Br J Haematol*. 2002; 118:813–816.
- 56- Vertstovsek S, Mesa RA, Gotlib J, et al. A double blind placebo controlled trial of ruxolitinib for myelofibrosis. *N Engl J Med*. 2012; 366(9):799-806. e com a melhor terapia disponível
- 57- Harrison C, Kiladjan JJ, Al-Ali HK, et al. JAK inhibition with ruxolitinib vs best available therapy for myelofibrosis.
- 58- Cervantes F, Vannuchi AM, Kiladjan JJ, et al. Three year efficacy, safety, and survival findings from COMFORT II, a phase 3 study comparing ruxolitinib with best available therapy for myelofibrosis. *Blood*, 2013; 122(25):4047-4053.)

- 59- Wilkins BS, Radia d, Woodley C, Farhi SE, Keohane C, Harrison CN, Resolutio of bone marrow fibrosis in a patient receiving JAK1/JAK2 inhibitor treatment with ruxolitinib. *Haematologica*. 2013;98(12):1872-1876.)
- 60- Kroger N, Mesa RA. Choosing between stem cell therapy and drugs in myelofibrosis. *Leukemia*. 2008; 22:474–486.
- 61- Rondelli D, Barosi G, Bacigalupo A, et al. Allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation with reduced-intensity conditioning in intermediate- or high-risk patients with myelofibrosis with myeloid metaplasia. *Blood*. 2005; 105:4115–4119.
- 62- Lorraine Springuel,1,2 Jean-Christophe Renaud,1,2 and Laurent Knoops1,2,3 JAK kinase targeting in hematologic malignancies: a sinuous pathway from identification of genetic alterations towards clinical indications
- 63- Quintas-Cardama A, Verstovsek S. Molecular pathways: Jak/STAT pathway: mutations, inhibitors, and resistance. *ClinCancer Res*. 2013;19(8):1933-1940.
- 64- Andreoli A, Verger E, Robin M, et al. Clinical resistance to ruxolitinib is more frequent in patients without MPN-associated mutations and is rarely due to mutations in the JAK2 kinase drug-binding domain. *Blood*. 2013;122(21):1591-1591.
- 65- Clodagh Keohane; Deepti H Radia Claire N Harrison Department of Haematology, Guy's and St Thomas' NHS Foundation Trust, London, UK; Treatment and management of myelofibrosis in the era of JAK inhibitors
- 66- R Tamari, TI Mughal, D Rondelli, et al. Allo-SCT for myelofibrosis: reversing the chronic phase in the JAK inhibitor era? *Bone Marrow Transplantation* publication, 9 February 2015; doi:10.10138/bmt.2014.323
- 67- Tefferi a, Litzow MR, Pardanani A. Long term outcome of treatment with ruxolitinib in myelofibrosis. *N Engl J Me* 2011;365: 1455-1457
- 68- Lussana F, Rambaldi A, Finazzi Mc, van Biezen A, Scholten M, Oldani E et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in patients with polycythemia vera or essential thrombocythemia transformed to myelofibrosis or acute myeloid leukemia: report from MPN subcommittee of the Chronic Malignancies Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Haematologia* 2014; 99:916-921
- 69- Harrison C, Kiladjian JJ, Al-Ali HK, Gisslinger H, Waltzman R, Stalbovskaya V et al. JAK inhibition with ruxolitinib versus best available therapy for myelofibrosis. *N Engl J Med* 2012; 336: 787-798
- 70- Spoerl S, Mathew NR, Bscheider M, Schmitt-Graeff A, Cen S, Mueller T et al. Activity of the therapeutic JAK1/2 blockade in graft vs host disease. *Blood* 2014; 123: 3832-3842
- 71- Wang X, Zhang W, Ishii T, Soazer S, Wang J, Xu M et al. Correction of the abnormal trafficking of primary myelofibrosis CD34+ cells by treatment with chromatin-modifying agents. *Cancer Res* 2009; 69: 7612-7618