

# REVISTA TÓPICOS

---

## PRINCIPAIS NEOPLASIAS MIELOPROLIFERATIVAS: UMA REVISÃO DA LITERATURA

DOI: 10.5281/zenodo.10402827

*Katellyn Emmily da Silva Pereira*<sup>1</sup>

*Regiane Priscila Ratti*<sup>2</sup>

*Larissa Teodoro Rabi*<sup>3</sup>

### RESUMO

As neoplasias mieloproliferativas transitórias (NMPT) consistem em um grupo de doenças nas quais são observadas proliferação de células mieloides precursoras ou imaturas. As NMPT podem ser classificadas em agudas ou crônicas e observa-se maior prevalência das NMPT agudas em crianças e jovens adultos, normalmente relacionadas a alterações genéticas, e as crônicas são mais comuns em indivíduos adultos e associadas a produção exacerbada de fatores de crescimento celular. Essa pesquisa tem como fundamento identificar as principais características das NMPT e correlacionar com os critérios diagnósticos. Consiste em uma revisão de literatura realizada através dos descritores “myeloproliferative neoplasms”, “polycythemia vera” e “JAK2 V617F mutation. Os resultados obtidos apresentam que as NMPT mais conhecidas são denominadas por Policitemia Vera (PV), Trombocitemia Essencial (TE) e Mielofibrose

**REVISTA TÓPICOS - ISSN: 2965-6672**

# REVISTA TÓPICOS

---

Primária (MFP). O diagnóstico das NMPTs é baseado em um conjunto de informações provenientes do exame clínico aliado ao hemograma, aos exames de imagem e a punção de medula óssea, em casos mais graves. Contudo as principais NMPT são a PV, TE e MFP, ambas com correlação genética. Além disso, os dados reforçam a relevância do diagnóstico precoce, bem como, da escolha adequada de tratamento com intuito de prevenir a evolução da NMPT para LMA.

**Palavras-chave:** Neoplasia. Policitemia. Hematopoiético.

## **ABSTRACT**

Transient myeloproliferative neoplasms (PTNM) consist of a group of diseases in which proliferation of precursor or immature myeloid cells is observed. PTNM can be classified as acute or chronic, and a higher prevalence of acute PTNM is observed in children and young adults, usually related to genetic alterations, and chronic MPNs are more common in adults and associated with exacerbated production of cell growth factors. This research is based on identifying the main characteristics of PTNM and correlating it with the diagnostic criteria. It consists of a literature review performed using the descriptors "myeloproliferative neoplasms", "polycythemia vera" and "JAK2 V617F mutation. The results show that the most well-known PTNDs are called Polycythemia Vera (PV), Essential Thrombocythemia (ET) and Primary Myelofibrosis (PMF). The diagnosis of MPNTs is based on a set of information from the clinical examination combined with the complete blood count, imaging tests and bone marrow puncture, in more severe cases. However, the main NMPT are PV, TE and MFP, both of which have a genetic correlation. In addition, the data

# REVISTA TÓPICOS

---

reinforce the relevance of early diagnosis, as well as the appropriate choice of treatment in order to prevent the progression of PTNM to AML.

**Keywords:** Neoplasia. Polycythemia. Hematopoietic.

## INTRODUÇÃO

As neoplasias mieloproliferativas (NMP) constituem a um grupo de doenças clonais da célula-tronco hematopoiética, na qual apresenta uma proliferação das células da linhagem mielóide (eritrocítica, granulocítica, mastocítica e megacariocítica) com maturação absoluta, resultando à leucocitose, eritrocitose ou trombocitose (Chauffaile, 2010 e Tavares, 2018). Conforme a tabela classificativa da Organização Mundial da Saúde (OMS) as NMP atualmente englobam sete subcategorias: Leucemia Mieloide Crônica (LMC), Leucemia Neutrofílica Crônica (LNC), Policitemia Vera (PV), Trombocitemia Essencial (TE), Mielofibrose Primária (MFP), Leucemia Eosinofílica Crônica Sem Outra Especificação (LEC-SOE) e Neoplasia Mieloproliferativa Crônica Inclassificável (NMP-U). A Mastocitose, anteriormente considerada NMP já não se encontra mais nesse grupo (Barbui et al., 2018).

Segundo os critérios da OMS a PV, TE e MFP são diagnosticados pela mutação de ganho de função, na qual são adquiridas através de um dos três genes JAK2, CALR e MPL, elas podem desencadear a doença por si só, sem a necessidade de requerer outras mutações somáticas adicionais (MSA). Entretanto na ausência de uma das três mutações genéticas condutoras (MGC), a busca pelas mutações adicionais (LNK, CBL, TET2, ASXL1, IDH, IKZF1, EZH2, DNMT3A, TP53, NFE2, SF3B1, SRSF2,

**REVISTA TÓPICOS - ISSN: 2965-6672**

# REVISTA TÓPICOS

---

U2AF1, bem como mutações atípicas de MPL ou JAK2) (Klampfl et al., 2013; Schischlik et al., 2019 e Prestipino et al., 2018) que são as mais frequentes e ajudam a determinar a natureza clonal da doença nos casos de PV, TE e MFP (Barbui et al., 2018 e Luque Paz et al., 2023). A JAK2 V617F, ocorre através da troca da guanina por timina, denomina-se mutação adquirida em que resulta a troca da vanila pela fenilalanina no códon 617 do gene JAK2, essa mutação desencadeia a proliferação e diferenciação celular mielóide. Ela se encontra presente em >95% dos pacientes diagnosticados com PV, e está relacionada em 50% dos casos de MFP e TE, que por sua vez são causados por mutação em CALR ou MPL. Cerca de 10% dos pacientes diagnosticados com NMP considerados ``triplo negativos``, onde nenhuma das MGC são detectadas, a correlação do triplo negativo com os genes JAK2, CALR e MPL, se dá pela via de sinalização do transdutor de sinal Janus Quinase é consecutivamente ativada com o ativador de transcrição (JAK-STAT) (Luque Paz et al., 2023). Referindo-se à LMC, que ocorre através do cariótipo onde identifica a presença do cromossomo Philadelphia (translocação entre os cromossomos 9 e 22), presente em 95% dos pacientes com compaticidade para LMC, resultando então na formação do rearranjo BCR que codifica uma proteína de fusão atípica na qual possui atividade de tirosina quinase (TK) ativada na área ABL, resultando o desenvolvimento da leucemia (Bollmann e Giglio, 2023 e Jesus et al., 2011).

Desta maneira, o objetivo deste trabalho é identificar as características e critérios de diagnóstico das principais neoplasias mieloproliferativas: Policitemia Vera, Trombocitemia Essencial e Mielofibrose Primária.

# REVISTA TÓPICOS

---

## METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão de literatura realizada por meio de metodologia de pesquisa bibliográfica, referente as neoplasias mieloproliferativas transitórias. Para obtenção das informações de cada neoplasia mieloproliferativas, foi pesquisado diversos artigos científicos publicados nos últimos 15 anos, provenientes de fontes como: Pubmed, Scielo e Google acadêmico, com os seguintes descritores para as buscas: neoplasia mieloproliferativa, policitemia vera, gene JAK2 V617F. Foi utilizado com critério de inclusão, artigos relacionados às principais neoplasias mieloproliferativas, com foco em pesquisas em humanos, e artigos que possuíam diagnósticos adquiridos através ou não da mutação JAK2.

## RESULTADOS E DISCUSSÕES

Cerca de 90% dos casos de NMPs são especificamente ocasionadas por um atributo comum entre elas, a mutação condutora nos genes que codificam Janus quinase 2 (JAK2), calreticulina (CALR) ou receptor de trombopoietina (TPOR, *MPL*) (Grinfeld et al., 2018 e Pikman et al., 2006). A ativação da via de sinalização JAK2 é ocasionada por essas oncoproteínas, ocasionando assim a hiperproliferação das células hematopoiéticas (Grinfeld et al., 2018). É considerada em indivíduos com hematopoiese clonal, um dos genes mais mutados frequentemente, devido a troca da vanila pela fenilalanina no códon 617, resultado adquirido através da troca da guanina por timina no gene JAK2 (Luque Paz et al., 2023).

# REVISTA TÓPICOS

---

As neoplasias mieloproliferativas englobam um grupo de categorias que se compõe por: Leucemia mieloide crônica (LMC) apresentando leucocitose com desvio à esquerda, seguida de esplenomegalia que é um dos aspectos mais marcantes nessa NMP. A idade mediana para diagnóstico é de 60 anos podendo comprometer qualquer faixa etária, dando início na fase crônica (FC) com duração variável, prosseguida para a fase blástica (FB), direcionando ou não para a fase acelerada (FA), progredindo assim para a última, fase aguda ou denominada por CB, onde os pacientes são sintomáticos apresentando febre, sangramento, sudorese e dor óssea (Souza et al., 2013). Nos estágios mais avançados da doença há um predomínio de blastos (mieloides, linfóides e/ou indiferenciados) devido a incapacidade de diferenciação das células. O hemograma de pacientes com FC apresentam anemia, leucocitose e plaquetometria aumentada ou normal. Na FA situa-se o número de blastos entre 10% e 19%, com contagem de plaquetas  $<100.00/\mu\text{L}$  ou  $>1.000.000/\mu\text{L}$ . e na CB possui  $>20\%$  de blastos (Souza et al., 2013).

A PV é uma NMP crônica, possui uma alteração com produção exacerbada de eritrócitos e acomete preferencialmente crianças de 6 a 7 anos, com média de vida de aproximadamente 15 anos, a causa de morte mais comum dessa neoplasia é a trombose. Segundo a OMS para diagnosticar a PV, existe a obrigatoriedade de preenchimento de dois critérios, um maior que necessita da presença da mutação JAKv617F e Hb  $>18,5\text{g/dL}$  para homens ou  $16,5\text{g/dL}$  para mulheres, esses dois fatores concluirá o diagnóstico de PV em 97% dos casos (Chauffaile, 2010). Sem a presença de eritrocitose (elevação de Hb/Ht) o seu diagnóstico não é possível. A TE caracteriza-se

# REVISTA TÓPICOS

---

por plaquetopese e hiperplasia megacariocítica na MO, intimamente correlacionada com a presença de mutações no gene JAK2, especificamente a alteração V617F. O diagnóstico se dá por volta de 50 e 60 anos (Baumeister et al., 2021).

A Leucemia Eosinofílica Crônica Sem Outra Especificação (LEC-SOE) constitui de uma proliferação autônoma e clonal de precursores eosinofílicos, resultando assim em mieloproliferação persistente na medula óssea, no sangue periférico e nos tecidos, essa lesão resulta em infiltração leucêmica ou da liberação de citocinas, enzimas ou outras proteínas pelos eosinófilos. É mais comum em homens com faixa etária de 20 à 50 anos. Na maioria dos casos apresentados, a LEC é assintomática, porém quando apresentados os demais sintomas são: febre, fadiga, tosse, angioedema, dores musculares, prurido e diarreia são frequentes (Chauffaile, 2010).

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

Utilizando as plataformas para pesquisas de artigos, foi possível identificar os genes de mutação de ganho de função que estão relacionados a proliferação de células hematopoiéticas, e são os principais responsáveis pela causa das neoplasias Policitemia Vera na qual possui uma alta produção de eritrócitos no sangue periférico, Trombocitemia Essencial responsável especificamente pelo aumento de plaquetas, ocasionando trombose e Mielofibrose Primária, onde ocorre a fibrose da medula óssea devido a perda das células hematopoiéticas. A Policitemia Vera, Trombocitemia Essencial e Mielofibrose Primária se denominam predominantemente pela mutação dos genes JAK2, CALR e MPL, e no caso

# REVISTA TÓPICOS

---

da Leucemia mieloide crônica que possui o rearranjo BCRABL, na qual é formado pela presença cromossomo Philadelphia.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

CHAUFFAILLE M de LLF. **Neoplasias mieloproliferativas: revisão dos critérios diagnósticos e dos aspectos clínicos.** Rev Bras Hematol Hemoter 2010;32(4):308–16. doi.org/10.1590/S1516-84842010005000091.

RS TAVARES. **Doenças Mieloproliferativas critério diagnóstico.** Associação Brasileira de Hematologia, hemoterapia, e terapia celular 2018; Disponível em: <https://www.amb.org.br/wp-content/uploads/2021/08/DOENCAS-MIELOPROLIFERATIVAS-CRITERIO-DIAGNOSTICO-FINAL-2018.pdf> Acessado em 25 de agosto de 2023.

Barbui, Tiziano et al. **“The 2016 WHO classification and diagnostic criteria for myeloproliferative neoplasms: document summary and in-depth discussion.”** *Blood cancer journal* vol. 8,2 15. 9 Feb. 2018, doi:10.1038/s41408-018-0054-y. Acessado em 25 de agosto de 2023.

Klampfl, Thorsten et al. **“Somatic mutations of calreticulin in myeloproliferative neoplasms.”** *The New England journal of medicine* vol. 369,25 (2013): 2379-90. doi:10.1056/NEJMoa1311347 Acessado em 25 de Agosto de 2023.

Schischlik F, Jäger R, Rosebrock F, et al. **Mutational landscape of the transcriptome offers putative targets for immunotherapy of**

# REVISTA TÓPICOS

---

**myeloproliferative neoplasms.** *Blood*. 2019;134(2):199-210.

doi:10.1182/blood.2019000519 Acessado em 26 de agosto de 2023.

Prestipino, Alessandro et al. **“Oncogenic JAK2<sup>V617F</sup> causes PD-L1 expression, mediating immune escape in myeloproliferative neoplasms.”** *Science translational medicine* vol. 10,429 (2018): eaam7729. doi:10.1126/scitranslmed.aam7729. Acessado em 26 de agosto de 2023.

Barbui, Tiziano et al. **“Philadelphia chromosome-negative classical myeloproliferative neoplasms: revised management recommendations from European LeukemiaNet.”** *Leukemia* vol. 32,5 (2018): 1057-1069. doi:10.1038/s41375-018-0077-1. Acessado em 27 de agosto de 2023.

Luque Paz, Damien et al. **“Genetic basis and molecular profiling in myeloproliferative neoplasms.”** *Blood* vol. 141,16 (2023): 1909-1921. doi:10.1182/blood.2022017578. Acessado em 27 de agosto de 2023.

Bollmann, Patricia Weinschenker, and Auro Del Giglio. **“Chronic myeloid leukemia: past, present, future.”** *Einstein (Sao Paulo, Brazil)* vol. 9,2 (2011): 236-43. doi:10.1590/S1679-45082011RB2022. Acessado em 27 de agosto de 2023.

Jesus, Caroline Regina de et al. **“Assessment of fibrosis and vascularization of bone marrow stroma of chronic myeloid Leukemia patients treated with imatinib mesylate and their relationship with the cytogenetic response”.** *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences* 47.2

# REVISTA TÓPICOS

---

(2011): 313–322. Available: <https://doi.org/10.1590/S1984-82502011000200012>. Acessado em 29 de agosto de 2023.

Souza, C. A. de., et al. **“Leucemia Mieloide Crônica”**. *Revista Da Associação Médica Brasileira*, vol. 59, no. 3, Associação Médica Brasileira, May 2013, pp. 220–32, doi:10.1016/j.ramb.2012.08.003. Acessado em 29 de agosto de 2023.

Baumeister J, Chatain N, et al. **Progression of Myeloproliferative Neoplasms (MPN): Diagnostic and Therapeutic Perspectives**. *Cells*. 2021;10(12):3551. Published 2021 Dec 16. doi:10.3390/cells10123551. Acessado em 29 de agosto de 2023.

Kralovics R, et al. **A gain-of-function mutation of JAK2 in myeloproliferative disorders**. *N Engl J Med*. 2005;352(17):1779-1790. doi:10.1056/NEJMoa051113 Acessado em 27 de Agosto de 2023. Acessado em 02 de setembro de 2023.

Grinfeld J, et al. **Classification and Personalized Prognosis in Myeloproliferative Neoplasms**. *N Engl J Med*. 2018;379(15):1416-1430. doi:10.1056/NEJMoa1716614. Acessado em 11 de setembro de 2023. Acessado em 02 de setembro de 2023.

Pikman Y, Lee BH, et al. **MPLW515L is a novel somatic activating mutation in myelofibrosis with myeloid metaplasia**. *PLoS Med*. 2006;3(7): e270. doi:10.1371/journal.pmed.0030270. Acessado em 02 de setembro de 2023.

**REVISTA TÓPICOS - ISSN: 2965-6672**

# REVISTA TÓPICOS

---

Discente do Curso Superior de Biomedicina do Centro Universitário Nossa Senhora do Patrocínio (CEUNSP) Itu, SP, Brasil. e-mail: [contatokatepereira@gmail.com](mailto:contatokatepereira@gmail.com)

Docente do Curso Superior de Biomedicina do Centro Universitário Nossa Senhora do Patrocínio (CEUNSP) Itu, SP, Brasil. Doutora em Biotecnologia. e-mail: [regiane.sartori@ceunsp.edu.br](mailto:regiane.sartori@ceunsp.edu.br)

Docente do Curso Superior de Biomedicina do Centro Universitário Nossa Senhora do Patrocínio (CEUNSP) Itu, SP, Brasil. Mestre em Ciências. e-mail: [larissa.rabi@ceunsp.edu.br](mailto:larissa.rabi@ceunsp.edu.br)

**REVISTA TÓPICOS - ISSN: 2965-6672**