
DOENÇAS MIELOPROLIFERATIVAS

CRITÉRIO DIAGNÓSTICO

ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE HEMATOLOGIA, HEMOTERAPIA E TERAPIA CELULAR – ABHH

Tavares RS, Nascimento ACKV, Nonino A, Pagnano KBB, Santos FPS, Chauffaille MLLF, Clementino NCD, Mello MCR, Fogliatto LM, Funke VAM, Simoes RS, Kelmann G, Bernardo WM, Bendit I

Elaboração: 10 de maio de 2018.

AS NEOPLASIAS MIELOPROLIFERATIVAS (NMP) CONSTITUEM UM GRUPO DE DOENÇAS CLONAIS DAS CÉLULAS PROGENITORAS HEMATOLÓGICAS, QUE AFETAM UMA OU MAIS LINHAGENS MIELÓIDES. O PROJETO DIRETRIZES DA ASSOCIAÇÃO MÉDICA BRASILEIRA (AMB) TEM O APOIO E A PARTICIPAÇÃO DA ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE HEMATOLOGIA, HEMOTERAPIA E TERAPIA CELULAR (ABHH) DESDE 2012, SENDO ESTA SUA 12ª PUBLICAÇÃO. PARA COMPOR ESTA DIRETRIZ, FORAM CONVIDADOS MÉDICOS HEMATOLOGISTAS COM EXPERIÊNCIA NO DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO DAS NEOPLASIAS MIELOPROLIFERATIVAS PH NEGATIVAS, COM O INTUITO DE AUXILIAR O HEMATOLOGISTA EM SUA PRÁTICA CLÍNICA. FOI REALIZADA A PARTIR DA REVISÃO SISTEMÁTICA DA LITERATURA, ATRAVÉS DO PICO, ONDE P ABORDA PACIENTES, I DE INTERVENÇÃO OU INDICADOR, C COMPARATIVO E O DESFECHO. FEITA SEM RESTRIÇÃO DE PERÍODO, NA BASE DE DADOS MEDLINE CADA TEMATICA GEROU UM RESULTADO DE ESTUDOS AVALIADOS CRITICAMENTE E SELECIONADOS PARA RESPONDER ÀS DÚVIDAS CLÍNICAS. OS DETALHES DA METODOLOGIA E DOS RESULTADOS DAS DIRETRIZES FORAM EXPOSTOS NO ANEXO I.

INTRODUÇÃO

As Neoplasias Mieloproliferativas (NMP) constituem um grupo de doenças clonais das células progenitoras hematológicas, que afetam uma ou mais linhagens mielóides. Apresentam proliferação abundante com eficiência maturativa das células sanguíneas, em especial os eritrócitos, a série granulocítica e o componente plaquetário^{1,2}.

A Organização Mundial de Saúde (OMS) atualmente as divide em sete categorias: Leucemia Mielóide Crônica (LMC), Leucemia Neutrofílica Crônica, Policitemia Vera (PV), Trombocitemia Essencial (TE), Mielofibrose Primária (MFP), Leucemia Eosinofílica Crônica SOE e Neoplasia Mieloproliferativa Crônica Não Classificável. A Mastocitose não se encontra mais nesse grupo¹.

A LMC é ocasionada pelo gene de fusão *BCR-ABL1*, frequentemente identificada pela translocação t(9;22), conhecida como *Cromossomo Philadelphia (Ph)*, e é objeto de outra diretriz já publicada por esta revista. Dentre as chamadas NMP Ph negativas, as mais comuns são a PV, ET e MFP, e serão o objeto desta publicação.

Estas três têm em comum uma anomalia na via JAK-STAT, geralmente causada por mutações dos genes *janus kinase 2 - JAK2 V617F*, *thrombopoietin receptor gene – myeloproliferative leucemia - MPL* ou *calreticulin gene - CALR*, excludentes entre si, e necessariamente *BCR-ABL1* negativas (tabela 1). Podem ser acompanhadas de outras mutações, assim como alterações citogenéticas variadas^{1,2}.

Apesar dos grandes avanços nos últimos anos na caracterização das alterações genéticas, a avaliação morfológica ainda constitui um dos métodos principais para o seu diagnóstico ². As mutações *JAK2*, *MPL*, *CALR* não são exclusivas destas três condições, podendo estar presentes em outras neoplasias mieloides, ou mesmo ausentes em alguns casos de MFP e TE¹.

Hoje, os critérios diagnósticos mais utilizados são os da OMS ¹. Em sua última revisão de 2016, foram motivo de destaque a diferenciação entre mielofibrose primária fase pré-fibrótica da mielofibrose em fase fibrótica, a diminuição dos índices de hemoglobina e hematócrito para o diagnóstico de PV, ênfase nos critérios histológicos de PV e TE em biópsias de medula óssea, uniformização dos critérios para gradação graus de fibrose, entre outros ³.

RESULTADOS

A tabela 1 apresenta os critérios diagnósticos da OMS (2016) para as NMPs.

Na tabela 2 encontram-se os critérios de gradação da fibrose medular.

A MF pós PV ou pós TE são assim classificadas quando o paciente foi previamente diagnosticado com PV ou TE e evoluiu para a MF plena (tabela 3).

Tabela 1 – Critérios diagnósticos de PV, TE, MFP pré-fibrótica e fibrótica ^{1(D)}

	Policitemia Vera ^a requer os 3 critérios maiores ou os 2 primeiros maiores e o critério menor	Trombocitemia Essencial requer os 4 critérios maiores ou os 3 primeiros critérios maiores mais o critério menor	Mielofibrose Primária Préfibrótica / Fase Inicial requer os 3 critérios maiores e pelo menos 1 critério menor	Mielofibrose Primária Fibrótica requer os 3 critérios maiores e pelo menos 1 critério menor
Critérios Maiores	1. Hb > 16.5 g/dL ou Ht > 49% em homens e Hb > 16.0 g/dL ou HT > 48% em mulheres, ou aumento de volume celular eritrocítico (>25% do volume normal esperado)	1. Contagem plaquetária > 450 x 10 ⁹ /L	1. Proliferação megacariocítica e atipia, sem fibrose reticulínica > 1, com hiper celularidade medular para a idade, proliferação granulocítica e geralmente diminuição da eritropoiese.	1. Proliferação megacariocítica e atipia, acompanhada por fibrose reticulínica e/ou colagênica graus 2 ou 3.
	2. Biópsia de medula óssea com hiper celularidade trilingagem para idade (panmielose) com megacariócitos maduros pleomórficos (diferenças em tamanho)	2. Proliferação medular principalmente megacariocítica, com aumento no número de megacariócitos maduros e aumentados de tamanho, com núcleo hiperlobular. Sem aumento significativo ou desvio a esquerda da granulopoiese ou da eritropoiese. Muito raramente fibrose reticulínica grau 1.	2. Não preencher critérios para PV, TE, LMC, SMDs ou outras neoplasias mielóides	2. Não preencher critérios para PV, TE, LMC, SMDs ou outras neoplasias mielóides
	3. Presença de mutação JAK2 V617F ou JAK2 exon12	3. Não preencher critérios para PV, MFP, LMC, SMDs ou outras neoplasias mielóides	3. Mutação JAK2 V617F, CALR, ou MPL, ou outro marcador clonal ^b ou ausência de fibrose reativa ^c .	3. Mutação JAK2 V617F, CALR, ou MPL, ou outro marcador clonal ^b ou ausência de fibrose reativa ^c .
		4 Mutação JAK2 V617F, CALR, ou MPL		

	Policitemia Vera ^a requer os 3 critérios maiores ou os 2 primeiros maiores e o critério menor	Trombocitemia Essencial requer os 4 critérios maiores ou os 3 primeiros critérios maiores mais o critério menor	Mielofibrose Primária Préfibrótica / Fase Inicial requer os 3 critérios maiores e pelo menos 1 critério menor	Mielofibrose Primária Fibrótica requer os 3 critérios maiores e pelo menos 1 critério menor
Crítérios Menores	- Nível de eritropoetina sérica subnormal	- Presença de marcador clonal ou ausência de plaquetose reacional	- Anemia não ocasionada por outra comorbidade - Leucocitose $\geq 11 \times 10^9/L$ - Esplenomegalia palpável - Desidrogenase láctica acima do valor de referência do método	- Anemia não ocasionada por outra comorbidade - Leucocitose $\geq 11 \times 10^9/L$ - Esplenomegalia palpável - Desidrogenase láctica acima do valor de referência do método - Leucoeritroblastose
Observações	<i>a. critério maior 2 (biópsia medula óssea) pode ser dispensado se eritrocitose sustentada (Hb>18.5 g/dL ou hematócrito > 55% em homens e Hb>16.5 g/dL ou Ht> 49.5% em mulheres). Contudo presença de fibrose ao diagnóstico só pode ser detectada com biópsia e tem valor prognóstico</i>		<i>b. na ausência de todas as três mutações mais importantes, outras mutações associadas a neoplasias mielóides (ex. ASXL1, EZH2, TET2, IDH 1/2, SRSF2 e SF3B1) pode ajudar a determinar a natureza clonal da doença.</i> <i>c. Fibrose medular secundária a infecção, doenças auto-imunes, doenças inflamatórias, tricoleucemia, outras neoplasias linfóides, metástases, ou mielopatia tóxica (crônica).</i>	

Tabela 2 – Sistema de gradação de fibrose medular semiquantitativo ^a 1(D)

Grau	Definição
MF – 0	Fibras reticulínicas lineares esparsas, sem intersecções, correspondendo a medula óssea normal
MF – 1	Rede reticulínica frouxa, com várias intersecções, especialmente perivasculares
MF – 2	Aumento difuso e denso da rede reticulínica, com vastas intersecções, ocasionalmente formando feixes focais de fibras espessas consistentes com colágeno e/ou associadas a osteoesclerose ^b
MF – 3	Aumento difuso e denso da rede reticulínica, com vastas intersecções e formando feixes grosseiros de fibras espessas consistentes com colágeno, habitualmente associadas a osteoesclerose ^b
<p><i>a. Densidade das fibras deve ser mensurada somente em áreas com hematopoiese. Se o padrão for heterogêneo, a gradação final é determinada pelo maior grau presente em mais de 30% da área medular</i></p> <p><i>b. Nos graus MF – 2 e MF – 3, uma coloração adicional para tricrômio é recomendada</i></p>	

Tabela 3 – Critérios para Mielofibrose secundária a PV ou TE ^{4(D)}

MF secundária a PV	MF secundária a TE
Critérios Necessários	
1. Documentação Prévia de PV pelos critérios da OMS	1. Documentação prévia de TE pelos critérios da OMS
2. Fibrose medular de grau 2 – 3 numa escala de 0 – 3 ou grau 3 – 4 numa escala de 0 – 4.	
Critérios Adicionais (necessários 2)	
1. Anemia (valor abaixo da referência normal em relação à idade, sexo e altitude), ou perda sustentada na necessidade de flebotomias (na ausência de terapia citoreduzora) ou da necessidade da terapia redutora.	1. Anemia (valor abaixo da referência normal em relação à idade, sexo e altitude), com um decréscimo > 2 g/dL do patamar do paciente
2. Leucoeritroblastose	
3. Aumento da esplenomegalia, definido como > 5 cm do patamar do paciente ou surgimento de esplenomegalia antes ausente	
4. Aumento da Desidrogenase Láctica (acima do valor de referência)	
5. Desenvolvimento de qualquer dos 2 dos seguintes sintomas constitucionais (perda de > 10% do peso corporal nos últimos 6 meses, sudorese noturna, febre inexplicada (> 37,5°C))	

RECOMENDAÇÃO:

Embora o Transplante Alogênico de Medula Óssea continue como único tratamento curativo, várias medicações trouxeram avanços importantes no controle dos sintomas e aumento de sobrevida, como os inibidores da via JAK-STAT, Interferons e outros.

É essencial que o hematologista esteja familiarizado com os avanços e os desafios na abordagem destas doenças, assim como sua adequada caracterização prognóstica.

REFERÊNCIAS

1. Swerdlow, S. H. et al. (eds). WHO classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. 4th edn, (International Agency for Research on Cancer, Lyon, France, 2017).
2. Barbui et al. The 2016 WHO classification and diagnostic criteria for myeloproliferative neoplasms: document summary and indepth discussion. Blood Cancer Journal (2018) 8:15, 1-11.
3. Daniel A. Arber, Attilio Orazi, Robert Hasserjian, Jürgen Thiele, Michael J. Borowitz, Michelle M. Le Beau, Clara D. Bloomfield, Mario Cazzola and James W. Vardiman. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. Blood 2016 127:2391-2405.
4. Barosi, G. 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 [6]. Leukemia 22, 437–438 (2008).
5. Levels of Evidence and Grades of Recommendations - Oxford Centre for Evidence Based Medicine. Disponível em URL: http://cebm.jr2.ox.ac.uk/docs/old_levels.htm
6. Jadad AR, Moore RA, Carroll D, Jenkinson C, Reynolds DJ, Gavaghan DJ, et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? Control Clin Trials 1996; 17:1-12.
7. Wells G, Shea B, O'Connell D, Robertson J, Peterson J, Welch V, et al. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses. Disponível em: http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp
8. Goldet G, Howick J. Understanding GRADE: an introduction. J Evid Based Med 2013; 6:50-4.

ANEXO I

1. Dúvida Clínica

Qual a terapêutica para a trombocitemia essencial?

2. Critérios de elegibilidade

Os principais motivos de exclusão foram: não respondiam ao PICO e desfechos intermediários.

Sem limite de período consultado.

Estudos nas línguas portuguesa, inglesa, espanhola.

Revisões narrativas, relatos de casos, séries de casos e ensaios clínicos controlados randomizados fases I e II foram excluídos da avaliação.

3. Busca de Artigos

3.1. Bases de Dados

A base de informação científica consultada foi Medline (via PubMed), Lilacs, SciELO, Embase, Cochrane Library, Premedline via OVID e busca manual.

4. Avaliação Crítica

4.1. Relevância – importância clínica

Estas Diretrizes foram preparadas elaborando-se uma série de perguntas de relevância sobre o diagnóstico adequado destas doenças, os avanços na identificação de alterações moleculares e citogenéticas, e sobre as evidências no manejo dos pacientes portadores destas enfermidades.

4.2. Confiabilidade – Validade interna

A seleção dos estudos, a avaliação dos títulos e resumos obtidos com a estratégia de busca nas bases de informação consultadas foi conduzida de forma independente e cegada, obedecendo rigorosamente aos critérios de inclusão e exclusão, separando-se por fim os trabalhos com potencial relevância. Quando o título e o resumo não fossem esclarecedores, buscou-se o artigo na íntegra. Somente os trabalhos cujos textos completos encontravam-se disponíveis foram considerados para avaliação crítica.

4.3. Aplicação dos resultados – Validade externa

O nível de Evidência Científica foi classificado por tipo de estudo segundo Oxford⁵ (tabela 01).

A: Estudos experimentais ou observacionais de melhor consistência.
B: Estudos experimentais ou observacionais de menor consistência.
C: Relatos de casos / estudos não controlados.
D: Opinião desprovida de avaliação crítica, baseada em consensos, estudos fisiológicos ou modelos animais.

Tabela 01: Grau de recomendação e força de evidência

A evidência selecionada foi definida como ensaio clínico controlado randomizado (ECR), era submetida a um Check-list apropriado de avaliação crítica (Tabela 02). A avaliação crítica do ECR permite classificá-lo segundo o escore JADAD⁶, considerando os ensaios JADAD < três (3) como inconsistentes (grau B), e aqueles com escore \geq três (3), consistentes (grau A).

Quando a evidência selecionada foi definida como estudo comparativo (coortes observacionais ou ensaio clínico não randômico), esta era submetida a um Check-list apropriado de avaliação crítica (Tabela 03), permitindo a classificação do estudo, segundo o escore NEW CASTLE OTAWA SCALE⁷, considerando os estudos coortes consistentes com escore \geq 6 e inconsistentes < 6.

Dados do estudo Referência, Desenho de estudo, JADAD, força da evidência	Cálculo da amostra Diferenças estimadas, poder, nível de significância, total de pacientes
Seleção dos pacientes Critérios de inclusão e exclusão	Pacientes Recrutados, randomizados, diferenças prognósticas
Randomização Descrição e alocação vendada	Seguimento dos pacientes Tempo, perdas, migração
Protocolo de tratamento Intervenção, controle e cegamento	Análise Intenção de tratamento, analisados intervenção e controle
Desfechos considerados Principal, secundário, instrumento de medida do desfecho de interesse	Resultado Benefício ou dano em dados absolutos, benefício ou dano em média

Tabela 02 - Roteiro de avaliação crítica de ensaios clínicos controlados randomizados

Representatividade dos expostos e seleção dos não expostos (máx. 2 pontos)	Definição da exposição (máx. 1 ponto)	Demonstração de que o desfecho de interesse não estava presente no início do estudo (máx. 1 ponto)	Comparabilidade na base do desenho ou da análise (máx. 2 pontos)	Avaliação do desfecho (máx. 1 ponto)	Tempo apropriado de seguimento (máx. 2 pontos)	Escore e nível da evidência
---	--	---	---	---	---	-----------------------------

Tabela 03 - Roteiro de avaliação crítica de estudos coortes

5. Método de Extração e Análise dos resultados

Para resultados com evidência disponível serão definidos de maneira específica, sempre que possível, a população, a intervenção, os desfechos, a presença ou ausência de benefício e/ou dano e as controvérsias.

Os resultados serão expostos preferencialmente em dados absolutos, risco absoluto, número necessário para tratar (NNT), ou número para produzir dano (NNH), e eventualmente em média e desvio padrão (tabela 04).

Evidência incluída
Desenho do estudo
População selecionada
Tempo de seguimento
Desfechos considerados
Expressão dos resultados: porcentagem, risco, odds, hazard ratio, média

Tabela 04 - Planilha utilizada para descrição e exposição dos resultados de cada estudo

6. Aplicação da evidencia – Recomendação

As recomendações serão elaboradas pelos autores da revisão, com a característica inicial de síntese da evidência, sendo submetida a validação por todos os autores participantes da elaboração da Diretriz.

A evidência disponível seguirá alguns princípios de exposição:

- Será pelo desfecho;
- Terá como componentes: o número de pacientes, o tipo de comparação, a magnitude e a precisão (desvio padrão e IC95%).

A síntese global será elaborada considerando a evidência descrita e terá a sua força estimada (Oxford⁵/GRADE⁸) em 1b e 1c (graus A) ou forte e em 2a, 2b e 2c (graus B) ou moderada ou fraca ou muito fraca.

7. Conflito de interesse

Não há nenhum conflito de interesse relacionado a esta revisão a ser declarado por nenhum dos autores.

8. Declaração final

O Projeto Diretrizes, iniciativa da Associação Médica Brasileira em conjunto com as Sociedades de Especialidades, tem por objetivo conciliar informações da área médica a fim de padronizar condutas que auxiliem o raciocínio e a tomada de decisão do médico. As informações contidas neste projeto devem ser submetidas à avaliação e à crítica do médico, responsável pela conduta a ser seguida, frente à realidade e ao estado clínico de cada paciente.



APOIO AMB E SOCIEDADES DE ESPECIALIDADES