



UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ
INSTITUTO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
FACULDADE DE MEDICINA

CATARINA CHAVES DE SOUZA
CINTHIA VANESSA MENDONÇA ALVES

TROMBOCITEMIA ESSENCIAL: REVISÃO DE LITERATURA E
RELATO DE DOIS CASOS CLÍNICOS.

Belém
2009

**CATARINA CHAVES DE SOUZA
CINTHIA VANESSA MENDONÇA ALVES**

**TROMBOCITEMIA ESSENCIAL: REVISÃO DE LITERATURA E RELATO DE DOIS
CASOS CLÍNICOS.**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado para
obtenção do grau em Medicina pela Universidade
Federal do Pará

Orientador: Prof^a Mst. Maria do Socorro de
Oliveira Cardoso.

**Belém
2009**

**CATARINA CHAVES DE SOUZA
CINTHIA VANESSA MENDONÇA ALVES**

**TROMBOCITEMIA ESSENCIAL: REVISÃO DE LITERATURA E RELATO DE DOIS
CASOS CLÍNICOS.**

**Trabalho de Conclusão de Curso apresentado para obtenção do
grau em Medicina pela Universidade Federal do Pará.**

Banca examinadora:

Orientador

Nome / Instituição

Nome / Instituição

Aprovado em: ____ / ____ / ____

Conceito: _____

A Deus pelo seu infinito amor e misericórdia.

Aos meus pais, Rilton e Ruthilene Alves, pelo incentivo e dedicação.

Aos meus irmãos, Larissa e Rilton Jr., pela lealdade e amizade.

Cinthia V. M. Alves

Dedico a Deus por oportunizar esse importante momento em minha vida.

Aos meus amados pais, pela perseverança e confiança que depositaram em mim.

A minha irmã, Fabrízia, por está sempre ao meu lado com carinho e amizade.

Catarina C. de Souza

AGRADECIMENTOS

A Professora Maria do Socorro de Oliveira Cardoso pela dedicação e orientação que foram imprescindíveis para realização desta monografia.

A bioquímica Maria Helena Chaves por ter disponibilizado os artigos científicos que foram essenciais para elaboração desta pesquisa científica.

Aos funcionários do Setor de Prontuários da Fundação HEMOPA, especialmente a tia Maria da Graça pelo grande apoio durante esse período.

A todos que de forma direta ou indireta colaboraram para a realização deste trabalho.

*Jamais considere seus estudos como uma obrigação,
mas como uma oportunidade invejável para aprender a
conhecer a influência libertadora da beleza do reino dos
espíritos, para seu próprio prazer pessoal e para proveito da
comunidade à qual seu futuro trabalho pertence.*

Albert Einstein

RESUMO

Trombocitemia Essencial é uma Síndrome Mieloproliferativa Crônica caracterizada por trombocitemia e presença de elevada quantidade de megacariócitos na medula óssea, manifestando-se por trombozes e/ou hemorragias. Vários estudos sugerem uma incidência de 2,5 casos/100.000 indivíduos por ano, sendo portanto considerada uma doença rara. A idade mediana ao diagnóstico é aos 60 anos, mas cerca de 20% dos pacientes têm idade inferior a 40 anos. Relataram-se dois casos clínicos de pacientes portadores de Trombocitemia Essencial que no momento do diagnóstico tinham idade inferior a 30 anos. Os pacientes foram diagnosticados e receberam tratamento clínico no ambulatório de hematologia do HEMOPA. Este estudo demonstrou que apesar da Trombocitemia Essencial ser uma doença mieloproliferativa crônica benigna, apresenta complicações com risco de vida como trombose, hemorragia e transformação em Metaplasia Mielóide ou Leucemia Mielóide Aguda, assim é necessário o acompanhamento médico especializado dos pacientes diagnosticados.

Palavras chave: Trombocitemia Essencial; Doença Mieloproliferativa Crônica; megacariócitos.

ABSTRACT

Essential Thrombocythemia is a chronic myeloproliferative syndrome characterized by thrombocythemia and presence of high number of megakaryocytes in bone marrow, manifesting itself by thrombosis and / or bleeding. Several studies suggest an incidence of 2.5 cases/100.000 persons per year, and therefore considered a rare disease. The median age at diagnosis is 60 years old, but 20% of patients are younger than 40 years. It is reported two cases of patients with Essential Thrombocythemia that in the moment of the diagnosis had less than thirty years old. The patients were diagnosed and received treatment in the clinic of hematology of the HEMOPA. This study showed that despite of the Essential Thrombocythemia be a benign chronic myeloproliferative syndrome, have life-threatening complications such as thrombosis, haemorrhage and evolution to myeloid metaplasia or acute leukemia, it is necessary to specialized medical supervision of patients diagnosed.

Keywords: Essential Thrombocythemia; Chronic Myeloproliferative Syndrome; megakaryocytes

LISTA DE ABREVIATURAS E SÍMBOLOS

ADP -.....	Difosfato de Adenosina
BFU-E -.....	Burst-Forming Units-Erythroid
CID -.....	Coagulação Intravascular Disseminada
c-Mpl -.....	Receptor de eritropoetina
DHL -.....	Desidrogenase Láctica
DM -.....	Distúrbios mieloproliferativos
DMC -.....	Desordem Mieloproliferativa Crônica
DMP.....	Doença Mieloproliferativa
DNA -.....	Ácido Desoxirribonucleico
EPO -.....	Eritropoetina
FA -.....	Fosfatase Alcalina
FWW -.....	Fator de Von Willebrand
G6PD -.....	Glicose 6- Fosfato- Desidrogenase
HU -	Hidroxiuréia
IAM -.....	Infarto Agudo do Miocárdio
IL -.....	Interleucina
INF- α -.....	Interferon –alfa
LA	Leucemia Aguda
LMC -.....	Leucemia Mielóide Crônica
LMA -.....	Leucemia Mielóide Aguda
LT -.....	Linfócitos T
MGDF -.....	Megakaryocyte Growth and Development Factor
MI -.....	Mielofibrose Idiopática

MM -Metaplasia Mielóide
MO -Medula Óssea
MP -Mielofibrose Primária
PCR -Proteína C-Reativa
PDGF -Fator de crescimento derivado de plaquetas
PGD2 -Prostaglandinas D2
PgI2 -Prostaciclina Endotelial
PV -Policitemia Vera
PVSG -Polycythemia Vera Study Group
SMC -Síndrome Mieloproliferativa Crônica
SMD -Síndromes Mielodisplásicas
SM -Síndrome Mieloproliferativa
SNC -Sistema Nervoso Central
TE -Trombocitemia Essencial
TGI -Trato Gastrointestinal
TPO -Trombopoetina
TR -Trombocitemia Retiva
TXA2 -Tromboxano A2
TX -Tromboxano
SvWA.....Síndrome de von Willebrand Adquirida
dl -Decilitro
mg -Miligrama
mm³ -Milímetro Cúbico
µl -Microlitro.

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	12
1.2. OBJETIVOS	14
2. REVISÃO DA LITERATURA	15
2.1. DEFINIÇÃO	15
2.2. EPIDEMIOLOGIA	16
2.3. ETIOPATOGENIA	16
2.4. DIAGNÓSTICO	25
2.5. DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL	33
2.6. CLASSIFICAÇÃO	35
2.7. TRATAMENTO	38
2.8. PROGNÓSTICO	49
3. MATERIAL E MÉTODO	51
4. RELATO DE CASOS	52
5. DISCUSSÃO	69
6. CONCLUSÃO	73
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	74
ANEXOS	81

1. INTRODUÇÃO

Trombocitemia essencial (TE) é uma Síndrome Mieloproliferativa Crônica (SMC) caracterizada por trombocitemia e presença de elevada quantidade de megacariócitos na medula óssea (MO), manifestando-se por trombooses e/ou hemorragias (KORNBLIHTT et al., 2002)

O aumento absoluto do número de plaquetas constitui a trombocitose. Estas alterações podem ocorrer em algumas circunstâncias específicas. A mais comum é a trombocitose de causa indeterminada, conhecida como TE. A TE, também denominada trombocitemia idiopática, trombofilia essencial ou trombocitose essencial, é uma desordem mieloproliferativa crônica (DMC), caracterizada por proliferação de megacariócitos na MO, capaz de levar a um aumento persistente do número de plaquetas circulantes. Além do número elevado de plaquetas (maior 600.000/ml), essa doença é caracterizada por acentuada hiperplasia de megacariócitos na MO e esplenomegalia (GUYTON, 2002).

De acordo com Rodríguez (2000), define-se trombocitemia como uma elevação na contagem plaquetária no sangue periférico maior ou igual a 600.000 /mm³. Não há consenso sobre o limite superior para falar de trombocitose, este valor pode variar segundo distintos autores até 800.000/ mm³, aproximadamente o dobro do valor normal. Esse aumento de plaquetas pode corresponder a um fenômeno primário, que se deve a uma alteração própria da MO ou secundária, vale esclarecer se reativo a outra patologia.

A TE é uma doença bastante rara, compõe o grupo de DMC assim como a policitemia vera (PV), a leucemia mielóide crônica (LMC) e a mielofibrose idiopática (MI). Todas essas doenças tem em comum a origem na stem cell da medula hematopoiética (CORDIANO, 2004).

É uma doença de natureza clonal derivada da proliferação exagerada da linhagem megacariocitária medular. Estes megacariócitos derivam de uma célula pluripotente indiferenciada anômala, que se orienta para a megacariocitopoese, do mesmo modo como uma célula pluripotente pode se orientar para a granulocitopoese dando origem apenas aos granulócitos da LMC (VERRASTRO, 1998).

Com relação às manifestações clínicas, aproximadamente 85% dos casos são assintomáticos, sendo o diagnóstico feito acidentalmente. O quadro clínico é muito variável, podendo ocorrer perda de peso, cefaléia, febre, sudorese, prurido, ataques isquêmicos transitórios, amaurose fugaz, angina, priapismo, abortamento no primeiro trimestre da gravidez e eritromelalgia (LEITE et al., 2001).

Kerbaux (2005) relatou que muitos pacientes são assintomáticos, outros são diagnosticados após episódio hemorrágico e a maioria, após fenômenos tromboembólicos. A trombose envolve primeiramente a microvasculatura e complicações neurológicas são freqüentes, com alta incidência de ataques isquêmicos transitórios, além de infarto do miocárdio, cefaléia, tontura e convulsões. A oclusão de quirodáctilos e pododáctilos também é freqüente. O sangramento é mais comum no trato gastrointestinal (TGI).

A acentuada elevação da contagem plaquetária na ausência de qualquer causa identificável de trombocitose secundária é geralmente suficiente para estabelecer o diagnóstico de TE. A confirmação desse diagnóstico pode ser obtida através de provas de agregação plaquetária *in vitro* e documentação da esplenomegalia. As anormalidades citogenéticas são raras (GOLDE & GULATI, 1995, p. 1848).

O Polycythemia Vera Study Group (PVSG) propôs os seguintes critérios diagnósticos para TE: (1) contagem de plaquetas persistentemente superior a 1 milhão/ ml na ausência de qualquer causa identificável, (2) volume eritrocitário normal ou nível de hemoglobina inferior a 13g/dl, (3) presença de ferro na MO, (4) ausência de fibrose de colágeno em amostras de biópsia da MO, (5) ausência do cromossomo Philadelphia (GOLDE & GULATI, 1995, p. 1848).

1.1. OBJETIVOS

Relatar dois casos clínicos de pacientes portadores de TE, ambos com idade inferior a 30 anos no momento do diagnóstico. Os pacientes foram diagnosticados e receberam tratamento clínico no ambulatório de hematologia do HEMOPA.

Subsidiar teoricamente aspectos referentes à apresentação clínica e de diagnóstico da TE, uma Síndrome Mieloproliferativa raramente diagnosticada em adultos jovens.

2. REVISÃO DA LITERATURA

2.1- Definição:

A TE, também denominada trombocitemia idiopática, trombofilia essencial ou trombocitose essencial, é uma DMC, caracterizada pela proliferação de megacariócitos na MO, levando ao aumento persistente de plaquetas circulantes. Além do número elevado de plaquetas (maior que $600 \times 10^9/L$), essa doença é caracterizada por acentuada hiperplasia de megacariócitos na MO, esplenomegalia e um curso clínico caracterizado por episódios trombóticos e/ou hemorrágicos (LEITE et al., 2001, p.49).

As trombocitoses podem ser classificadas em reativas e clonais. Dentre as reativas, podemos encontrar: doenças infecciosas ou inflamatórias; neoplasias; anemia ferropriva, anemia hemolítica, hemorragia aguda; esplenectomia. E dentre as trombocitoses clonais: TE, PV, MI, LMC, síndromes mielodisplásicas (SMD): síndrome 5q (TABAK, 2001, p. 561).

Segundo Tefferi (2005, p. 1272-1273) a TE e a mielofibrose com metaplasia mielóide (MM) atualmente são classificadas, com a PV, como DMC. As DMC têm similaridades biológicas e fenotípicas com outras doenças mielóides crônicas, incluindo a LMC e a SMD. Os ensaios celulares da glicose-6-fosfato desidrogenase (G6PD) ligados ao X inicialmente estabelecem a natureza clonal (neoplásica) da mieloproliferação da tríplice linhagem tanto nas DMC quanto na LMC, e muitos outros distúrbios mielóides agora são conhecidos por surgirem de células-tronco clonais. No entanto, ao contrário da LMC, as mutações causadoras de doenças específicas nas DMC ainda não foram identificadas.

O conceito de SMC engloba um conjunto de entidades hematológicas com características clínicas e evolução muito semelhante e de etiopatogenia provavelmente comum. Trata-se de processos caracterizados pela expansão clonal de uma célula mãe (stem cell) pluripotente, resultando em uma hiperceularidade medular com predomínio de uma ou mais linhagens que chegam a diferenciar-se em elementos maduros (ZAMORA, 2005, p.52).

A TE foi estabelecida como uma entidade distinta classificada em bases clínico patológicas, em 1960. Entretanto, somente em 1982, os critérios para diagnóstica-la foram realmente estabelecidos pelo PVSG (PINTO et al., 1999, p. 23).

2.2- Epidemiologia:

Os distúrbios mieloproliferativos (DM) são raros, com incidências anuais aproximadamente de 0.2 a 2.5; 0.8 a 2.8 e 0.4 a 1.3 por 1000.000 para TE, PV, MM, respectivamente. A média de idade para apresentação dos três distúrbios é similar (55 a 65 anos), com uma discreta predominância pelo sexo masculino na PV e na MM (1,2:1) e uma preponderância feminina (2:1) na TE. Todos esses distúrbios são descritos com pouca frequência em crianças. Não há evidências convincentes, que liguem exposições ambientais específicas a essas doenças (TEFFERI, 2005, p. 1273).

Vários estudos sugerem uma incidência de 2,5 casos/100.000 indivíduos por ano. Considerando ser a expectativa de vida normal para estes indivíduos, a prevalência desta doença pode ser várias vezes maior. A incidência parece ser maior em mulheres. Embora a idade mediana ao diagnóstico seja de 60 anos, cerca de 20% dos pacientes têm inferior a 40 anos. A sobrevivência em cinco e dez anos varia de 74% a 93% e 61% a 84%, respectivamente. Os casos observados na infância provavelmente constituem trombocitemia hereditária (TABAK, 2001, p. 559).

Pinto e colaboradores (1999, p. 23) afirmam que há um discreto predomínio no sexo masculino (relação homem/mulher: 1,2/1), quando são avaliados pacientes idosos. Em pacientes abaixo de 45 anos de idade, a incidência é maior nas mulheres. Aproximadamente 85% dos pacientes apresentam idade maior que 50 anos.

Já Fontelonga (2001, p. 05) relatou que a distribuição sexual é igual. E que há raros casos familiares descritos.

2.3 - Etiopatogenia:

É uma doença de natureza clonal, derivada da proliferação exagerada da linhagem megacariocitária medular. Esses megacariócitos derivam de uma célula pluripotente

indiferenciada *anômala*, que se orienta para a megacariocitopoese, do mesmo modo como uma célula pluripotente pode orientar-se para a granulocitopoese, dando origem apenas aos granulócitos da LMC (VERRASTO, 1999, p. 131).

A questão da clonalidade está sendo extensamente estudada por meio de testes clonais, que são baseadas no polimorfismo alélico entre os cromossomos X derivados da mãe e do pai, em mulheres. Em uma população de células somáticas normais (policlonal), o processo de inativação aleatória do cromossomo X, tem afetado ambos os cromossomos X, tanto o materno, quanto o paterno (GOTO, 1998, p. 234).

Em uma população de células clonais, somente o cromossomo X materno ou paterno é afetado, nunca ambos. Essa diferença no padrão de inativação do cromossomo X, entre a população de células normais e clonais, pode ser demonstrada em mulheres portadoras, quer ao nível do DNA (baseada em diferentes metilações entre genes ativos e inativos) ou ao nível de pós DNA (baseada no fato de que o RNA e a enzima de expressão são restritos ao cromossomo ativo), por vários métodos, velhos e novos, alguns dos quais incluem teste da reação em cadeia de polimerase (GILLILAND et al., 1991, p.6848).

Desde 1980, testes com a enzima G6PD, sugeriram que pacientes com TE tem hematopoiese clonal, que se origina ao nível da stem cell e pode envolver tanto a linhagem mielóide, quanto a linfóide. Essas observações prévias têm sido confirmadas por investigações mais recentes usando DNA ligado ao X e análise da transcrição em mulheres portadoras (EL-KASSAR et al, 1997, p.112). Além disso, Prchal e colaboradores (1993, p. 62) relataram que a viabilização de testes de PCR baseado em RNAm, têm permitido o estudo da clonalidade em plaquetas e reticulócitos de pacientes com TE.

Entretanto, estudos baseados em cromossomo X, têm surpreendentemente revelado que alguns pacientes com TE, podem ter hematopoiese policlonal, enquanto outros demonstram uma linhagem heterogenia no processo clonal (JASSEN et al., 1990, p.774) e Tefferi (2000, p.370) em seus estudos acrescenta que a interpretação dessas observações é complicada ainda mais, pela demonstração de granulopoiese monoclonal e linfopoiese policlonal em algumas mulheres jovens normais.

Estudos realizados em heterozigotos para a enzima G6PD demonstraram que portadores de TE possuíam o padrão característico monoclonal (apenas uma banda corresponde a uma das formas da enzima) nas hemácias, granulócitos e plaquetas, mas não na pele. No sentido de excluir um processo constitucional, Linfócitos T (LT) geralmente são usados como controle. A presença de um padrão monoclonal em granulócitos e policlonal em linfócitos T geralmente é atribuída à presença de um processo mieloproliferativo clonal. Curiosamente, este mesmo padrão pode ser observado em cerca de 25% de mulheres idosas, limitando também desta maneira a definição de clonalidade (BRIERE, et al., 1997, p. 73).

O quadro torna-se ainda mais complexo com a descrição recente do padrão apresentado por pacientes portadores TE: 30% destes indivíduos podem apresentar um padrão policlonal tanto em granulócitos como em linfócitos T. Existem, portanto, subtipos distintos de pacientes portadores de TE. Pacientes com padrão policlonal podem apresentar um menor risco de fenômenos trombóticos. Estes estudos, no entanto, foram baseados em um número reduzido de pacientes (CHAMPION et al., 1997, p. 924).

De acordo com Tefferi (2005, p. 1273) a mieloproliferação clonal envolvendo granulócitos, monócitos, células eritróides e plaquetas foi demonstrada na maioria dos pacientes com DMC, incluindo a TE e a MM, usando o DNA ligado ao cromossomo X ou análise de produtos de genes. Esses ensaios, entretanto, revelam uma hematopoese “policlonal” em uma minoria substancial de pacientes com TE e revela hematopoese “monoclonal” em indivíduos-controle idosos normais.

Apesar disso, a natureza independente de citocinas (clonais) da produção de plaquetas na TE é ainda apoiada pela falha dos anticorpos contra interleucina (IL) IL-3, IL-6, fator estimulador de colônias de granulócitos, macrófagos, e trombopoetina (TPO) em inibir o crescimento dos megacariócitos endógenos. Ademais, pacientes com TE não mostraram ser portadores de mutações para TPO (o fator de crescimento e desenvolvimento principal de megacariócitos) ou seu receptor (c-Mpl). Ao contrário, algumas formas de trombocitose familiar estão associadas a mutações ativadoras do gene da TPO. Estudos recentes sugerem que os megacariócitos ou seus precursores podem ser hipersensíveis a TPO e pode subexpressar o c-Mpl (TEFFERI, 2005, p. 1273).

A TE é uma desordem heterogênea com proliferação de linhagens celulares, com base nos estudos de inativação do cromossomo X, pode ser classificada em padrão monoclonal ou policlonal de inativação do cromossomo X. Vários estudos tem relatado que o padrão monoclonal está associada com aumento do risco de trombose. Essa descoberta, embora interessante, precisa ser confirmado por estudos prospectivos em grande escala (SHIH, 2002, p. 1597).

Este transtorno possui alguma semelhança com a PV, por ter as células da série megacariocítica uma necessidade reduzida de fatores de crescimento. Disfunções plaquetárias originadas a partir de clones neoplásicos contribuem para os principais aspectos clínicos de sangramento e trombose (ÁSTER, 2005, p. 735).

Para Pinto e colaboradores (1999, p. 23-24) se postula que exista uma responsividade exagerada do clone anormal aos fatores reguladores ou que ocorra uma replicação desordenada autônoma. Em qualquer uma das hipóteses, ocorre a formação de um número maior de unidades formadoras de colônias de megacariócitos.

Desta maneira, Jansson e colaboradores (1998, p. 101) afirmaram que a produção de plaquetas pode estar aumentada em até 15 vezes acima do normal.

Apesar de níveis elevados de plaquetas na periferia (trombocitose), existe uma disfunção plaquetária nas desordens mieloproliferativas (LMC, PV, TE, MMA). Anormalidades na agregação e degranulação da plaqueta têm sido demonstradas. Estes pacientes estão predispostos a sangrar (MENKE et al., 1992, p.502).

As alterações megacariocíticas e plaquetárias encontradas na TE são: a não observação no decréscimo do volume dos megacariócitos, quando há um aumento da massa plaquetária; a perda da propriedade agregativa sofrida pela plaqueta frente à adrenalina, ao difosfato de adenosina (ADP) e ao colágeno; aumento dos produtos plaquetário (serotonina, leucotrienos); redução do número de receptores alfa-adrenérgicos, de prostaglandinas e de trombopoetina (TPO). A diminuição destes últimos acarreta aumento na concentração sérica de TPO (PINTO et al., 1999, p. 24).

As plaquetas têm resposta normal para o ácido araquidônico, mas mostram uma diminuição da resposta para o ADP, epinefrina e ao colágeno. Além disso, eles são caracterizados por defeito na expressão do receptor adrenérgico e/ou na transdução do sinal. A agregação de plaquetas espontaneamente é caracterizada por um armazenamento deficiente adquirido, diminuição do receptor GPIb e GPIIb/IIIa e agregação com leucócitos (PETRIDES & SIEGEL, 2006, p. 381)

Enquanto que muitos pacientes apresentam um defeito na resposta das plaquetas à estímulos externos, alguns pacientes tem a tendência para agregação espontânea. Talvez isso seja mediado por mecanismos de estímulos autócrinos. Um fator contribuinte é o aumento na produção do tromboxano que tem sido observado na TE (ROCCA et al., 1995, 1229).

O tromboembolismo está relacionado ao aumento da massa plaquetária e, indiretamente, ao desequilíbrio entre a produção de tromboxano A₂ (TxA₂) plaquetário e a prostaciclina endotelial (PgI₂), que promovem a vasoconstrição e a vasodilatação, respectivamente (ROSSI et al., 1998, p. 51).

Alguns trabalhos registram que manifestações trombóticas podem ocorrer em pacientes com um número menor de plaquetas (menor 600.000/ mm³), demonstrando que não há relação entre sintomas e os valores plaquetários (PINTO et al., 1999, p. 24).

A participação dos leucócitos está sendo cada vez mais reconhecida como importante fator na patogênese dos eventos vasculares. Em pacientes com doença vascular aterosclerótica, a leucocitose tem sido associada com aumento do risco de trombose. Dessa forma, a leucocitose característica de alguns pacientes com PV e TE tem sido a hipótese determinante para o potencial risco de trombose. Quando há presença de anormalidades qualitativas das plaquetas, é muito provável a participação dos leucócitos. Na PV e na TE essas células tem uma tendência aumentada para ativação e agregação plaqueta-leucócito, particularmente em pacientes com história de trombose (FALANGA et al., 2000, p. 4262).

Estudos realizados estabelecem uma relação entre aumento do número de plaquetas e a redução do Fator de Von Willebrand (FVW), principalmente quando se atinge um valor plaquetário maior que 1.000.000/ mm³. A redução do FVW ocorreria pelo seu rápido “turn-over”,

pois durante sua passagem pela microcirculação, liga-se à plaqueta, sendo internalizado e, então, destruído. Além disso, distingui-se também uma protease que degrada o FvW, quando este tem sua conformação modificada e, especula-se que tal alteração ocorra quando o fator se liga às plaquetas (VAN GENDEREN et al., 1997, p. 834).

Segundo Genderen e Michiels (1994, p. 75) o aumento do número de plaquetas está presente em muitos pacientes com DMP e geralmente participam da patogênese das desordens hemostáticas. A trombocitose é marcada por hemorragias e mais precisamente por manifestações trombóticas em pacientes com TE. Paradoxalmente há possibilidade de ocorrência, em pacientes com trombocitose, da Síndrome de von Willebrand adquirida (SvWA).

A Síndrome de von Willebrand adquirida pode ser responsável por doenças hemorrágicas em pacientes com DMP com o número de plaquetas elevada. Tem sido relatado que em pacientes com TE com número de plaquetas de aproximadamente $1.5 \times 10^9/L$, manifestações hemorrágicas são paradoxalmente mais comuns que trombooses. Isto se deve a ocorrência freqüente nesses pacientes de anormalidade qualitativa no fator de von Willebrand (BUDDE & GENDEREN, 1997, p.426)

E pessoas com DMP e com trombose há uma grande diminuição de multímeros de Fator de von Willebrand (FvW) e diminuição da atividade desse fator. O mecanismo responsável pela anormalidade do FvW ainda não foi completamente elucidado. O aumento do consumo e degradação dos grandes multímeros pode ocorrer porque as plaquetas ligadas ao FvW promovem alteração na conformação do FvW, o que facilita a ativação de plaquetas e formação de agregados ou proteólise do FvW. Isso pode também ser observado em pessoas com trombocitose reativa destacando-se que em todos os casos em que houve redução do número de plaqueta ocorreu também uma melhora clínica e laboratorial (GEDEREN et al., 1997, p. 834).

Algumas análises têm sido feitas nas plaquetas dos pacientes com TE, a análise das proteínas revelou diferenças entre os pacientes com TE, assim como entre pacientes com TE e LMC associado à trombocitemia. Mas a proteína específica da doença ainda não foi identificada (PETRIDES et al., 2004, p. 109). A análise da mutação JACK 2 em 775 pacientes com TE demonstrou que apenas a metade apresentavam a mutação JACK 2 V617F, estes pacientes exibem múltiplos aspectos parecido com a PV incluindo o aumento do nível de hemoglobina e de

neutrófilos, o aumento da eritropoiese e granulopoiese na MO, trombose venosa e aumento na incidência de transformação para policitemia. Além disso, eles apresentaram também uma diminuição dos níveis séricos de eritropoetina e ferritina (CAMPBELL et al., 2005, P. 1948).

O crescimento de colônias eritropoéticas (BFU-E) independente de eritropoetina (EPO) constitui um teste diagnóstico útil na PV. O mesmo fenômeno pode ser observado na TE, embora em uma proporção menor de pacientes: muitos indivíduos eventualmente evoluem para PV, sugerindo uma via patogênica comum. O crescimento de colônias de megacariócitos na ausência de fontes exógenas de TPO também foi investigado como método diagnóstico em TE. Embora este fenômeno seja observado na maioria de indivíduos portadores de TE e ausente nos estados reativos, o método é difícil de ser padronizado e estabelecido como instrumento diagnóstico (CINCOTTA et al., 2000, p. 35).

Já Axelard e colaboradores (1998, p. 488) sugeriram em seus estudos, haver a presença de hipersensibilidade de progenitores megacariócitos a IL-3, 62 ou TPO. Portanto, mais estudos são necessários para esclarecer as propriedades de crescimentos de progenitores megacariócitos em TE.

Em geral, a formação espontânea de colônias de megacariócitos e eritrócitos *in vitro*, não é vista em situações normais ou nos casos de mieloproliferação reativa. Entretanto, este fenômeno é encontrada em pacientes com TE e desordens relacionadas em uma proporção variável, dependendo da origem dos progenitores (sangue periférico ou medula óssea) e do método usado (YAN et al., 1996, p. 31).

TPO também denominada Mpl-1 ou MGDF (megakaryocyte Growth and Development Factor) é uma citocina que regula a produção de plaquetas. A TPO apresenta várias semelhanças com a EPO; por exemplo, TPO possui 153 aminoácidos com 50% de homologia com a EPO. Ambos são fatores hormonais sintetizados nos rins e no fígado de adultos normais. Três propriedades, entretanto, são bem distintas: 1) TPO tem uma atividade biológica muito mais ampla que a EPO, atuando não apenas nos estágios iniciais e tardios da megacariopoese, mas também em células hematopoéticas primitivas; 2) TPO também é sintetizada nas células do estroma da MO, e 3) os níveis plasmáticos de TPO dependem da massa de megacariócitos e

plaquetas e a sua síntese não parece ser regulada pelo processo de transcrição (CORTELAZZO et al., 1995, p. 1233).

As plaquetas são produzidas por megacariócitos com a ajuda da TPO, em geral, os níveis plasmáticos da TPO são inversamente proporcionais à massa de megacariócitos. Além disso, a concentração de TPO na circulação pode ser primariamente mediada por megacariócitos, agregação e catabolismo plaquetário, ao invés, da alteração da produção por células renais e hepáticas, contudo, em pacientes com TE, os níveis plasmáticos de TPO são usualmente normais ou ligeiramente elevados, apesar de um aumento na massa megacariocítica. (LI et al., 1999, p.268). Além disso, Espanol et al (1999, p.215) salientam que os níveis circulantes de TPO em TE não são significativamente diferentes dos níveis em trombocitose reativa ou trombocitose associada a outras desordens mieloproliferativas.

Mutações do gene TPO tem sido identificados em trombocitoses hereditárias (familiares) e resulta em aumento dos níveis plasmáticos do ligante. Contudo, não existe evidências atualmente de mutação do gene estrutural para TPO ou c-Mpl em TE, mecanismos alternativos de alteração da concentração de TPO em desordens mieloproliferativas podem incluir aumento da produção de TPO pelo estroma da medula óssea, que pode ser mediada por outros fatores de crescimento (HIRAYAMA et al., 1998, p.92)

Para Tabak (2001, p. 559), ao contrário da situação na PV, a produção de TPO na TE não depende exclusivamente da contagem de plaquetas: os níveis séricos de TPO são determinados pela ligação ao receptor c-Mpl, expresso na superfície de plaquetas e megariócitos, elevando a internalização e degradação da TPO. Na trombocitopenia associada a estados de baixa produção, os níveis de TPO são inversamente proporcionais à massa de plaquetas. Na anemia aplástica, os níveis de TPO são mais elevados ao diagnóstico e são reduzidos após o tratamento imunossupressor bem-sucedido.

Além disso, a massa de megacariócitos também é importante: os níveis de TPO são normais ou apenas levemente elevados em portadores de trombocitopenia auto-imune com plaquetas reduzidas e um número de megacariócitos aumentados. Na trombocitose, entretanto, esta relação não está mantida e os níveis de TPO não podem ser utilizados para diferenciar os processos reativos das síndromes mieloproliferativas (SM), podendo estar normais ou elevados.

Também não podem ser utilizados para diferenciar os processos clonais dos policlonais na TE. Estes achados sugerem que a regulação seja processada por meio da ligação da TPO ao seu receptor (TABAK, 2001, p. 559).

Yoon e colaboradores (2000, p.813), afirmaram em seus estudos que os níveis de TPO normais ou elevados em TE tem sido atribuído a um clearance inefetivo de TPO, devido uma expressão marcadamente reduzida do receptor de TPO (c-Mpl) em plaquetas e megacariócitos, sem aumento da concentração de TPO circulante, nem reduzida expressão de C-mpl específico para TE e assim uma direção relevante com relação a patogênese da TE é indeterminada.

Esses mesmos autores realizaram um grande estudo imuno-histoquímico de c-Mpl em desordens mieloproliferativas crônicas, incluindo a TE, PV, LMC, MMA e ESMD, e demonstrou que alterações na expressão de c-Mpl de megacariócitos não é um recurso nem específico, nem constante tanto para PV, quanto para TE. Além disso, Moliterno & Spivak (1999, p.1110) afirmaram que a expressão variável de C-Mpl em PV e TE foi também mostrada em plaquetas.

Dessa forma Cohen-Solal et al. (1999, p. 2315) afirmaram que, embora o mecanismo de feedback relacionado a massa plaquetária possa permanecer intacta, a diminuição na expressão de c-Mpl na superfície pode não ser unicamente responsável pelos níveis circulantes de TPO normais ou altos em TE. Inversamente a TPO pode não ter um efeito substancial na expressão celular de C-mpl.

A TE associada ao crescimento endógeno de megacariócitos pode não ser inibido por anticorpos contra IL-3; IL-6, GM-CSF e TPO. Curiosamente, experimentos in vitro bloqueando o c-Mpl têm demonstrado uma eficiente diminuição clonal endógena. Essas observações sugerem que na TE o crescimento espontâneo de megacariócitos apresenta um paradoxo, devido a independência do ligante de TPO e dependência do receptor c-Mpl, o que implica obrigatoriamente na existência de um c-Mpl agonista molecular da TPO (KIMURA et al., 1998, p.428).

HSU et al. (2004, p. 125) detectaram em suas pesquisas que a expressão do RNA m do gene BCR-ABL utilizando transcrição reversa - PCR nos leucócitos do sangue periférico (PBLs) de 63 pacientes com desordens mieloproliferativas (incluindo a LMC, ET, e PV) e 51 voluntários

saudáveis. A transcrição BCR-ABL foi detectado em 4 dos 30 doentes com TE (13,3%), 17 dos 17 doentes com LMC (100%), nenhuma dos 16 doentes com PV (0%) e 1 dos 51 indivíduos normais (1,9%). Assim em comparação com o grupo controle pacientes com TE têm uma maior tendência para expressar a transcrição de BCR-ABL nos PBLs (P .06, teste exato de Fisher). Outras análises semi-quantitativas mostraram que a intensidade de expressão da transcrição do BCR-ABL nos 4 pacientes com TE e no indivíduo normal foi 103 a 104 vezes menor do que nos doentes com LMC. Então esses autores concluirão que a transcrição do BCR-ABL pode ser detectado nos PBLs dos indivíduos cromossomo Philadelphia (Ph)-negativos e pacientes com TE, mas que o nível de expressão é significativamente menor do que em doentes com LMC.

2.4- Diagnóstico:

2.4.1- Manifestações clínicas:

Tefferi (2005, p. 1274) afirma que aproximadamente 50% dos pacientes com TE podem ser assintomáticos na apresentação. Distúrbios vasomotores (cefaléia, desorientação, sintomas visuais, palpitação, dor torácica atípica, eritromelalgia, parestesias distais) são os sintomas mais freqüentes, ocorrendo em 25% a 50% dos pacientes. Acredita-se que esses sintomas, especialmente a eritromelalgia, sejam resultantes da interação entre epitélio-plaquetas dos pequenos vasos com inflamação associada e oclusão trombótica transitória. As complicações com risco de vida na TE são a trombose, hemorragia e transformação em MM ou LMA.

Tabak (2001, p. 561) relata que os pacientes sintomáticos apresentam manifestações trombóticas, hemorrágicas ou fenômenos vasomotores. Os eventos oclusivos ocorrem na microcirculação, resultando em isquemia cerebral transitória, enxaqueca e disfunção visual, isquemia digital e eritromelalgia ou trombose arterial de grandes vasos. O mesmo processo pode também envolver o sistema venoso, comprometendo a circulação esplênica. Os eventos hemorrágicos são menos freqüentes que os fenômenos trombóticos e podem ocorrer espontaneamente ou após trauma. Cerca de 40% dos pacientes apresentam sintomas vasomotores que incluem: cefaléia, síncope, dor torácica atípica, parestesias de extremidades, alterações visuais transitórias, *livedo reticularis* e eritromelalgia. Alguns estudos correlacionam estes fenômenos à ativação plaquetária mediada por tromboxano (TX). Devido a esta apresentação

clínica heterogenia, vários estudos procuraram identificar fatores de risco associados com estas complicações.

Os distúrbios microcirculatórios ocorrem mais frequentemente em pessoas com TE que não fazem tratamento e nos pacientes com PV que apresentam trombocitose. As manifestações clínicas mais comuns são os sintomas visuais e auditivos, fenômeno de Raynaud, cefaléia e eritromelalgia. Essa última manifestação apresenta-se com congestão, vermelhidão, ardor e dor em extremidades (MICHAELIS, 1985 p. 468).

Fonteloga (2001, p. 6) afirma que a eritromelalgia é secundária à oclusão vascular dos vasos de pequeno calibre por trombos plaquetários. Os pacientes queixam-se de ardência intensa nos pés. As extremidades estão quentes e vermelhas. A conseqüente insuficiência vascular pode conduzir a gangrena das extremidades.

Muito comumente a eritromelalgia está localizada no primeiro pododáctilo; podendo ser confundido com crise de Gota. Outras localizações freqüentes são as mãos e as pernas, onde ela pode se apresentar de forma semelhante a flebite superficial. A eritromelalgia usualmente é precedida de acroparesia, iniciando com pontos vermelhos, que podem gradualmente progredir para acrocianose, isquêmica e eventualmente pode resultar em gangrena. A administração de aspirina ou antiinflamatórios não hormonais (AINE) são usualmente efetivos (GEDEREN, 1997, p. 833).

Segundo Verrastro (1998, p. 131) os sintomas mais freqüentes observados são fraqueza, hemorragias, tonturas, cefaléias, prurido e vários tipos de manifestações neurológicas (parestesias e paresias). As manifestações clínicas ocorrem por conta, principalmente, dos fenômenos tromboembólicos ligados à plaquetose. De acordo com a localização desses, surgem sintomas mais ou menos severos, especialmente aqueles de localização no sistema nervoso central (SNC).

Em geral, existe uma correlação entre a contagem plaquetária e os sintomas; todavia, os pacientes mais jovens, sobretudo os do sexo feminino, podem apresentar contagens plaquetárias elevadas e permanecer assintomáticos durante longo período de tempo (GOLDE & GULATI, 1995, p. 1848).

Apesar da melhor caracterização das alterações bioquímicas e metabólicas plaquetárias, nenhum parâmetro da homeostasia pode identificar claramente uma tendência trombótica ou hemorrágica em pacientes com TE. Recentemente, fenômenos trombóticos na presença de um número elevado de plaquetas foram associados com uma grande reposição de plaquetas, caracterizada por plaquetas reticuladas. A utilidade deste indicador prognóstico precisa ser confirmada em estudos prospectivos com um maior número de pacientes (TABAK, 2001, p. 561).

Fontelona (2001, p. 6) refere que as anomalias da coagulação são responsáveis pela maior parte dos sinais e sintomas, sendo nomeados de fenômenos tromboembólicos e hemorragias. Hemorragias são comuns, no período pós-operatório e afetam predominantemente as mucosas oral e nasal (epistaxis), o tubo digestivo, a pele (equimoses). O uso de medicamentos que interferem com a função plaquetária, como aspirina e antiinflamatórios não esteróides podem originar complicações hemorrágicas graves, incluindo hemorragias cerebrais. As trombooses são freqüentes e, juntamente com as hemorragias, constituem as causas mais importantes de morbidade e mortalidade.

Doenças hemorrágicas em pacientes com PV e TE são tipicamente mucocutâneas e manifestam-se com epistaxe, hemorragia gengival e sangramento decorrente de pequenos traumatismos (ELLIOTT & TEFFERI, 2004, p. 287)

As principais manifestações hemorrágicas consistem em sangramento cutâneo, mucoso ou do tubo digestivo e são mais freqüentemente observadas com contagem de plaquetas superior a 1.000.000/ μ l. Este fato pode estar relacionado a uma deficiência adquirida do FVW, pois o grande número de plaquetas circulantes interfere na concentração plasmática dos grandes multímeros de FVW. Sangramento importante pode ser desencadeado pelo uso de aspirina, principalmente com contagem de plaquetas entre 1.000.000 e 2.000.000/ μ l. A redução do número de plaquetas para níveis abaixo de 1.000.00/ μ l normaliza os níveis de FVW e permite o reaparecimento dos multímeros (TABAK, 2001, p. 561).

As trombooses arteriais são mais freqüentes que as trombooses venosas e afetam, predominantemente, os vasos cerebrais (acidentes cerebrovasculares), os vasos periféricos das extremidades (insuficiência vascular periférica), e as artérias coronárias (angina de precordial

e/ou infarto do miocárdio), 25% das trombozes afetam as veias profundas dos membros inferiores. Menos freqüentemente, os doentes apresentam-se com trombozes das veias hepáticas (síndrome de Budd-Chiari) ou da veia porta, originando esplenomegalia, varizes esofágicas, ascite e episódios de encefalopatia hepática (FONTELONGA, 200, p. 7).

Oclusões trombóticas em grandes vasos é a principal complicação da PV e da TE; envolvendo mais comumente vasos cerebrais ou coronarianos (Gruppo Italiano Policitemia Vera, 1995, p. 661). Ao lado disso, a trombose venosa profunda e a flebite superficial também são freqüentes na PV e na TE, geralmente envolve as extremidades inferiores, na população em geral, sendo que em paciente com PV e TE também foram relatados trombozes em lugares pouco comuns, como as veias renais, mesentérica, porta, hepática, esplênica, e veias subclávias ou intracranianas (LANDOLFI, 1995, p.217)

A trombofilia hereditária é semelhante às deficiências congênitas de anticoagulantes naturais (antitrombina, proteína C e proteína S) e mutações congênitas (Fator V de Leiden e protrombina G20210A), e têm participação importante na patogênese das trombozes venosas. Além disso, o elevado nível de homocisteína, tanto de causas hereditárias quanto adquiridas e a presença de anticorpo antifosfolípideo podem influenciar no risco de trombose arterial ou venosa. O aumento na prevalência dessas condições na população em geral possibilita que a predisposição desse estado de trombofilia esteja presente em um significado número de pacientes com PV e TE e possivelmente ampliando o risco de trombose. Um grande estudo envolvendo pessoas com PV e TE demonstrou que a prevalência da mutação do fator V de Leiden foi significativamente alta em pacientes com história de trombose venosa em relação aos pacientes que não tinha história de trombose (RUGGERI, 2002, p. 04).

Em várias séries publicadas, a taxa de complicações cardiovasculares envolvendo TE variou de 4% a 21% 4. Ainda que rara, a morte súbita e o infarto agudo do miocárdio (IAM) são complicações relatadas em enfermidades hematológicas, como desordens mieloproliferativas que cursam com profundas alterações na contagem plaquetária. A TE pode ser causa de trombose coronariana em diferentes artérias, quando o número de plaquetas ultrapassa a marca de 600.000/mm³. Possíveis explicações para o fenômeno incluem: 1) ativação plaquetária secundária a injúria endotelial; 2) espasmo arterial prolongado e subsequente trombose; 3) aumento da

atividade pró-coagulante plaquetária; 4) alteração de glicoproteína de grânulos plaquetários em pacientes com TE; 5) possível deficiência seletiva de lipoxigenase nos indivíduos com desordens mieloproliferativas (ESTEVEZ et al., 1999, p.98).

Baleiras e colaboradores (2003, p. 89) ratificam essa afirmação ao relatarem em seus estudos que a TE e a gravidez constituem duas situações que predis põem a trombose. Trombose essa que ocorre essencialmente ao nível da circulação útero-placentária. Conseqüentemente, surge associada a situações de aborto, morte fetal intra-uterina, *abruptio placentae*, restrição de crescimento intra-uterino e parto pré-termo.

Acidentes de isquemia cerebral transitória são freqüentes e originam sintomas não específicos (cefaléias, tonturas, diminuição da acuidade visual), ou sinais focais (convulsões, oclusão das artérias da retina). Alterações visuais incluem diplopia, escotomas, amaurose fugaz. Sintomas constitucionais (febre, sudorese, perda de peso) em doentes com TE são raros. Esplenomegalia ocorre em cerca de 50% dos casos, e hepatomegalia em apenas 20% dos casos (FONTELONGA, 2001, p.7).

Sánchez e colaboradores (2004, p. 630) afirmaram que apesar de pouco freqüentes, dois casos de pacientes com TE que apresentaram complicações retinianas foram relatados pelos mesmos. No primeiro caso o paciente apresentou ao exame de fundo de olho presença de hemorragias difusas na retina inferior e os vasos da hemiretina inferior convertidos em cordões embranquecidos avasculares, com hemorragias puntiformes na zona periférica. No fundo de olho se descreve exsudatos algodonosos distribuídos na região peripapilar. No segundo caso se observou ao exame de fundo de olho tortuosidades venosas com múltiplos exsudatos algodonosos justapapilares, com a papila do nervo óptico apresentando edema e hemorragias difusas. Também se evidenciou edema macular.

Trombose ou hemorragia importante ocorre na apresentação em aproximadamente 15% e 5% dos pacientes, respectivamente; eventos subseqüentes durante a primeira década da doença ocorrem em aproximadamente 20% e 5%, respectivamente. A transformação leucêmica é rara (menor que 5%) durante os primeiros dez anos e pode ser maior daí em diante. O exame físico freqüentemente não é digno de nota, mas aproximadamente 25% dos pacientes têm esplenomegalia palpável ao diagnóstico (TEFFERI, 2005, p. 1274).

Em um estudo retrospectivo com 148 pacientes com TE, 57% eram assintomáticos na apresentação e 29% tinham sintomas vasomotores. A incidência de hemorragia e trombose no momento do diagnóstico foi de 6 e 12% respectivamente. Contudo, aproximadamente 18% dos pacientes tinham uma história de trombose antes do diagnóstico de TE. Em uma média de acompanhamento de 5 anos, ocorreram eventos hemorrágicos e trombóticos em 4% e 22% dos pacientes, respectivamente (BASSES et al., 1999, p.84).

Em uma análise multivariada, os autores identificaram idade acima de 60 anos, história de trombose e hipercolesterolemia, como fatores de riscos independentes para trombose. Nesse estudo o risco de desenvolvimento de eventos trombóticos em seis anos, foi de 60%, 43%, 36% e 21% na presença de hipercolesterolemia, história de trombose, idade acima de 60 anos e idade abaixo de 60 anos, respectivamente. (CORTELAZZO et al , 1990, p. 352)

Tefferi (2001, 371) relatou em seus estudos que, a maioria das pesquisa concorda que o aumento significativo da incidência de trombose recorrente ocorre em pacientes com história anterior de trombose. Embora idade acima de 60 anos (e de certa forma entre 40 e 60 anos) seja também considerada por muitos, como um fator de risco significativo para trombose, essa noção não é universalmente aceita. Similarmente a presença de hipercolesterolemia é considerada por alguns, mas não por outros, como um fator de risco significativo para trombose em TE. O papel de outros fatores cardiovasculares, influenciando na ocorrência de trombose, é também controverso.

A maioria dos estudos concorda sobre a falta de correlação significativa entre a contagem de plaquetas e o risco de trombose. Por outro lado, trombocitose extrema (contagem de plaquetas de 1-2milhões por μ l), foi vagamente associado com aumento do risco de hemorragia gastrointestinal, que pode ou não estar relacionado com o uso de aspirina, ou doença de Von Willebrand adquirida. Finalmente, estudos recentes têm sugerido que a TE monoclonal é determinada pelo cromossomo X, de acordo com testes monoclonais, podendo estar associada com uma incidência de complicações trombóticas maior que a policlonal (TEFFERI, 2001, p.371).

2.4.2-Diagnóstico laboratorial:

Em 1982, O PVSG estabeleceu critérios uniformes para o diagnóstico de TE: (PINTO et al., 1999, p. 26).

- Contagem Plaquetária maior que 600.000/mm³.
- Hemoglobina menor ou igual 13g/dl ou massa eritrocitária normal.
- Estoque de ferro medular normal ou falência na terapêutica com o ferro.
- Fibrose medular ausente ou presente em menos de um terço da área de biópsia.
- Ausência de cromosso Philadelphia.
- Nenhuma causa conhecida de trombocitose reativa.

O diagnóstico é excluído caso seja observada fibrose colágena comprometendo mais de um terço da MO. Na presença de fibrose menos evidente, esplenomegalia e um quadro leucoeritroblástico estabelecem o diagnóstico da fase celular de MI. Desde 1975, a histopatologia da MO vem sendo usada como critério diagnóstico e específico de TE e determinou a revisão de critérios diagnósticos de TVSG (TABAK, 2001, p. 561).

Assim, Kerbaux (2005, p. 864) afirmou em seus estudos que para se estabelecer o diagnóstico os pacientes devem preencher os critérios de 1 a 5 e pelo menos três dos critérios de 6 a 11 a seguir:

1. Contagem plaquetária acima de 600.000/mm³ em duas ocasiões diferentes, com intervalo de um mês.
2. Ausência de causa identificável para a plaquetose como infecção, doença inflamatória ou doença não hematológica maligna.
3. Massa eritrocitária normal.
4. Ausência de fibrose significativa na medula.
5. Ausência de cromossomo Philadelphia e fusão de gene BCR/ABL.
6. Presença de esplenomegalia.
7. MO hiper celular pela biópsia de medula. Deve haver hiperplasia megacariocítica evidente, com agregado de megacariócitos.

8. Ausência de deficiência de ferro documentada pela presença de ferro medular corado e/ou ferritina sérica normal.
9. Demonstração de hematopoese clonal nas mulheres pela análise de fragmentos de polimorfismos de restrição de genes presentes no cromossomo X.
10. Presença de células progenitoras hematopoéticas anormais, determinada pela formação de colônias endógenas eritróides e/ou megacariocíticas.
11. Agregação plaquetária anormal em resposta a epinefrina e ao ADP em época em que o paciente não esteja ingerindo droga que possa interferir no exame.

Ao mielograma costuma ocorrer aumento das células em especial dos megacariócitos. Estes podem ter formas bizarras (micro e macromegacariócitos). A fibrose medular não costuma ser tão marcada como na PV (VERRASTO, 1998, p.132).

Pinto e colaboradores (1999, p. 25) afirmam que, na biópsia de MO observa-se hiper celularidade com hiperplasia megacariocítica variável, não se correlacionando com a contagem plaquetária. O estroma da medula, em geral, mostra-se inalterado, mas em alguns casos há discreto aumento da reticulina. A granulopoeise e eritropoeise podem estar aumentadas, diminuídas ou normais, porém sem anormalidades de mutação.

A histologia da MO na TE freqüentemente revela grupamento de megacariócitos anormais que podem ou não ser acompanhados de uma celularidade global aumentada ou fibrose reticulínica leve (TEFFERI, 2005, p. 1274).

A TE pode evoluir para leucemia mielóide aguda (LMA) ou MI. No primeiro caso, a MO mostra agrupamento de blastos que logo passam a ocupar todo órgão. No segundo, há aumento considerável de fibrose medular (VERRASTRO, 1998, p. 132).

Não existem, entretanto, anormalidades na maturação dos megacariócitos. Este fato contrasta com o achado de micromegacariócitos documentados na LMC e megacariócitos grosseiramente displásicos documentados na PV e mielofibrose. Esses dados são importantes na caracterização das síndromes mieloproliferativas (TABAK, 2001, p. 561).

Os testes de coagulação são usualmente normais, mas o estado de hipercoagulabilidade e de coagulação intravascular disseminada podem ser observados. O tempo de sangramento está prolongado em menos de um quarto dos pacientes e não está correlacionado com o valor de trombocitose ou com anormalidades específicas da função plaquetária. Observa-se também o aumento do “score” de fosfatase alcalina (FA), dos neutrófilos, da concentração sérica da desidrogenase láctica (DHL), vitamina B12 e ácido úrico (estes últimos três em 25% dos pacientes). Pode apresentar também hipercalemia (por liberação de potássio pelas plaquetas durante a agregação) (PINTO et al., 1999, p. 25).

2.4.3- Critérios Diagnósticos:

Segundo Terfferi (2005, p. 1289) Existem várias situações clínicas que se acompanham de trombocitose em circunstâncias reacionais do organismo. É necessário ter em mente critérios definidos para a classificação de trombocitose essencial, pois não há marcadores ou testes específicos para tal condição. Os critérios que levam ao diagnóstico de trombocitose são: 1- Plaqueta > 600.000/mm³ persistente no sangue periférico por mais de 6 meses; 2-Massa eritrocitária normal; 3- Ausências de fibrose medular; 4-Ausência de cromossomo Philadelphia ou bcr/abl negativo na reação em cadeia de polimerase; 5- Esplenomegalia; 6- Proteínas C em níveis normais ou reduzidos; 7- Hiperplasia medular; 8- Hiperplasias megacariocítica com atipias de megacariócitos ; 9- Ausências de causas reacionais.

2.5-Diagnóstico diferencial:

Áster (2005, p. 736) afirma que como todas as DMC podem estar associadas à trombocitose, a TE é um diagnóstico de exclusão. Por definição aspectos que são característicos de outras DMC estão ausentes. Deve haver a distinção entre TE e as outras causas reativas de trombocitose, incluindo doenças inflamatórias, asplenia e deficiência de ferro.

Entretanto Kerbauy (2005, p. 864) relata que a TE não é apenas diagnóstico de exclusão, mas uma síndrome heterogênea em relação às demais mieloproliferações crônicas. O fator de crescimento megacariocítico, TPO recentemente clonado é produzido principalmente pelo fígado e na TE independe de sinais para ser produzida, apresenta níveis séricos normais ou elevados.

Tefferi (2005, p. 1273,) afirma que, níveis séricos de ferritina e da proteína C-reativa (PCR) podem ajudar a abordar a possibilidade de anemia ferropriva e um processo inflamatório oculto, respectivamente, como causas de possível TR. A TE é caracterizada por PCR normal. Um nível sérico normal de ferritina exclui a associada à deficiência de ferro, mas um nível baixo não exclui a possibilidade de TE.

Corpos de Howell-Jolly no esfregaço de sangue periférico sugerem hipoesplenismo funcional ou cirúrgico como uma causa de TR. Os níveis sérios de TPO geralmente não são úteis para distinguir entre a TE e a TR ou outras causas de trombocitose primária (TP). A TP pode ser creditada a TE apenas quando os achados morfológicos e citogenéticos da MO não sugerirem um outro distúrbio mielóide crônico (TEFFERI, 2005, p.1273).

A esplenomegalia e hepatomegalia podem estar presentes, em geral discretas, diferentemente do que ocorrem nas demais síndromes mieloproliferativas. O baço costuma ser local de infartos causados por trombozes, e por isso raramente é de grande tamanho (VERRASTRO, 1998, p. 132).

Um cromossomo Philadelphia (ou seu equivalente molecular) estabelece a LMC como diagnóstico e exclui a TE. Uma displasia da tríplice linhagem sugere a SMD, e uma celularidade intensa com hiperplasia megacariocítica atípica exuberante sugere a MM de “fase celular” (TEFFERI, 2005, p. 1274).

Os principais diagnósticos diferenciais da TE são TR, a PV, a LMC e a Metaplasia Mielóide Agnogênica (PINTO et al., 1999, p. 26).

Sánchez e colaboradores (2004) relatam que a TE deve ser incluída no diagnóstico diferencial de oclusões arteriais e venosas retinianas central ou periférica, hemorragia vítrea e déficit neuro-oftalmológico, especialmente quando a quantidade de plaquetas encontra-se acima de um milhão.

De acordo com Tefferi e Murphy, pode-se ver as condições associadas à trombocitose reacional e as características diferenciais entre a trombocitemia essencial e a reacional. Condições associadas à trombocitemia reacional: 1-Infecções; 2- Pós esplenectomia; 3-

Inflamações crônicas; 4-Doenças inflamatória do colón; 5- Anemias ferropriva; 6-Perdas sanguíneas aguda; 7-Colagenose; 8-Hemólise; 9- Outras desordens mieloproliferativas: LMC, PV e Mielofibrose.

No Quadro 1, observamos as características diferenciais entre TE e a Trombocitose reacional, segundo Tefferi e Hoagland (1994, p.651).

Características	TE	TR
Trombocitose crônica	+	-
Condições associadas presente	-	+
Trombose	+	-
Hemorragias	+	-
Esplenomegalias	+	-/+
Aumento Reticulina	+	-
Aumento proteínas de fase aguda	-	+

Fonte: Tefferi e Hoagland, 1994.

Quadro 01- Característica entre TE e Trombocitose Reacional

2.6-Classificação:

Com base na presença ou ausência de discursões clínicas maiores acerca dos fatores de risco em TE, os pacientes podem ser classificados em categorias: de baixo, indeterminado ou alto risco. Pacientes de cada categoria de risco são tratados de forma diferente (TEFFERI, 2000, p.371).

Em pacientes estáveis, a estratégia é definida conforme o risco no Quadro 2. O tratamento deve ser instituído baseado em parâmetros clínicos, considerando os objetivos de evitar eventos trombóticos e prevenir a progressão da doença Mieloproliferativa (GIROLAMI, 2000, p.32).

Alto Idade >60 anos História de trombozes prévias independente da idade Plaquetas > 1000x 10 ⁹ /L
Intermediário Idade < 60 anos Ausências de história de trombozes prévias Plaquetas > 1000x 10 ⁹ /L
Baixo Idade < 60 anos Ausências de história de trombozes prévias Plaquetas < 1000x 10 ⁹ /L

Fonte: Girolami, 2000.

Quadro 2- Estratégia de Risco

No Quadro 3 estão algumas recomendações terapêuticas segundo o risco em TE, segundo Bittencourt (2006, p. 28)

Riscos				
	Baixo	Intermediário	Alto	Gestação
Recomendações	Observação clínica e/ou Aspirina baixa dose (100mg)	Anagrelide	Hidróxiuréia	Interferon

Fonte: Bittencourt, 2006.

Quadro 3- Recomendações terapêuticas conforme o risco

Idade e antecedente de eventos trombóticos foram identificados como os maiores fatores riscos para trombose em pacientes com TE. (Quadro 4 e 5) (TEFFERI, et al., 2001, p. 26).

Nível de risco	
Alto	Idade > 60 anos ou Diabetes ou Trombozes prévias
Intermediário	Idade > 40 anos e < 60 anos mais um fator de risco ou Idade < 40 anos mais dois fatores de risco*
Baixo	Todos os outros
*Fatores de risco: Tabagismo, hipertensão, hipercolesterolemia. Diabetes é considerada o maior fator de risco, equivalente a trombose prévia e idade avançada	

Fonte: Tefferi, et al., 2001.

Quadro 4- Nível de risco de trombose em pacientes com TE e PV

Nível de risco	
Alto	Número de plaquetas $> 1.5000.000 \times 10^9/\text{mL}$ ou história de grande sangramento ou a presença de todos o 3 fatores de risco menores*
Intermediário	Presença de dois fatores de risco menores
Baixo	Todos os outros
*Fatores de risco menores: duração da doença > 15 anos, contagem de plaqueta $> 1.000.000/\text{mL}$, história de pequenos sangramentos	

Fonte: Tefferi, et al., 2001.

Quadro 5- Nível de risco de hemorragia em pacientes TE e PV

Fatores de risco adicionais têm sido reconhecidos por recentes estudos. Características biológicas da TE presentes no sangue, marcadores de hipercoagulabilidade e concomitante fatores de risco cardiovasculares tem sido considerado como participantes para o desenvolvimento das Tromboses. Em particular: doença clonal, hipertensão, hipercolesterolemia e o tabagismo (HARRISON et al., 1999, p. 420).

A idade e eventos trombóticos precedentes foram identificados como os principais fatores de risco de trombose também em pacientes com TE (RANDI et al., 1999, p. 559).

Através de estudos recentes, outros fatores de risco foram reconhecidos. Pelas características biológicas da TE, presença de marcadores sanguíneos de hipercoagulabilidade e concomitantes fatores de risco cardiovasculares gerais, foram pensados para desempenhar um papel no desenvolvimento da trombose. Em particular, a doença clonal, que prejudica a expressão de c-mpl em megacariócitos na medula óssea, presença do fator V Leiden ou anticorpos antifosfolipídicos, foram associados a uma maior incidência de complicações vasculares. O risco é aumentado pela presença concomitante da hipertensão, hipercolesterolemia e tabagismo, mas deve ser reconhecido que esta associação não é coerente em todos os estudos (JANTUNEN et al., 2001, p.76).

Paradoxalmente, uma elevada contagem de plaquetas ($> 1500 \times 10^9 / \text{L}$), como sendo um importante preditor de hemorragia, em vez de trombose. A explicação deste fato provém do bem documentado comprometimento de múltiplos do fator de von Willebrand (FvW) encontrados

tanto em pacientes com TE e quanto em pacientes com trombocitose reativa, grandes multímeros do FvW estão diminuídos paralelamente com grau de trombocitemia. Além disso, a normalização da contagem de plaquetas foi acompanhada pela restauração da distribuição FvW no plasma e correção da tendência hemorrágica (VAN GENDEREN et al., 1996, p. 964).

2.7- Tratamento:

As principais questões no manejo clínico das DMP Philadelphia negativas são as seguintes: (1) estratégias para minimizar complicações trombóticas, a principal causa de morbidade e mortalidade; (2) o desenvolvimento de agentes farmacológicos que são eficazes em reprimir o excesso de elementos do sangue circulantes, para doentes que necessitam citorredução, e (3) a documentação que estes agentes são seguros para utilização à longo prazo. O Longo prazo e a segurança são importantes devido ao reconhecimento de que as DMPs são doenças crônicas (FRUCHTMAN et al., 2005, p. 489).

É razoável esperar uma vida normal para maior parte dos pacientes com TE, devido à incidência de menos de 5% de morte trombótica e transformação leucêmica em portadores de TE. Deve-se reconhecer, contudo, que alguns poucos pacientes ainda irão morrer precocemente e que uma grande porcentagem irá experimentar uma substancial morbidade devido às complicações trombohemorrágicas. Por exemplo, em um grande estudo com 187 pacientes, aproximadamente 50% dos pacientes tiveram pelo menos 01 episódio de trombose dentro de 09 anos de diagnóstico (BAZZAN et al., 1999, p.432).

Embora não seja estatisticamente prático mensurar os benefícios em termos de sobrevida de uma intervenção terapêutica particular é importante que sejam usados agentes terapêuticos específicos, que minimize morbidades por complicações tromboembólicas em pacientes de alto risco (TEFERRI, 2000, p.371).

O curso clínico da Policitemia Vera (PV) e da Trombocitemia essencial (TE) é marcado por alto índice de complicações trombóticas, que representam a principal causa de morbidade e mortalidade. O maior preditor dos eventos vasculares é o aumento da idade e também antecedentes de tromboes. Drogas mielossupressoras podem reduzir o risco de tromboes, mas

existe uma preocupação que o uso delas aumente o risco de Policetímia Vera e da Trombocitemia Essencial transformarem-se em Leucemia Aguda (LA) (BARBUI & FINAZZI, 2005, p. 243).

Segundo Barbui e Finazzi (2005, p. 244), a PV e a TE são desordens proliferativas crônicas em que a mortalidade e a morbidade estão freqüentemente relacionadas a trombooses arteriais e venosas e índice variável de progressão para mielofibroses ou LA. Existe um avanço no debate se a evolução para a Mielofibrose ou Leucemia Aguda faz parte da história natural da doença ou pode ser relacionada com o uso de agentes citoredutores que são administrados para o controle de mieloproliferação ou para evitar complicações vasculares. A terapia tem o objetivo de reduzir a incidência de trombooses e realizar isso sem aumentar o risco de transformação hematológica. A melhor estratégia para limitar a terapia citotóxica é estratificar o paciente com base no risco de desenvolver eventos vasculares. Logo, o ponto crucial na evolução do paciente com PV e TE está na determinação do risco de desenvolvimento de trombose para se estabelecer uma conduta apropriada. Devido à possibilidade ainda que remota, de transformação leucêmica, muitos tratamentos são reservados para pacientes com alto de risco de eventos tromboembólicos. Hesita-se em tratar paciente assintomático ou de baixo risco com agente citostático diante da escassez de evidências que justifiquem os benefícios de tais tratamentos (KERBAUY, 2005, p. 864).

Mortes por eventos trombóticos parecem ser muito raros em pacientes com TE de baixo risco e não existem dados que indiquem que mortes podem ser prevenidas por drogas citoreductoras utilizadas precocemente. Portanto, a não utilização de quimioterapia pode ser justificável em pacientes jovens com TE, assintomáticos, com uma contagem de plaquetas abaixo de $1500 \times 10^9 / L$ e sem fatores de riscos adicionais para trombose. Esta política baseia-se no baixo risco de complicações e no potencial leucêmico de fármacos citotóxicos. No entanto, essas recomendações baseiam-se em estudos com uma amostra relativamente pequena, portanto mais dados de grandes ensaios clínicos são necessários. Se fatores de risco cardiovasculares (tabagismo, obesidade, hipertensão, hiperlipidemia) são identificados em pacientes com TE, é sensato considerar a utilização de agentes redutores de plaquetas, individualizando o tratamento (FINAZZI & BARBUI, 2005, p. 247).

Pacientes considerados de baixo risco geralmente recomenda-se evitar o uso de citorredutores. A história natural de pacientes sem tratamento foi prospectivamente avaliada em um estudo controle, esse comparou 65 pacientes que preenchiam os critérios de baixo risco, de acordo com a classificação, para trombose; os 65 foram comparados de acordo com o sexo e idade com o grupo controle. Os pacientes foram acompanhados e foi introduzida a terapia com citorredutores e importantes eventos clínicos não foram observados. Após, o acompanhamento médio de 4.1 anos, a incidência de trombozes não foi significativamente maior que em pacientes do grupo controle (1.91% versus 1.5 % por paciente/ano; ajustando a idade e o sexo a taxa de risco 1.43) (RUGGERI et al.,1998, p. 775) . Cortelazzo et al.(1995, p. 525) relataram que pacientes grávidas de baixo risco não precisam receber nenhum agente citorredutor e o uso de aspirina é opcional e não tem repercussões na gravidez.

E Tabak (2001, p.563) adverte para a não utilização de agentes citorredutores em pacientes jovens assintomáticos, com contagem de plaquetas inferior a 1.500.000/ μ l, pelo seu potencial leucemogênico e pelo risco reduzido de fenômenos trombóticos ou hemorrágicos destes pacientes.

Nos indivíduos mais jovens, com número mais baixo de plaquetas, o uso de drogas capazes de prevenir o aparecimento de trombozes está indicado sempre que houver alguma sintomatologia nesse sentido, como tonturas e cefaléias. A aspirina é também droga de escolha para as complicações cerebrovasculares e isquêmicas da TE (VERRASTRO, 1998, p. 132).

Pacientes com risco de trombose (com fatores de risco cardiovasculares) e hemorragia (com trombocitose extrema) com idade inferior a 60 anos e sem história de trombose, podem ser classificados na categoria de risco intermediário. A recomendação atual para paciente de risco intermediário é evitar o uso de aspirina em pacientes com trombocitose extrema e não usar agentes citorredutores em mulheres em idade fértil. O uso de aspirina em baixas doses em pacientes com risco intermediário, que não tem trombocitose extrema, pode ser seguro e em geral é recomendado O uso de agentes redutores de plaquetas, por outro lado é controverso. Tratamento citorredutor é apropriado para pacientes com trombocitose extrema associado com diátese hemorrágica e sintomas vasomotores (ANTIPLATELET TRIALISTS'S COLLABORATION, 1994, p. 372).

A aspirina constitui a terapia antiplaquetária padrão na TE. O uso em pacientes assintomáticos, nos quais o diagnóstico é estabelecido por exame de rotina é discutível e geralmente não recomendado. Constituem indicações claras para o uso de aspirina a presença de distúrbio da microcirculação incluindo eritromelalgia, isquemia digital, isquemia cerebral, distúrbios visuais e tromboflebite superficial, que podem ocorrer quando a contagem de plaquetas ultrapassa o limite de $600.000/\mu\text{l}$. O efeito benéfico da aspirina é determinado pela correção do consumo elevado associado ao aumento do número de plaquetas circulantes (TABAK, 2001, p. 562).

A Aspirina em diferentes doses (30-5000 mg/dia) tem sido incluída no controle de sintomas microvasculares, tal como na eritromelalgia, distúrbios oculares e neurológicos transitórios incluindo disartria, hemiparesia, aumarose fugaz, cefaléia intensa e epilepsia (GEDEREN et al., 1994, p.183).

A evolução de risco para trombocitose na prática clínica é considerada essencial determinante para decisões importantes, tal como será o uso da Hidroxiuréia. Esse agente, na verdade tem estabelecido eficácia antitrombótica, porém ainda é incerto o seu potencial mutagênico. A possibilidade de ter o efeito antitrombótico da aspirina pode levar a redução do uso de HU e contribuir para a diminuição do aumento do risco neoplásico de pacientes com doenças mieloproliferativas (MACHIOLI et al., 2005).

De acordo com Landolfi et al. (2004, p. 120), a eficácia e a segurança da aspirina em doses baixas (100 mg/ dia) na Policitemia Vera, tem sido formalmente avaliada em estudo duplo-cego, controle-placebo, estudo clínico randomizado. A tradução de evidências do ECAP (European Collaboration Low-dose Aspirin in Polycythemia) em estudos randomizados sobre PV, o uso de baixas doses de aspirina na profilaxia primária de eventos vasculares pode ser considerada também na TE.

Segundo Harisson et al. (2005, p. 629) a presença de distúrbios microcirculatórios em pacientes com TE constituem um indicação para o uso de doses baixas de aspirina. Esse tratamento pode também ser proposto como estratégia de prevenção, mas o risco/benefício ainda não foi estabelecido. Também a eficácia antitrombótica do Interferon e Anagrelide está incerta.

A tentativa de integração de várias estratégias está proposto no quadro 6 e 7 (LANDOFI et al., 2005, p. 629).

Nível de risco de hemorragia	Nível de risco de trombose		
	Alto	Intermediário	Baixo
Baixo	Fleb+Hu+Asa	Fleb+Asa	Fleb+Asa
Intermediário	Fleb+Hu+Asa	Fleb+Asa ^a	Fleb+Asa ^a
Alto	Fleb+Hu+Asa ^a	Hu	Fleb+Asa
Asa, Aspirina; Hu, Hidroxiuréia; Fleb, Flebotomia			
^a Em pacientes que tem o risco de sangramento aumentado atribuído a história de doença ou sangramento gastrointestinal e que fazem uso de aspirina podem associar com Inibidor de bomba de prótons.			

Fonte: Landifi et al., 2005.

Quadro 6- Tratamento recomendado em pacientes PV com risco de trombose e hemorragia

Nível de risco de hemorragia	Nível de risco de trombose		
	Alto	Intermediário	Baixo
Baixo	HU+asa	Asa	Asa
Intermediário	HU+asa ^a	Asa ^a ou Ifn ^b ou Anag ^b	Não tratar
Alto	HU	Ifn ^b ou Anag ^b	Ifn ^b ou Anag ^b
Asa, Aspirina; HU, Hidroxiuréia; Ifn, Interferon; Anag, Anagrelide			
^a Veja Tabela 3			
^b Não há evidencia veja Tabela 3			

Fonte: Landifi et al., 2005.

Quadro 7- Tratamento recomendado em pacientes TE com risco de trombose e hemorragia

O Quadro 6 mostra que doses baixas de aspirina podem ser recomendadas para pacientes com risco baixo para sangramento. O uso dela em pessoas com risco intermediário tem sido considerado e discutido cuidadosamente, junto com outras opções de tratamento. A idade e também a tolerância do paciente a aspirina, anagrelide e/ou INF tem sido considerado quando escolhemos a melhor opção de tratamento para os de risco intermediário (LANDOFI et al., 2005, p. 629).

As drogas mielossupressoras, como busulfan, hidroxiuréia (HU) ou P³², podem ser administradas em pessoas mais idosas, com plaquetose elevada. A HU é a droga de primeira linha em pacientes com TE e história de trombose, isquemia cérebro-vascular ou digital. É também indicada em pacientes assintomáticos com risco de complicações hemorrágicas, incluindo aqueles com idade avançada (acima de 60 anos), associados a riscos cárdio-vasculares ou extrema trombocitose. Os principais efeitos colaterais incluem leucopenia, macrocitose, alterações cutâneas (hiperpigmentação, *rash* maculopapular, atrofia de pele, úlceras e pápulas violáceas), náuseas e vômitos (LORENZI, 1999, p. 382).

Desde 1980, a HU constitui o agente mielossupressor de escolha nas SM. Ela inibe o crescimento celular através da inibição da enzima ribonucleotídeo difosfato redutase. O efeito na proliferação celular não é específico para as plaquetas, resultando também em supressão da eritropoese e mielopoese. Por não ser um agente alquilante, parecia ser o agente mais adequado para o uso prolongado. Entretanto, o papel da HU, aumenta o risco para a transformação leucêmica, uma das principais questões em discussão no tratamento da TE. O acompanhamento de pacientes tratados com HU demonstra que pode ocorrer LMA, embora a transformação neoplásica seja observada em pacientes não tratados com HU. Entretanto, o uso de HU em pacientes com TE com risco elevado para complicações trombóticas permanece justificado (TABAK, 2001, p. 563).

Até o momento, somente um estudo randomizado mostrou uma redução significativa na incidência de trombose quando pacientes de alto risco eram tratados com hidroxiuréia (HU). Nesse estudo pacientes de alto risco eram escolhidos aleatoriamente para receber tratamento com HU ou não. O estudo era restrito a pacientes com contagem de plaquetas menor que 1.5 milhões por μl , após um acompanhamento por 27 meses, 24% do grupo não tratado versus 3% dos pacientes em terapia com HU experimentaram um evento trombótico. E após um acompanhamento de 73 meses revelou uma taxa global de trombose de 45% em pacientes que não estavam realizando tratamento com HU versus 9% em pacientes que estavam usando HU, com significância estatística (Barbui et al, 1998, p.92).

A Hidroxiuréia (HU) emergiu como tratamento de escolha para paciente de alto risco com TE porque é eficaz e raramente causa toxicidade aguda. A eficácia da HU na prevenção de

tromboses em paciente de alto risco com TE, foi demonstrado em estudo clínico randomizado. O estudo com 114 pacientes (35 homens e 79 mulheres; idade de 40-85 anos, a média de 68 anos; a contagem de plaquetas de 533-1.240.000/mm³, a média de 788 x 10⁹/l) foi randomizado por longo período do tratamento com HU (n= 56) ou não tratados com citoredutores. O acompanhamento durou cerca de 27 meses, dois casos de trombose (1.6% por paciente/ano) relatado no grupo em tratamento comparado com 14 no grupo controle (10.7% por paciente/ano)(CORTELAZZO, 1995, p. 527).

Em adição a HU vários outros agentes citoredutores têm sido usados no tratamento da TE, incluindo Pipobroman, Interferonm alfa, Busulfan, Radiofosforos e Anagralide. Existem poucas evidências que sugerem a vantagem de que qualquer um destes fármacos sobre a HU. Além disso, a HU é o único agente que tem mostrado ser benéfico em estudos controlados (CORTELAZZO et al, 1995, p.954).

Relatos mostram uma taxa de conversão leucêmica em pacientes com TE, quando a HU é usada isoladamente numa gama de 0-5% de pacientes e a transformação usualmente ocorre muitos anos após o diagnóstico ter sido feito. Por outro lado, a TE tem uma tendência inerente de evoluir para LMA (STERKERS, 1998, p.482).

Por isso, pode não ser estatisticamente viável demonstrar uma menor incidência de transformação leucêmica associado a um agente alternativo. No entanto, é razoável considerar a utilização do Anagrelide em doentes jovens, Interferon alfa para as mulheres em idade fértil, e Radiofosforo para doentes cuja duração é inferior a 10 anos (BALAN et al, 1997, p.847).

Dois estudos da França e da Itália revelaram uma alta freqüência de deleções no cromossomo 17p em pacientes que apresentaram transformação aguda da doença, que foram tratados com HU, sugerindo que esta anormalidade citogenética pode representar o possível mecanismo leucêmico da droga. No entanto, as deleções do cromossomo 17p também podem ocorrer em outras perturbações hematológicas, incluindo casos de LA relacionada ao tratamento e síndromes mielodisplásicas. Além disso, uma análise mais aprofundada dos franceses revelou uma forte associação do 17p com idade avançada do que o tratamento com HU. Em outro

estudo, in vivo, a exposição à HU, não foi associada com qualquer aumento de mutações adquiridas do DNA. (FINAZZI & BARBUI, 2005, p.250)

Outras informações vêm de mulheres grávidas expostas à HU. Devido à droga inibir a síntese de DNA, acreditava-se que o risco mutagênico de lactentes de mulheres tratados com HU durante a gravidez fosse substancial. Contudo, em 15 recém-nascidos filhos de mulheres que foram tratadas com HU na concepção e/ou durante a gravidez não foram observadas malformações (BARBUI et al, 2004, p. 220).

Sterkers e colaboradores (1998) revelaram em seus estudos em longo prazo de seguimento, que uma proporção de doentes com TE, tratados HU desenvolveu leucemia aguda. No entanto, Finazzi et al. (2003, p. 3749) em uma recente análise de 25 pacientes com Trombocitemia Essencial que apresentavam elevado risco de trombose, com idade inferior a 50 anos e tratados somente com HU, nenhum caso de leucemia ou de transformação neoplásica foi registrado após uma média de 8 anos de acompanhamento do estudo (variação de 4-14 anos).

Finazzi e colaboradores (2000) realizaram um estudo de acompanhamento em longo prazo de 112 pacientes e observou que nenhum dos 20 pacientes tratados com quimioterapia desenvolveu neoplasia, em comparação com 3 de 77 tratados apenas com HU (3,9%) e 5 de 15 quando administrado Busulfan e HU (33%, $p < 0,0001$). Sterkers et al. (1998) relataram uma taxa de 14% de leucemia quando HU foi combinado com outros agentes citotóxicos, geralmente Pipobroman. Seis casos de LMA (21%) de 28 pacientes com TE tratados com HU mais agentes alquilantes ou radiofosforo foram observados por Murphy et al (1986). Dessa forma, a HU foi associada com uma progressão mais freqüente para LA quando administrado antes ou depois de agentes alquilantes ou radiofosforo.

Até o momento não existem estudos randomizados importantes que avaliam o risco relativo de transformação maligna em pacientes com PV e TE, tratados com HU. Estes distúrbios apresentam uma tendência inerente de evoluir para LA, mesmo na ausência de terapêutica específica. Assim, os estudos utilizam pacientes que necessitam de terapêutica, ou seja, selecionam automaticamente os doentes com doença mais ativa e, assim, com uma maior

propensão a transformação maligna. Além disso, a transformação leucêmica ocorre após vários anos (FINAZZI & BARBUI, 2005, p. 250).

Storen & Tefferi (2001) observaram que com a dose de 2.1-2.2 mg / dia de Anagrelide ocorreu a redução das plaquetas para menos do que $600 \times 10^9 / L$ ou em mais de 50% do valor de base em 67% dos pacientes com TE. Com um máximo de seguimento por sete anos, o Anagrelide não aumentou a conversão para LA. Contudo, outras complicações foram registradas, inclusive palpitações, insuficiência cardíaca congestiva, cefaléia e depressão. Em uma série de 37 pacientes jovens (idade média 40 anos, faixa 18-49), seguidos durante uma média de 10,7 anos, não foi reportada leucemia. No entanto 20% tinham sintomas trombóticos e hemorrágicos.

Green e colaboradores (2004) realizaram um ensaio clínico randomizado comparando HU com Anagrelide. Nesse estudo oitocentos e nove pacientes com TE de alto risco ou risco intermediário para trombose, foram randomizados para o Anagrelida e aspirina ou HU e aspirina e foram seguidos em uma média de 39 meses. Os doentes que receberam Anagrelide apresentaram um aumento na taxa de trombose arterial, grandes sangramentos e transformação para mielofibrose, mas uma diminuição da incidência de trombose venosa comparativamente ao HU. Além disso, o Anagrelide foi mais mal tolerado do que a HU, apresentando taxas significativamente maiores de efeitos secundários cardiovasculares ($p < 0,0001$), gastrintestinais ($p < 0,02$), neurológicas ($p < 0,001$) e constitucionais ($p < 0,001$). A transformação para LA foi comparável entre os dois grupos (04 Anagrelide versus 06 HU), embora o pequeno número de transformações, o acompanhamento por curto período impediu firmes conclusões acerca do potencial leucemogênico. O estudo concluiu que a HU deve permanecer como terapêutica de primeira linha em pacientes com TE com alto risco de eventos vasculares.

A revisão da literatura realizada de 1981 a 1994 identificou um total de 40 casos que apresentaram de transformação em LA após uma média de tempo de seguimento de 6,5 anos (SHIBATA et al, 1994, p. 87).

O Interferon-alfa (IFN- α) e o Anagrelide constituem medidas terapêuticas, em especial esse último, por sua capacidade de inibir a maturação do megacariócito. São drogas de segunda linha no tratamento da TE. A plaquetofereze pode ser feita em pacientes com plaquetas em

número muito elevado e sob risco de trombose severa (maior que $1.500.000/\text{mm}^3$) (LORENZI, 1999, p. 383).

Nas situações com contagens plaquetárias acima de $1000 \times 10^9/\text{L}$ associadas a complicações agudas, como hemorragias e trombozes arteriais ou venosas, está indicada a plaquetofereze em concomitância a terapias específicas e de suporte (TAF EG, 1977, p. 913). Recomenda-se a realização de plaquetofereze até as plaquetas atingirem níveis em torno de $500.000/\text{mm}^3$ (TAFERI, 2005, p. 3335).

O IFN- α é um agente citorredutor ativo nas SM e não apresenta ação mutagênica. Além do efeito mielotóxico direto, a sua utilização na TE é justificada pelo antagonismo ao PDGF (Platelet Derived Growth Factor). Esta substância é um produto de megacariócitos, responsável por promover a proliferação dos fibroblastos e causar fibrose medular. Vários estudos demonstram que o controle da contagem plaquetária pode ser observado em 90% dos pacientes em um período de três meses, utilizando-se uma dose média de $3.000.000 \text{ U}/\text{dia}$. O tempo para redução do nível plaquetário é dose dependente. Durante a manutenção, a droga pode ser reduzida, porém a sua suspensão resulta em retorno a sua situação original para a maioria dos pacientes (TABAK, 2001, p. 563).

Observações recentes sugerem que o risco de complicações trombohemorrágicas pode ser ainda mais reduzido, mantendo a contagem plaquetária menor que $400 \times 10^9/\text{L}$, em pacientes de alto risco (Stor et al, 1999, p.94). Elliott et al, (1997, p.463), afirmou com base em relatórios anedóticos de segurança, o tratamento atual para pacientes de alto risco grávidas ou em idade reprodutiva é o Interferon-alfa.

O manejo da trombocitose essencial durante a gestação permanece problemático. A complicação mais freqüente é o aborto espontâneo em virtudes de infartos placentários (GIROLAMI, 2000, p.39). O principal enfoque é a prevenção de eventos vaso-oclusivos, onde a aspirina em dose de $100 \text{ mg}/\text{dia}$ pode ter um efeito benéfico durante o primeiro e o segundo trimestre. Se a gestante desenvolver sintomas secundários a eventos trombóticos é necessário reduzir o nível das plaquetas, sendo o Interferon a droga de escolha. O Interferon não atravessa a placenta e não há relatos de teratogenicidade (GILBERT, 2002, p. 19).

Em pacientes jovens com TE e número de plaquetas muito alto e / ou complicações trombóticas ou hemorrágicas, o Interferon (INF) deveria ser considerado. O resultado de estudos de Coorte indicaram uma redução do número de plaquetas abaixo de $600.000/\text{mm}^3$ pode ser obtida em 90% dos casos após três meses com uma dose média de 3 milhões UI diariamente. O INF- α não é teratogênico e não atravessa a placenta. Assim, tem sido utilizado com sucesso em toda a gravidez em algumas pacientes com TE sem efeitos adversos materno ou fetal (LENGFELDER et al, 1996, p. 138)

Os eventos adversos são os principais problemas desta droga. Apesar do alto custo e da toxicidade o INF- α é uma esperança, pois atua como agente citorredutor especialmente para o tratamento de pacientes jovens (LENGFELDER et al, 1996, p. 138).

O Anagrelide é a droga que leva à diminuição de plaquetas, sem no entanto causar mielossupressão. Não havendo correlação estreita entre a contagem plaquetária e os sintomas clínicos, sua eficácia em reduzir a sintomatologia e as complicações ainda não foi estabelecida. O mecanismo pelo qual induz a diminuição das plaquetas não é conhecido. Efeitos colaterais são aparentemente leves, facilmente controláveis e diminuem com a continuidade do tratamento. Os principais são: cefaléia, tontura, palpitação, taquicardia, diarreia e retenção líquida, embora também haja relato de casos de insuficiência cardíaca congestiva (ICC) (KERBAUY, 2005, p. 865).

Fruchtman et al (2005) realizaram uma grande análise envolvendo 3.950 pacientes com DMPC (2.251 com TE; 521 com LMC; 462 com PV e 426 com outras DMPC), com acompanhamento máximo de sete anos e concluíram que o Anagrelide é um potente redutor da atividade plaquetária e sem potencial leucimogênico, visto que reduziu a contagem plaquetária de forma significativa durante os primeiros 3 meses de tratamento, com a média de contagem plaquetária estabilizando-se entre $400 \times 10^9/\mathcal{L}$ e $600 \times 10^9/\mathcal{L}$ (em 70% dos doentes). Além disso, a incidência de transformação para LA e Mielodisplasia (MDS) em pacientes com TE foi de 2,1% (47 de 2251). Sendo que destes, dois pacientes que tinham sido diagnosticadas com TE, foram posteriormente reclassificados como tendo mielofibrose após nova avaliação, e tinham sido tratados com HU e / ou com outro agente citotóxico antes da terapêutica com Anagrelide.

Além destes dois pacientes que foram diagnosticados como portadores de TE, mas que tinha mielofibrose, apenas um paciente, dos 45 com diagnóstico firmado de TE, apresentou transformação para LA com o uso de Anagrelide isoladamente, visto que os demais já haviam sido expostos a outros agentes citorrredutores. Esta transformação ocorreu após aproximadamente 9 meses de tratamento com Anagrelide. O tempo médio de a transformação para LA e MDS a partir de diagnóstico de TE foi de 3,6 anos, com média de duração do tratamento anterior (com outros agentes citorrredutores) de 2,9 anos e média de duração do tratamento com Anagrelide de 0,6 anos. Entretanto outras complicações foram registradas, incluindo palpitações, cefaléia e depressão. Assim, o anagrelide mostra ser uma boa opção para reduzir o número de plaquetas em pacientes jovens com TE e alto risco para trombose (FRUCHTMAN et al, 2005, p. 485)

2.8- Prognóstico:

Aproximadamente 10% dos casos de TE transformam-se em DM e metade destes casos evoluem para LMC, Mielofibrose ou PV. Estudos realizados pelo PVSG determinaram que 5% dos pacientes que apresentavam todos os critérios diagnósticos de TE, possuíam o cromossomo Philadelphia e, este fato, representaria uma progressão característica para LMC. Estes pacientes não apresentavam leucocitose pronunciada ou alterações clínicas características da leucemia crônica (PINTO et al., 1999, p. 26).

Enquanto que Tabak (2001, p. 562) relata que a TE pode ser considerada um processo mieloproliferativo benigno com uma expectativa de vida normal em que geralmente não se observa progressão da atividade proliferativa ou evolução para mielofibrose ao longo dos anos. Assim, o tratamento de pacientes sintomáticos deve ser dirigido para redução da morbidade associada e complicações trombóticas e hemorrágicas.

A sobrevida global dos pacientes com TE foi comparado com a da população em geral em cinco estudos. Em quatro deles (sendo 02 com significância estatística) encontraram uma menor longevidade em pacientes com TE do que o grupo controle com sexo e idade correspondente. No entanto, quando a análise se restringiu à pacientes com idade inferior a 50 anos, a sobrevivência global foi semelhante ao do grupo controle com idade e sexo correspondente (TEFFERI et al, 2001, p.23).

A incidência de complicações trombóticas e hemorrágicas foi analisada em 1850 pacientes com TE, através de 21 estudos retrospectivo tipo coorte. As taxas de trombose e hemorragia durante o acompanhamento variaram de 7% para 17% e 8% para 14%, respectivamente (BARBUI et al, 2004, p. 230).

Passamonti et al (2004) realizaram um estudo de acompanhamento em longo prazo incluindo 396 pacientes com PV e 435 pacientes com TE, com o objetivo de estimar a expectativa de vida desses indivíduos e concluíram que ambas são doenças crônicas com media de vida de mais de 20 anos. Sendo a principal complicação destas doenças é a trombose especialmente na PV, logo deve ser realizada uma avaliação dos fatores de risco para trombose em todos os pacientes com PV e TE e também deve ser aconselhado para esses pacientes mudança do estilo de vida, a fim de reduzir os fatores de risco. A Leucemia pode ocorrer em ambas as doenças, mas com baixa incidência. A expectativa de vida dos pacientes com PV, especialmente em pacientes com menos de 50 anos, está reduzida quando comparado com a população geral, ao contrário dos pacientes com TE em que a expectativa de vida não está marcadamente afetada pela doença, refletindo a natureza indolente da mieloproliferação.

3. CASUÍSTICA E MÉTODO

3.1. CASUÍSTICA

Os dados foram obtidos através da anamnese, exame físico e análise retrospectiva dos prontuários dos pacientes T.C.L., 15 anos, sexo feminino e E.S.P., 29 anos, sexo masculino.

3.2-MÉTODO

O presente estudo é observacional, descritivo, tendo como banco de dados às informações contidas nos prontuários dos pacientes, disponível no ambulatório de hematologia de Fundação HEMOPA.

Obteve-se o “Termo de Consentimento Livre e Esclarecido” dos pacientes, conforme os preceitos éticos citados no “Manual de Trabalho de Conclusão de Curso” fornecido pela Coordenação do curso de Medicina UFPA (2007) e segundo o Comitê de Ética em Pesquisa-CEP/HEMOPA (Anexo A e B).

Esta monografia foi elaborada conforme as normas textuais estabelecidas no “Manual de Trabalho de Conclusão de Curso” da biblioteca do Instituto de Ciências da Saúde da Faculdade de Medicina da UFPA (2007).

Os dados coletados foram analisados qualitativamente, a editoração do texto foi realizada através do programa Word versão 2003 e a formatação das tabelas e gráficos no programa Excel 2003.

4. RELATO DOS CASOS

4.1.Caso clínico 01:

*** Identificação:**

Paciente T.C.L., sexo feminino, 15 anos, nascido em 26 de Julho de 1990, parda, solteira, estudante, ensino fundamental incompleto, brasileira, natural do Pará, procedente de Castanhal, residente do bairro Nova Esperança.

*** Queixa principal:**

Falta de ar e tontura.

*** História da doença:**

Paciente procurou atendimento médico no posto do Programa Saúde da Família do seu bairro, Nova Esperança, no dia 07 de julho de 2006, referindo que há cerca de um mês está apresentando dispnéia progressiva de moderada intensidade sendo desencadeada a médios esforços, ocorrendo cerca de quatro vezes por semana e havendo melhora desse quadro com o repouso.

Refere ainda que há vinte dias apresentava tontura de leve intensidade que dura aproximadamente de três a cinco minutos, desencadeado ao realizar mudança de posição em decúbito ou quando se levanta rapidamente, com média de três episódios por semana. Nega episódio de vômito e uso de medicamento para alívio do sintoma.

Foi solicitado Hemogramana no momento da consulta no posto, com seguinte resultado: Hemoglobina: 13 g/dl; Hematócrito: 37.8%; Leucócito: 11.400/mm³; Plaquetas: 1.300.000/ mm³. Sendo referenciado ao Hematologista.

Paciente foi encaminhada ao Ambulatório de Hematologia da Fundação HEMOPA e no momento da consulta relatava a mesma sintomatologia, sem outras queixas. Referindo que estava em uso de AAS Infantil (100 mg/dia).

****Interrogatório complementar:***

- 1- Condições de moradia: Reside na área urbana de Castanhal, em casa de alvenaria, com cinco cômodos e habitada por quatro pessoas, o banheiro é interno, a água encanada, com rede de esgoto. A água de consumo é filtrada.
- 2- Alimentação: Realiza 04 refeições diárias (café da manhã, almoço, lanche e jantar), em horários regulares. A ingestão de alimentos baseia-se em carne vermelha, frango, fígado, arroz, macarrão, farináceos, com pouca ingestão de frutas, legumes e verduras. A ingestão de líquidos gira em torno de 1 litro diário. Em bom estado nutricional.
- 3- Hábitos: Sedentária, nega etilismo e tabagismo, assim como o uso de drogas ilícitas. Dorme 8 horas por dia, com férias escolares regulares
- 4- Estado psíquico: Ansiosa e desanimada.

****Antecedentes mórbidos pessoais:***

Doenças da quadra infantil, catapora e caxumba, têm renite alérgica e sinusite. Nega Diabetes Mellitus, Hipertensão Arterial Sistêmica, doenças infecto contagiosas, asma e cirurgias.

****Condições biológicas individuais:***

Mãe realizou o pré-natal com seis consultas, nasceu de parto normal, em maternidade, sem intercorrências. Recebeu aleitamento materno exclusivo até os três meses de vida, crescimento e desenvolvimento normais, imunização completa. Iniciou a puberdade aos 10 anos, menarca aos 12 anos, com ciclos menstruais regulares a cada 30 dias e fluxo menstrual com duração de cinco dias de moderado volume.

****Antecedentes Familiares***

Pai sadio, mãe hipertensa, avô paterno cardiopata e hipertenso, avó materna hipertensa. Nega história de câncer, Diabete Mellitus e doenças infecto contagiosas.

***Exame físico geral:**

Paciente consciente e orientada no tempo e no espaço, normolínea, normossômica, em bom estado nutricional, fascies atípica, eupnéica, acianótica, anictérica, afebril, hidratado, ausência de gânglios visíveis e palpáveis, sem edemas, atitude ereta normal, marcha eubásica. Mucosas normocoradas e pele com coloração, umidade, brilho, oleosidade, elasticidade, textura, turgor e sensibilidade normais.

Apresenta unhas normoplantadas, de coloração rósea, configuração, resistência e brilho normais. Os cabelos são normoplantados, de coloração castanho escura, quantidade mediana, de consistência dura e os pelos estão distribuídos regularmente segundo características sexual feminina.

Tecido subcutâneo regular. Pulso arterial liso, rítmico, amplo, mole, medianamente célere e cheio, com frequência de 78 bpm. PA: 120 x 80 mmHg aferido com a pacientes sentada no braço esquerdo. Temperatura corporal de 36°C, na região axilar direita. Peso: 53 quilos.

***Exame do tórax:**

- 1- Inspeção estática: Tórax normolíneo, sem abaulamentos ou retrações.
- 2- Inspeção dinâmica: Com frequência respiratória de 18 incursões por minuto, eupneico, ausência de tiragens intercostais e amplitude respiratória normal.
- 3- Palpação: Amplitude respiratória, elasticidade, frêmito toraco-vocal normal e ausência de frêmitos patológicos.
- 4- Percussão: Na linha hemiclavicular direita, há som claro pulmonar até o oitavo espaço intercostal e som maciço a partir do nono espaço intercostal. À esquerda ocorre som claro pulmonar até terceiro espaço intercostal, no quarto e quinto espaço intercostal há som maciço e a partir do sexto espaço intercostal som timpânico.
- 5- Ausculta: Respiração brônquica fisiológica, presença de murmúrio vesicular bilateralmente, com ausência de ruídos adventícios.

***Exame do precórdio:**

- 1- Inspeção estática: precórdio plano, sem abaulamentos ou retrações.
- 2- Inspeção dinâmica: precórdio com o *ictus cordis* visível
- 3- Palpação: *ictus cordis* circunscrito, localizado no quinto espaço intercostal esquerdo, meio centímetro para dentro da linha mamilar, medianamente intenso, ritmico e móvel, deslocando-se dois centímetros lateralmente ao mudar do decúbito dorsal para o decúbito lateral esquerdo e um centímetro do ao mudar do decúbito dorsal para decúbito lateral direito e com forma atípica.
- 4- Ausculta: bulhas cardíacas normofonéticas, ritmo cardíaco regular em dois tempos, ausência de sopros patológicos. Com frequência cardíaca de 68 batimentos por minuto.

***Exame do abdômen:**

- 1-Inspeção estática: Abdome plano, cicatriz umbilical escavada, pele e tecido celular subcutâneo normais.
- 2-Inspeção dinâmica: respiração toraco-abdominal.
- 3- Ausculta: Ruídos hidroaéreos presentes nos quatros quadrantes do abdome.
- 4-Palpação superficial: abdome indolor, normotenso, com sensibilidade, temperatura e espessura normais. Com ausência de tumorações, herniações, abaulamentos, retrações e soluções de contigüidade.
- 5- Palpação profunda: abdome indolor e com ausência de visceromegalias.
- 6-Percussão: Na linha hemiclavicular direita, observou-se som maciço no quadrante superior direito e som timpânico no quadrante inferior direito. Enquanto que na linha hemiclavicular esquerda revelou som timpânico no quadrante superior esquerdo e som maciço no quadrante inferior esquerdo.

***Aparelho locomotor:**

Membros superiores e inferiores normais quanto à anatomia e função óssea e articular.

****Semiologia dos reflexos:***

Nos membros superiores, os reflexos tricipital, bicipital, estilo-radial, cúbito-pronador, flexor do punho e extensor punho encontram-se normais. Nos membros inferiores, normalidade dos reflexos patelar, aquileo e cutâneo plantar em flexão. Os reflexos axiais naso-palpebral, supra- orbitário, masseteriano, córneo- conjuntival, fotomotor, consensual e cutâneo abdominal apresentam-se normais.

****Impressão Diagnóstica:***

Trombocitemia Essencial

EXAMES COMPLEMENTARES DO DIAGNÓSTICO DE TROMBOCITEMIA ESSENCIAL

– Fundação HEMOPA

DATA DA CONSULTA	EXAMES	CONDUTA
31/07/2006	<p>Hemograma: (14 / 07/ 2006) Eritrócito: 4.18 milhões/mm³; Hb:12. g/dl; Ht: 35.4% VCM: 84.69 fL HCM: 29.9 pg CHCM: 35.31 % RDW:15.2% Leucócitos: 14.000/mm³; Segmentados: 9240 / mm³ Plaquetas: 1.087.000/ mm³</p> <p>Pesquisa de células LE: Ausente; Ácido úrico: 3.3 mg/dL (3.6-7.7 mg/dL); Ferritina: 57 ug/ml (50-200 ug/ml); PCR negativo.</p> <p>ALT: 28 UI (4-32 UI); AST: 15 UI (4-36 UI); FA: 86 UI (50-645 UI); Gama GT: 43 U/L (7-32 U/L); Bilirrubina total: 0.4 mg/dL (Até 1.2 mg/dL); Bilirrubina direta: 0.2 mg/dL (Até 0.4 mg/dL); Bilirrubina indireta: 0.2 mg/dL (Até 0.4 mg/dL).</p> <p>Anticorpo (Ac) para Doença de Chagas: Não reagente; Ac Anti-HBc: Não reagente; Ac Anti-HCV: Não reagente; Ac ANTI-HIV 1 / 2: Não reagente; Ac HTLV I / II: Não reagente; VDRL quantitativo: Não reagente.</p> <p>Mielograma (aspiração da MO): série linfo-monoplasmocitária normal. Série granulocítica (55%): Eosinófilos (4%). Basófilos normais. Série vermelha (33%): Eritropoese normo. Série magacariocitária: Normocelular. Plaquetopese aumentada.</p>	<p>Solicitado:</p> <p>Biópsia da Medula Óssea com histopatológico.</p> <p>Teste de HAM</p> <p>Dosagem de Fibrinogênio</p> <p>PCR para BCR-ABL</p> <p>Prescrito:</p> <p>AAS 100 mg/dia</p>

Fonte: Prontuário médico do paciente na Fundação HEMOPA

DATA DA CONSULTA	MOTIVO DA CONSULTA	RESULTADO DE EXAMES	CONDUTA HEMATOLÓGICA
04/09/2006	Retorno com resultados de exames solicitados na admissão	Dosagem de fibrinogênio: 2.8 g/l (1.8-3.5 g/l); Teste de HAM: Negativo PCR para BCR-ABL: Indetectável Histopatológico (biópsia de MO): Fragmento de medula óssea com hiperplasia megacariocítica suspeita para desordem mieloproliferativa crônica	Prescrito: Hidroxiuréia 1,5g / dia
21/09/2006	Controle	Hemograma: (18/09/2006) Eritrócito: 3.89 milhões/mm ³ ; Hb:12.1%; Ht: 35.2% VCM: 90.49 fL HCM: 31.11 pg CHCM: 34.37% RDW:13.6% Leucócitos: 6.380/mm ³ Sem alterações nas formas leucocitárias. Plaquetas: 608.000/ mm ³ Colesterol total: 173 mg/dL (140-220 mg/dL) LDL: 113.8 mg/dL (65-78 mg/dL) HDL:38 mg/dL (> 35 mg/dL) Triglicerídeos: 106 mg/Dl (<180 mg/dL) Uréia: 33 mg/dL (10-50 mg/dL) Creatinina: 0.6 mg/dL (0.4- 1.4 mg/dL) Desidrogenase Láctica: 283 U/L (150-360 UI)	Solicitado: Ácido Úrico Sorologias para Toxoplasmose, Epstein-Barr, Parvovírus B 19 e Citomegalovírus Prescrito: Hidroxiuréia 1,5g / dia
16/10/2006	Controle Estava sem Hydrea há 7 dias antes do exame (Suspendeu por conta própria).	Hemograma: (10/10/2006) Eritrócito: 3.51 milhões/mm ³ ; Hb:10.7%; Ht: 31.7% VCM: 90.31 fL HCM: 30.48 pg CHCM: 33.75 % RDW:13.8% Leucócitos: 4.000/mm ³ Sem alterações nas formas leucocitárias. Plaquetas: 222.000/ mm ³ Ácido úrico: 5.3 mg/dL (3,6-7,7 mg/dL) Sorologias: Toxoplasmose: não reagente, Epstein-Barr: não reagente, Parvovírus B19: não reagente, Citomegalovírus: não reagente	Solicitado: Hemograma Prescrito: Hidroxiuréia 1,5g / dia

DATA DA CONSULTA	MOTIVO DA CONSULTA	RESULTADO DE EXAMES	CONDUTA HEMATOLÓGICA
20/02/2007	Controle Retornou após 4 meses da orientação do dia 16/10/2006	Hemograma: (13/02/2007) Eritrócito: 4.31 milhões/mm ³ ; Hb:11.8%; Ht: 39.4% VCM: 91.42 fL HCM: 27.38 pg CHCM: 29.95% RDW:13.1% Leucócitos: 10.800/mm ³ Sem alterações nas formas leucocitárias. Plaquetas:1.013.000/ mm ³	Solicitado: Hemograma Prescrito: Hidroxiuréia 1,5g / dia
14/05/2007	Controle Paciente relata está sem uso Hidroxiuréia desde de Out/2006	Hemograma: (13/02/2007) Eritrócito: 4.31 milhões/mm ³ ; Hb:11.8%; Ht: 39.4% VCM: 91.42 fL HCM: 27.38 pg CHCM: 29.95% RDW:13.1% Leucócitos: 10.800/mm ³ Sem alterações nas formas leucocitárias. Plaquetas: 1.013.000/ mm ³ Hemograma: (14/05/2007) IMEDIATO Eritrócito: 4.20 milhões/mm ³ ; Hb:11.9%; Ht: 34.3% VCM: 81.67 fL HCM: 28.33 pg CHCM: 34.69% RDW:15.4% Leucócitos: 11.200/mm ³ Sem alterações nas formas leucocitárias. Plaquetas: 1.251.000/ mm ³	Solicitado: US de abdome total Hemograma + coagulograma em 07 dias. Prescrito: Hidroxiuréia 1,5g / dia AAS 100mg / dia
23/05/2007	Controle Paciente ainda permanece sem uso Hidroxiuréia desde de Out/2006	Hemograma: (21/05/2007) Eritrócito: 4.11 milhões/mm ³ ; Hb:11.8%; Ht: 38.1% VCM: 92.7 fL HCM: 28.71 pg CHCM: 30.97% RDW:14.0% Leucócitos: 10.300/mm ³ Sem alterações nas formas leucocitárias. Plaquetas:1.225.000/ mm ³ TS: 5 minutos e 30 segundos (1 A 9 min) Retração do coágulo: 35% (40 – 60%)	Aguardo US Prescrito: Hidroxiuréia alternada 1,5/1g / dia Solicitado: Hemograma / TP/ TTPA em 7 dias

DATA DA CONSULTA	MOTIVO DA CONSULTA	RESULTADO DE EXAMES	CONDUTA HEMATOLÓGICA
18/06/2007	Controle	Hemograma: (28/05/2007) Eritrócito: 3.99 milhões/mm ³ ; Hb:11.8%; Ht: 36.7% VCM: 91.98 fL HCM: 29.57 pg CHCM: 32.15% RDW:14.8% Leucócitos: 12.100/mm ³ . Neutrófilos: 8.712/mm ³ Plaquetas: 830.000/ mm ³ TP: 73% (acima 75%) TTPA: 33 - TN: 37" R: 0.9 US Abdome total: cisto de ovário direito 79 mm	Solicitado: Hemograma/ AST/ ALT Prescrito: Hidroxiuréia alternada 1,5g/1g /dia AAS100mg/dia
27/06/2007	Controle	Hemograma: (21/06/2007) Eritrócito: 3.74milhões/mm ³ ; Hb:12.1%; Ht: 36.4% VCM: 97.33 fL HCM: 32.35 pg CHCM: 33.24% RDW:14.6% Leucócitos: 5.010/mm ³ Sem alterações nas formas leucocitárias. Plaquetas: 327.000/ mm ³ Reticulócitos: 55.500/mm ³ (22.000 - 80.000/mm ³) ALT: 13UI (4-32 UI) AST: 12 UI (4-36 UI);	Prescrito: Hidroxiuréia 500 mg/ dia AAS 100mg/ dia
05/10/2007	Controle	Hemograma: (11/07/2007) Eritrócito: 3.48 milhões/mm ³ ; Hb:10.8%; Ht: 34.2% VCM: 98.28 fL HCM: 31.03 pg CHCM: 31.58% RDW: 25.3% Leucócitos: 5.700/mm ³ Sem alterações nas formas leucocitárias. Plaquetas: 450.000/ mm ³ Macrocitose (+) e anisocitose(++) Hemograma: (05/10/2007) Eritrócito: 3.61 milhões/mm ³ ; Hb:13.4%; Ht: 38.4% VCM: 106.37 fL HCM: 37.12 pg CHCM: 34.9% RDW:13% Leucócitos: 8.800/mm ³ Sem alterações nas formas leucocitárias. Plaquetas: 775.000/ mm	Prescrito Hidroxiuréia 500 mg/ dia Encaminhada ao Hospital Offir Loyola, pois todo paciente com doença mieloproliferativa crônica passaram a ser acompanhados no hospital de referência em onc

DATA	MOTIVO DA CONSULTA	RESULTADO DE EXAMES	CONDUTA HEMATOLÓGICA
06/03/2008	Controle	Hemograma: (06/03/2008) Eritrócito: 3.51 milhões/mm ³ ; Hb:12.3%; Ht: 36.3% VCM: 103.42 fL HCM: 35.04 pg CHCM: 33.88% RDW:13.4% Leucócitos: 13.000/mm ³ Neutrófilos: 9.100/mm ³ Plaquetas: 570.000/ mm ³	Paciente em acompanhamento no Hospital Offir Loyola Em uso de Hydrea alternada 500mg/1g/dia

Fonte: Prontuário médico do paciente na Fundação

4.2.Caso clínico 02:

**Identificação:*

Paciente E.S,P.; sexo masculino; pardo; 29 anos; nascido em 29 de outubro de 1977; paraense; residente do bairro Marco, Belém-PA; profissão atual e anterior engenheiro florestal; grau de instrução ensino superior completo; casado; evangélico; procedente de consultório particular de clínica médica.

**Queixa principal:*

Aumento da contagem plaquetária.

**Interrogatório complementar:*

1-Condições de moradia: Reside na área urbana de Belém, em apartamento, com quatro cômodos e habitados por três pessoas, com água encanada e rede de esgoto. A água de consumo é filtrada.

2-Alimentação: Realiza 04 refeições diárias (café da manhã, almoço, lanche e jantar), em horários regulares. A ingestão de alimentos baseia-se em carne vermelha, frango, fígado,

arroz, macarrão, farináceos, com pouca ingestão de frutas, legumes e verduras. A ingestão de líquidos gira em torno de 2 litros diários. Em bom estado nutricional.

3-Condições de trabalho: É engenheiro de segurança, trabalha na prefeitura de Ananideua-Pará, oito horas por dia, pela manhã e a tarde. Dorme cerca de sete horas por noite.

4-Hábitos: Pratica natação diariamente, nega etilismo e tabagismo, assim como o uso de drogas ilícitas.

5-Estado psíquico: normal.

*** *Antecedentes mórbidos pessoais:***

Na infância, E.S.P. adquiriu caxumba, catapora e rubéola. Aos 28 anos, foi acometido por hepatite A. Atualmente paciente é portador de gastrite e esofagite. Nega diabetes mellitus, hipertensão arterial sistêmica, doenças infecto-contagiosas, alergias e cirurgias.

*** *Condições biológicas individuais:***

Mãe realizou o pré-natal com sete consultas, nasceu de parto normal, em maternidade, sem intercorrências. Recebeu aleitamento materno exclusivo até os seis meses de vida, crescimento e desenvolvimento normais, imunização completa. Iniciou a puberdade aos 12 anos.

*** *Antecedentes Familiares:***

Pais vivos, mãe saudável, pai com esporão de calcâneo. Avô materno faleceu com esclerose múltipla, Avó materna atualmente com 76 anos, com câncer de pulmão e HAS.

*** *Exame físico geral:***

Paciente consciente e orientado no tempo e no espaço, normolíneo, normossômico, em bom estado nutricional, fascies atípica, eupnéico, acianótico, anictérico, afebril, hidratado, ausência de gânglios visíveis e palpáveis, sem edemas, atitude ereta normal, marcha eubásica.

Mucosas normocoradas e pele com coloração, umidade, brilho, oleosidade, elasticidade, textura, turgor e sensibilidade normais.

Apresenta unhas normoplantadas, de coloração rósea, configuração e resistência normais e brilho diminuído. Os cabelos são normoplantados, de coloração castanho escura, quantidade mediana, de consistência mole e os pelos estão distribuídos regularmente de acordo com as características sexuais masculina.

Tecido subcutâneo regular. Pulso arterial liso, rítmico, amplo, mole, medianamente célere e cheio, com frequência de 65 bpm. PA: 130 x 80 mmHg aferido com a pacientes sentada no braço esquerdo. Temperatura corporal de 36.5°C aferida na região axilar direita. Peso de 70 Kg e altura de 1.73 m; índice de massa corpórea: 23 (eutrófico ou normal).

***Exame do tórax:**

- 1- Inspeção estática: Tórax normolínio, sem abaulamentos ou depressões.
- 2- Inspeção dinâmica: Com frequência respiratória de 18 incursões por minuto, eupneico, com ausência de tiragens intercostais e amplitude respiratória normal.
- 3- Palpação: Amplitude respiratória, elasticidade, frêmito toraco-vocal normal e ausência de frêmitos patológicos.
- 4- Percussão: Na linha hemiclavicular direita, há som claro pulmonar até o oitavo espaço intercostal e som maciço a partir do nono espaço intercostal. À esquerda ocorre som claro pulmonar até terceiro espaço intercostal, no quarto e quinto espaços intercostais há som maciço e a partir do sexto espaço intercostal som timpânico
- 5- Ausculta: Respiração brônquica fisiológica, presença de murmúrio vesicular bilateralmente, com ausência de ruídos adventícios.

***Exame do precórdio:**

- 1- Inspeção estática: precórdio plano, sem abaulamentos ou retrações.
- 1- Inspeção dinâmica: precórdio com o *ictus cordis* visível.
- 2- Palpação: *ictus cordis* circunscrito, localizado no quinto espaço intercostal esquerdo, meio centímetro para dentro da linha mamilar, medianamente intenso, ritmico e móvel,

deslocando-se dois centímetros lateralmente ao mudar do decúbito dorsal para o decúbito lateral esquerdo e um centímetro do ao mudar do decúbito dorsal para decúbito lateral direito e com forma atípica.

- 3- Ausculta: bulhas cardíacas normofonéticas, ritmo cardíaco regular em dois tempos, com ausência de sopros patológicos. E com frequência cardíaca de 65 batimentos por minuto.

****Exame do abdômen:***

1-Inspeção estática: Abdome plano, cicatriz umbilical escavada, pele e tecido celular subcutâneo normal.

2-Inspeção dinâmica: respiração tóraco-abdominal.

3- Ausculta: Ruídos hidroaéreos presentes nos quatros quadrantes do abdome.

4- Palpação superficial: abdome indolor, normotenso, com sensibilidade, temperatura e espessura normais. Com ausência de tumorações, herniações, abaulamentos, retracões e soluções de contigüidade.

5- Palpação profunda: abdome indolor e com ausência de visceromegalias.

6-Percussão: Na linha hemiclavicular direita, observou-se som maciço no quadrante superior direito e som timpânico no quadrante inferior direito. Enquanto que na linha hemiclavicular esquerda revelou som timpânico no quadrante superior esquerdo e som maciço no quadrante inferior esquerdo.

****Aparelho locomotor:***

Membros superiores e inferiores normais quanto à anatomia e função óssea e articular.

****Semiologia dos reflexos:***

Nos membros superiores, os reflexos tricital, bicital, estilo-radial, cúbito-pronador, flexor do punho e extensor punho encontram-se normais. Nos membros inferiores, normalidade dos reflexos patelar, aquileo e cutâneo plantar em flexão. Os reflexos axiais naso-palpebral,

supra- orbitário, masseteriano, córneo- conjuntival, fotomotor, consensual e cutâneo abdominal apresentam-se normais.

***Impressão Diagnóstica:**

Trombocitemia Essencial

EXAMES COMPLEMENTARES DO DIAGNÓSTICO DE TROMBOCITEMIA ESSENCIAL–
Fundação HEMOPA

DATA DA CONSULTA	EXAMES	CONDUTA
20/04/2007	<p>Hemograma: Eritrócito: 5.37 milhões/mm³; Hb:16.2.%; Ht: 48.9% VCM: 91.1 fL HCM: 30.3 pg CHCM: 32.2 % RDW:13.4% Leucócitos: 5.600/mm³ Plaquetas: 1.140.000/ mm³</p> <p>Glicemia: 96 mg/dL</p> <p>ALT: 33.7 UI (4-32 UI); AST: 25.2 UI (4-36 UI).</p> <p>VDRL quantitativo: Não reagente.</p> <p>BAAR Pesquisa de escarro (1 e 2 amostras): Negativas para BAAR.</p> <p>Urina rotina: Sema alterações.</p> <p>Parasitológico de fezes: Ausência de helmintos e protozoários na amostra examinada.</p> <p>Proteína C Reativa: negativo</p>	<p>Solicitado: Hemograma Glicemia Parasitológico de fezes</p> <p>Prescrição: AAS 300 mg/dia.</p>

Fonte: Prontuário médico do paciente na Fundação HEMOPA.

DATA DA CONSULTA	MOTIVO DA CONSULTA	RESULTADO DE EXAMES	CONDUTA HEMATOLÓGICA
04/06/2007	Retorno com resultados de exames solicitados na consulta de admissão	<p>Hemograma: Eritrócito: 5.62 milhões/mm³; Hb:15.4%; Ht: 46.3% VCM: 82.4 fL HCM: 27.4pg CHCM: 33.3 % RDW:12.5% Leucócitos: 7.600/mm³ Plaquetas: 1.161.000/ mm³</p> <p>Glicemia: 87mg/dL</p> <p>Parasitológico de fezes: Ausência de ovos de helmintos e cistos de protozoários na amostra examinada.</p>	<p>Solicitado:</p> <p>Hemograma, Coagulograma, Ferritina sérica, Uréia, Creatinina, AST, ALT, FA, GGT, Proteínas totais e frações, Mielograma, USG abdominal</p> <p>Prescrito: AAS 300 mg/dia.</p>
06/07/07	Controle	<p>Hemograma: Eritrócito: 5.18 milhões/mm³; Hb:16.1%; Ht: 45%;VCM: 86.9 fL HCM: 31.0pg CHCM: 35.7 % RDW:16.0%; Leucócitos: 6.940/mm³ Plaquetas: 820.000/mm³</p> <p>Tempo de coagulação: 7 Min e 30Seg Tempo de sangramento: 1 Min e 30 Seg TP: 12 seg ou 100%; TTPA: 30 Seg Retração do coágulo: 50%; INR:1.0 Fibrinogênio: 359 mg/Dl</p> <p>Ferritina sérica: 92 ug/ml</p> <p>Uréia: 28 mg/dL; Creatinina: 0.9 mg/dL; AST: 34 u/l, ALT: 58 u/l (aumentado) FA: 125 u/l ; gama GT: 70u/l (aumentado) Proteínas totais: 7.1 g/dl; Soro albumina: 4.7 g/dl; Soro globulina: 2.4 g/dl.</p> <p>Mielograma: série granulocítica (74%): hiper celularidade relativa. Eosinófilos (2%) basófilos normais; Série vermelha (15%): Eritropoiese normal; Série megacariocítica: normocelular. Plaquetose aumentada;</p> <p>USG abdominal: Sem alterações</p>	<p>Solicitado</p> <p>Hemograma</p> <p>PCR para BCR-ABL</p> <p>Biópsia da Medula Óssea</p> <p>Prescrito:</p> <p>AAS 100mg/dia</p>

DATA DA CONSULTA	MOTIVO DA CONSULTA	RESULTADO DE EXAMES	CONDUTA HEMATOLOGICA
11/08/2007	Controle Retorno com resultados de exames solicitados na consulta anterior	PCR para BCL-ABL: Indetectável Histopatológico de MO: hiperplasia megacariocítica, suspeita para desordem mieloproliferativa crônica. Hemograma: Eritrócitos: 5.3milhões/mm ³ ; Hb:15.1 g%; Ht: 48.2%;VCM: 89.76fL; HCM: 28.12 pg; CHCM: 31.33g%, RDW: 13.7% Leucócitos: 6.570/ mm ³ ; Plaquetas: 1.024.000/mm ³	Solicitado: Hemograma,Glicemia, Uréia, creatinina, AST, ALT,Colesterol total e frações, triglicerídios, HBsAg, Anti-HCV, Pesquisa de T. cruzi, Prescrito: Hidroxiuréia: 1g/dia ASS: 100mg/dia
29/08/2007	Controle	Glicemia: 91mg/dL Uréia: 30mg/dL; Creatinina: 0.9mg/dL; Ácido úrico: 4.5 mg/dL Colesterol Total: 152 mg/dL; HDL: 47 mg/dL Triglicerídeos: 42mg/dL. AST: 27 U/L (4-32 UI); ALT: 61U/L (4-36 UI) HBsAg: não reagente; Anti-HCV: não reagente; Pesquisa de T. cruzi: não reagente. Hemograma (17/08/2007): Eritrócito: 5.28 milhões/mm ³ ; Hb:15.5%; Ht: 46.6%; VCM: 88.26 fL HCM: 29.36 pg CHCM: 33.26% RDW:14.4%; Leucócitos: 7.560/mm ³ Sem alterações nas formas leucocitárias. Plaquetas: 1.217.000/ mm ³ Hemograma (18/08/2007) Eritrócito:4.98 milhões/mm ³ ; Hb:14.8%; Ht: 44.1%; VCM: 88.6 fL HCM: 29.7 pg CHCM: 33.6% RDW:13.9%; Leucócitos: 6.500/mm ³ Sem alterações nas formas leucocitárias. Plaquetas: 589.000/ mm ³	Solicitado: Hemograma. Prescrito: Hidroxiuréia: 500mg/dia . ASS: 100mg/dia

DATA DA CONSULTA	MOTIVO DA CONSULTA	RESULTADO DE EXAMES	CONDUTA HEMATOLÓGICA
20/09/2007	Controle (paciente até o dia anterior em uso de Hydrea e fazendo uso de AAS 100mg/dia)	Hemograma (30/08/2007) Eritrócito: 4.39 milhões/mm ³ ; Hb:15%; Ht: 44.3%; VCM: 88.9 fL HCM: 29.9 pg CHCM: 44.2% RDW:13.1%; Leucócitos: 5.700/mm ³ Sem alterações nas formas leucocitárias. Plaquetas: 957.000/ mm ³	Exame solicitado: Hemograma Prescrição: AAS 100mg/dia
8/10/2007	Controle	Hemograma (05/10/2007) Eritrócito: 4.88 milhões/mm ³ ; Hb:15.3%; Ht: 45.1%; VCM: 92.4 fL HCM: 31.4 pg CHCM: 33.9% RDW:17.1%; Leucócitos: 7.700/mm ³ Sem alterações nas formas leucocitárias. Plaquetas: 990.00/ mm ³ Obs.: Anisocitose (++)	Encaminhado ao Hospital Offir Loyola, pois todo paciente com doença mieloproliferativa crônica passaram a ser acompanhados no hospital de referência em oncologia

Fonte: Prontuário médico do paciente na Fundação HEMOPA

5. DISCUSSÃO

Segundo Tefferi (2005, p.1273) a média de idade para apresentação dos distúrbios mieloproliferativos é de 55 a 65 anos, já Tabak (2001, p. 1273) afirmou que na Trombocitemia Essencial, embora a idade mediana ao diagnóstico seja de 60 anos, cerca de 20% dos pacientes têm inferior a 40 anos. Neste estudo o paciente do caso clínico um tinha idade de 15 anos no momento do diagnóstico e o paciente do caso clínico dois, 29 anos.

Pinto e colaboradores (1999, p. 23) afirmam que há um discreto predomínio no sexo masculino (relação homem/mulher: 1,2/1), quando são avaliados pacientes idosos. Em pacientes abaixo de 45 anos de idade, a incidência é maior nas mulheres. Já Fontelonga (2001, p. 05) relatou que a distribuição sexual é igual. Na presente monografia o paciente do caso clínico um é do sexo feminino e o paciente do caso clínico dois é do sexo masculino.

Jansson e colaboradores (1998, p. 101) afirmaram que a produção de plaquetas pode estar aumentada em até 15 vezes do normal. Neste estudo, no momento do diagnóstico a contagem plaquetária do paciente do caso clínico um foi de 1.300.000/ mm³ e do paciente do caso clínico dois foi de 950.000/ mm³, ou seja, 5,2 e 3.8 vezes acima do valor normal respectivamente.

HSU et al. (2004, p. 125) concluirão em seus estudos que a transcrição do gene BCR-ABL pode ser detectado nos leucócitos de sangue periférico dos indivíduos cromossomo Philadelphia negativos e pacientes com Trombocitemia Essencial. Observou-se nesta pesquisa que em ambos pacientes a reação em cadeia de polimerase para BCR-ABL foi indetectável na primeira avaliação.

Em geral, existe uma correlação entre a contagem plaquetária e os sintomas; todavia, os pacientes mais jovens, sobretudo os do sexo feminino, podem apresentar contagens plaquetárias elevadas e permanecer assintomáticos durante longo período de tempo (GOLDE & GULATI, 1995, p. 1848). No presente estudo o paciente do caso clínico dois, sexo masculino, 29 anos, apresentou-se no momento do diagnóstico assintomático e com contagem plaquetária de 950.000/ mm³, já o paciente do caso clínico um, sexo feminino, 15 anos apresentou-se na primeira

avaliação com sintomas compatíveis com o quadro clínico de Trombocitemia Essencial e contagem plaquetária de 1.300.000/mm³.

Tefferi (2005, p. 1274) afirma que aproximadamente 50% dos pacientes com TE podem ser assintomáticos na apresentação e segundo Verrastro (1998, p. 131) os sintomas mais freqüentes observados são fraqueza, hemorragias, tonturas, cefaléias, prurido e vários tipos de manifestações neurológicas (parestesias e parestias). As manifestações clínicas ocorrem por conta, principalmente, dos fenômenos tromboembólicos ligados à plaquetose. Nesta monografia o paciente do caso clínico um apresentou os seguintes sintomas: tontura, falta de ar e cefaléia, já o paciente do caso clínico dois apresentou-se assintomático.

O exame físico freqüentemente não é digno de nota, mas aproximadamente 25% dos pacientes têm esplenomegalia palpável ao diagnóstico (TEFFERI, 2005, p. 1274). Já Fontelonga (2001, p.7) afirma que a esplenomegalia ocorre em cerca de 50% dos casos e hepatomegalia em apenas 20% dos casos, os pacientes dos casos clínicos estudados apresentaram ao exame físico do abdome ausência de visceromegalias palpáveis.

Ambos os pacientes preencheram os critérios diagnósticos do *Polycythemia Vera Study Group*, ou seja, apresentaram contagem plaquetária acima de 600.000/mm³ em duas ocasiões diferentes, com intervalo de um mês; ausência de causa identificável para a plaquetose como infecção, doença inflamatória ou doença não hematológica maligna; massa eritrocitária normal; ausência de fibrose significativa na medula; e fusão de gene BCR/ABL; MO hiper celular pela biópsia e ferritina sérica normal. O que confirmou o diagnóstico de trombocitemia essencial.

Tefferi, (2005, p. 1273) afirma que, níveis séricos de ferritina e da proteína C-reativa podem ajudar a abordar a possibilidade de anemia ferropriva e um processo inflamatório oculto, respectivamente, como causas de possível Trombocitemia Reativa. A TE é caracterizada por proteína C-reativa normal. Um nível sérico normal de ferritina exclui a Trombocitemia Reativa associada à deficiência de ferro, mas um nível baixo não exclui a possibilidade de Trombocitemia Essencial. Os dois pacientes estudados apresentaram proteína C-reativa negativa e ferritina sérica dentro do valor da normalidade contribuindo para exclusão de Trombocitemia Reativa.

Verrasto (1998, p. 132) afirmou em seus estudos que na Trombocitemia Essencial ao mielograma costuma ocorrer aumento das células em especial dos megacariócitos, estes podem ter formas bizarras (micro e macromegacariócitos). A fibrose medular não costuma ser tão marcada como na policitemia vera. Os mielogramas dos pacientes relatados mostraram aspecto compatível com trombocitemia essencial, ou seja, aumento da linhagem megacariocítica e ausência e fibrose significativa.

Os exames histopatológicos da biópsia de MO dos pacientes apresentaram o padrão de Doença Mieloproliferativa Crônica em que segundo Pinto e colaboradores (1999, p. 25) observa-se hipercelularidade com hiperplasia megacariocítica variável, não se correlacionando com a contagem plaquetária. O estroma da medula, em geral, mostra-se inalterado, mas em alguns casos há discreto aumento da reticulina. A granulopoese e eritropoese podem estar aumentadas, diminuídas ou normais, porém sem anormalidades de mutação.

Segundo Girolami (2000, p.32), que estabeleceu uma classificação de risco para eventos tromboembólicos em pacientes com TE, os paciente estudados foram classificados como de risco intermediário, pois apresentavam idade inferior a 60 anos; ausência de história de trombozes prévias e contagem de plaquetas superior a $1000 \times 10^9/L$.

De acordo com esse mesmo autor o tratamento da TE deve ser baseado nessa classificação de risco, dessa forma os pacientes de baixo risco devem ser acompanhados clinicamente e/ ou receber aspirina em baixas doses (100 mg/dia), os pacientes de risco intermediário devem receber Anagrelide, os de alto risco devem receber Hidroxiuréia e durante a gestação é recomendado IFN- α .

Os pacientes dos casos clínicos estudados, classificados como de risco intermediário, fizeram uso de AAS e Hidroxiuréia. Nestes pacientes com risco intermediário e que não tem trombocitose extrema (acima de $1.500.000/mm^3$), se justifica o uso de AAS, em baixas doses por ser seguro e em geral é recomendado (ANTIPLATELET TRIALISTS'S COLLABORATION, 1994, p. 372).

Já a Hidroxiuréia foi utilizada, pois na instituição em que os pacientes estavam sendo acompanhados, Fundação HEMOPA, não havia disponibilidade do uso de Anagrelide, que é a droga de escolha para pacientes de risco intermediário segundo Girolami (2000, p.32).

Entretanto, o uso de HU em pacientes com risco intermediário, encontra respaldo na literatura, haja vista que Green e colaboradores (2004) realizaram um ensaio clínico randomizado comparando HU com Anagrelide. Nesse estudo oitocentos e nove pacientes com TE de alto risco ou risco intermediário para trombose, foram randomizados para Anagrelide e Aspirina ou HU e Aspirina e foram seguidos em uma media de 39 meses. Os doentes que receberam Anagrelide apresentaram um aumento na taxa de trombose arterial, grandes sangramentos e transformação para mielofibrose, mas uma diminuição da incidência de trombose venosa comparativamente ao HU. Além disso, o Anagrelide foi mais mal tolerado do que a HU, apresentando taxas significativamente maiores de efeitos secundários cardiovasculares, gastrintestinal, neurológicas e constitucionais.

Segundo Tefferi et al (2001, p. 23) a sobrevida global dos pacientes com TE foi comparado com a da população em geral em cinco estudos. Em quatro deles (sendo 02 com significância estatística) encontraram uma menor longevidade em pacientes com TE do que o grupo controle com sexo e idade correspondente. No entanto, quando a análise se restringiu à pacientes com idade inferior a 50 anos, a sobrevivência global foi semelhante ao do grupo controle com idade e sexo correspondente (TEFFERI et al, 2001, p.23). Dessa forma como os pacientes estudados apresentam idade inferior a 50 anos, sendo possível que a sobrevida global dos mesmos seja semelhante da população geral.

6. CONCLUSÃO

Os casos clínicos acompanhados no ambulatório da fundação HEMOPA configuraram-se como TE de acordo com os critérios diagnósticos do *Polycythemia Vera Study Group*.

Considerando-se as características clínico-laboratoriais de apresentação da TE, os casos relatados no presente estudo apresentam características semelhantes aquelas descritas na literatura. Visto que o paciente do caso clínico um apresentava sintomas de dispnéia e tontura, enquanto que o paciente do caso clínico dois era assintomático. Ambos apresentaram contagem plaquetária superior a 600.000/ml e hiperplasia do setor megacariócítico em mielograma.

Em relação aos aspectos epidemiológicos os casos estudados não estão em concordância com a literatura, visto que a TE tem maior prevalência em pacientes com idade média de 60 anos. E os pacientes dos casos relatados apresentavam, no momento do diagnóstico, idade inferior a 30 anos.

Este estudo demonstrou que apesar da TE ser uma doença mieloproliferativa crônica benigna, apresenta complicações com risco de vida como trombose, hemorragia e transformação em Metaplasia Mielóide ou Leucemia Mielóide Aguda, sendo assim é necessário o acompanhamento médico especializado dos pacientes diagnosticados.

Os registros e relatos de casos de doenças raras são importantes porque contribuem para um maior conhecimento da história natural da doença, sendo este fundamental para que o diagnóstico seja estabelecido precocemente e o tratamento adequado instituído, com o objetivo de reduzir-se a morbimortalidade associada a estas doenças.

REFERÊNCIAS

- ASTER, J.C. Doenças de leucócitos, linfonodos, baço e timo In: ROBBINS & COTRAN. **Patologia- Bases Patológicas das Doenças**. 7.ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2005. p.736- 737.
- AXELARD, A.A.; ESKINAZI, D.; AMATO, D. Hypersensitivity of circulating progenitor cells to megakaryocyte growth and development of factor (PEG-rHu MGDF) in essential thrombocythemia. **Blood**, v. 92, supl 1, p. 488, dez.1998.
- BALAN, K.K.; CRITCHLEY, M. Outcome of 259 patients with primary proliferative polycythaemia (PPP) and idiopathic thrombocythaemia (IT) treated in a regional nuclear medicine department with phosphorus-32 a 15 year review. **Br J Radiol**, v. 70, n. 22, p.1169, out. 1997.
- BALEIRAS, C.; SILVA, A.; SERRANO, F. Trombocitêmia Essencial e Gravidez. **Acta Médica Portuguesa**, v.16, n. 2, mar/abr 2003. Disponível em: [http:// www.actamedicaportuguesa.com](http://www.actamedicaportuguesa.com). Acesso em: 15 mar. 2007.
- BARBUI, I. et al. Practice guidelines for the therapy of essential thrombocythemia. A statement from the Italian Society of Hematology, the Italian Society of Experimental Hematology and the Italian Group for Bone Marrow Transplantation. **Haematologica**, v.98, n.15, p. 215-132, mar. 2004.
- BARBUI, I. et al. Secondary leukemia following hydroxyurea in patients with essential thrombocythemia: long-term results of a randomized clinical trial (abstract). **Blood**, v. 92, supl 1, p. 489, dez.1998.
- BAZZAN, M. et al. Thrombosis-free survival and life expectancy in 187 consecutive patients with essential thrombocythemia. **Ann Hematol**, v. 78, n. 32, p. 539, abr.1999.
- BESSES, C. et al. Major vascular complications in essential thrombocythemia: a study of the predictive factors in a series of 148 patients. **Leukemia**, v. 13, n 09, p. 150, mai. 1999.
- BITTENCOURT, R. Trombocitemia Essencial: breve atualização. **Revista Espaço Sigma**, Ano 3, n. 9, p. 25-29. jan/mar. 2006.
- BRIERE, J.; KILAJIAN, J.J. Megakaryocytes and platelets in myeloproliferative disorders. **Baillieres clinical haematology**, v. 10, n. 2, p. 65-88, out.1997.
- BUDDE, U.; VAN GENDEREN, P.J. Acquired von Willebrand disease in patients with high platelet counts. **Semin Thromb Hemost**, v. 23, n. 12, p. 425-231, jun.1997.
- CAMPBELL, P.J. et al. JAK2 V617F mutation identifies a biologically distinct subtype of essential thrombocythaemia which resembles polycythemia vera, **Lancet**, v. 75, n. 23, p. 366, nov. 2005.

- CHAMPION et al. Clonal haemopoiesis in normal elderly women: implications for the myeloproliferative disorders and myelodysplastic syndromes. **British journal of haematology**, v. 97, p. 920-926, mai.1997.
- CINCOTTA, et al. Mnagement of essential thrombocythaemia during pregnancy **Australian and New Zealand journal of obstetrics and gynaecology**, v. 40, p. 33-37, out.2000.
- COHEN-SOLAL, K. et al. High-level expression of Mpl in platelets and megakaryocytes is independent of thrombopoietin. **Blood**, v. 93, p. 2859, dez.1999.
- ANTIPLATELET TRIALISTS' COLLABORATION. Collaborative overview of randomised trials of antiplatelet therapy - I: prevention of death, myocardial infarction, and stroke by prolonged antiplatelet therapy in various categories of patients. **Br Med J**, v. 81, p. 308, mar. 1994.
- CORDIANO, V. Trombocitemia essenziale o trombocitosi emorragica essenziale. **IL Sito Itliano de Ematologia**, 2007. Disponível em: <http://it.geocities.com/ematologia/varie/trombocitemia>. Acesso em: 05 de abril de 2007
- CORTELAZZO, S. et al. Hydroxyurea for patients with essential thrombocythemia and risk of thrombosis. **New England journal of medicine**, v. 332, p. 1132-1136, mai.1995.
- CORTELAZZO, S. et al. Incidence and risk factors for thrombotic complications in a historical cohort of 100 patients with essential thrombocythemia. **J Clin Oncol**, v. 8, p. 556, nov. 1990.
- EL-KASSAR, N. et al. Clonality analysis of hematopoiesis in essential thrombocythemia: advantages of studying T lymphocytes and platelets. **Blood**, v. 89, p. 128, dez. 1997.
- ELLIOTT MA, TEFFERI A. Interferon-alpha therapy in polycythemia vera and essential thrombocythemia. **Semin Thromb Hemost**, v. 23, p. 463, out. 1997.
- ELLIOTT, M.A.; TEFFERI, A. Thrombosis and haemorrhage in polycythemia vera and essential thrombocythemia. **Br J Haematol**, v. 128, p. 275-290, mai.2004.
- ESPANOL, I. et al. Patients with thrombocytosis have normal or slightly elevated thrombopoietin levels. **Haematologica**, v. 84, n. 13, p. 312, nov. 1999.
- ESTEVEES, F. A. et al. Trombocitose Essencial e Infarto Agudo do Miocárdio Tratado com Angioplastia Coronariana de Resgate. **Arquivo Brasileiro de cardiologia**, v.73, n.1, p. 97-102, jul. 1999.
- FALANGA, A. et al. Polymorphonuclear leukocyte activation and hemostasis in patients with essential thrombocythemia and polycythemia vera. **Blood**, v. 96, p. 4261-4266, out. 2000.
- FINAZZI, G.; BARBUI, T. Risk- adapted therapy in essential Trombocythemia and polycythemia vera. **Blood**, v.19, p. 243-252, dez. 2005.

FINAZZI, G.; BUDDE, U.; MICHIELS, J.J. Bleeding time and platelet function in essential thrombocythemia and other myeloproliferative syndromes. **Leukemia and lymphoma**, v. 22, supl. 1, p. 71-78, ago.1996.

FINAZZI, G. et al. Efficacy and safety of long-term use of hydroxyurea in young patients with essential thrombocythemia and a high risk of thrombosis. **Blood**, v. 101, p. 3749, out 2003.

FINAZZI, G. et al. Second malignancies in patients with essential thrombocythemia treated with busulphan and hydroxyurea: long-term followup of a randomized clinical trial. **Br J Haematol**, v. 110, p. 577-583, out. 2000.

FONTELONGA, A.M.D. **Trombocitemia essencial**. Saúde na Internet, set. 2001. Disponível em: <http://www.mni.pt/>. Acesso em: 06 de abril de 2007.

FRUCHTMAN, S.; HOFFMAN, R. Essencial Thrombocythemia. **Basic Principles and Practice**. 4^o ed. Churchill Livingstone, 2005. cap. 71, p. 1277- 1296.

FRUCHTMAN, S.M. et al. Anagrelide: analysis of long term safety and leukemogenic potential in myeloproliferative diseases. **Leukemia Research**, v. 29, p. 481-491, jan. 2005.

GALE, R.E. et al. Acquired skewing of X-chromosome inactivation patterns in myeloid cells of the elderly suggests stochasticclonal loss with age. **British journal of haematology**, v. 98, p. 512-519, jun. 1997.

GILBERT, H.S. Other secondary sequelae of treatments for myeloproliferative disorders. **Semin Oncol**, v. 13, p. 16-21, mai. 2002.

GILLILAND, D.G. et al. Clonality in myeloproliferative disorders: analysis by means of the polymerase chain reaction. **Proc Natl Acad Sci USA**, v. 88, p. 6848, jun. 1991.

GIROLAMI, A. Essencial Thrombocythemia in young adults: major thrombotic complications and complications during pregnancy- a follow up study in 68 patients. **British journal of haematology**, v. 92, p. 31-41, jun. 2002.

GOLDE, D. W.; GULATI, S. C., As doenças mieloproliferativas In: HARRISON. **Medicina Interna**. 13 ed. Rio de Janeiro: McGraw-Hill, 1995. p.1847-1848.

GOTO, T.; MONK, M. Regulation of X-chromosome inactivation in development in mice and humans. **Microbiol Mol Biol Rev**, v. 62, n. 362, p. 1847-1848, nov.1998.

GREEN, A. ET AL. The Medical Research Council PT1 trial in essential thrombocythemia. In: American Society of Hematology Meeting, San Diego CA, 2004

GRUPPO ITALIANO POLICITEMIA VERA. Polycythemia Vera: the natural history of 1213 patients followed over 20 years. **Ann Intern Med**, v. 123, p. 656-664, out. 1995.

GUYTON, A.C. Eritrócitos, Anemia e Policitemia. In: **Tratado de Fisiologia Médica**. 10. ed. Rio de Janeiro: Guanabara-Koogan, 2002, p. 360-368.

HARRISON, C.N. et al. Hydroxyurea compared with anagrelide in high-risk essential thrombocythemia. **N Engl J Med**, v. 353, p. 33-45, mai. 2005.

HARRISON, C.N. et al. A large proportion of patients with a diagnosis of essential thrombocythemia do not have a clonal disorder and may be at lower risk of thrombotic complications. **Blood**, v.93, p. 417-424, dez. 1999.

HIRAYAMA, Y. et al. Concentrations of thrombopoietin in bone marrow in normal subjects and in patients with idiopathic thrombocytopenic purpura, aplastic anemia, and essential thrombocythemia correlate with its mRNA expression of bone marrow stromal cells. **Blood** v. 92, p. 46, dez. 1998.

HUI-CHI, H.S.U. et al. Detection of bcr-abl gene expression at a low level in blood cells of some patients with essential thrombocythemia. **J Lab Clin Med**, v. 143, p. 125-129, mai. 2004.

JANSSEN, J.W. et al. Essential thrombocythemia in two sisters originating from different stem cell levels. **Blood**, v. 93, p. 48, dez. 1999.

JANSSON, S.E et al. Essential Thrombocythemia at causes of diagnostic, evaluation and presence of positive diagnostic finding. **Annals of hematology**, v. 77, n. 2, p. 101-106, set. 1998.

JANTUNEN, R.; JUVONEN, E.; IKKALA, E. The predictive value of vascular risk factors and gender for the development of thrombotic complications in essential thrombocythemia. **Ann Hematol**, v. 80, p. 74-78, out. 2001.

KERBAUY, J. Síndromes Mielodisplásicas. In: PRADO. **Atualização Terapêutica Manual Prático de Diagnóstico e Tratamento**. 22. ed. São Paulo: Artes Médicas, 2005. p. 864-865.

KIMURA, T. et al. A non-peptide compound which can mimic the effect of thrombopoietin via c-Mpl. **FEBS Lett**, v. 26, p. 428-450, out. 1998.

KORNBLIHTT, L. I.; VASSALLU, P. S.; HELLER, P.; MOLINAS, F. C. Diez años de experiencia con anagrelide en el tratamiento de la trombocitemia esencial. **Instituto de Investigaciones Médicas Alfredo Lanari, Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires**, v. 62, n.3, p. 232-326, 2002. Disponível em: <http://www.bireme.br>. Acesso em: 16 mar. 2007.

LANDOLFI, R.; CIPRIANI, M. C.; NOVARESE, L. Thrombosis and bleeding in polycythemia vera and essential thrombocythemia: Pathogenetic mechanisms and prevention. **Best Practice & Research Haematology**, v.19, n. 3, p. 617-633, jun.2006.

LANDOLFI, R. et al. Efficacy and safety of low-dose aspirin in polycythemia vera. **N Engl J Med**, v. 350, p. 114-124, out. 2004.

LANDOLFI, R.; ROCCA, B.; PATRONO, C. Bleeding and thrombosis in myeloproliferative disorders: mechanism and treatment. **Crit Rev Oncol Ematol**, v. 20, p. 203-222, mai.1995.

LEITE, A. B., SILVA, H.F., NOGUEIRA, O. L. Trombocitemia Essencial. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, v. 23, n.1, p. 49-50. jan./abr. 2001.

LENGFELDER E, GRIESSHAMMER M, HEHLMANN R. Interferon alpha in the treatment of essential thrombocythemia. **Leuk Lymphoma**, v. 22 (suppl.1), p.135–142, 1996.

LI J, XIA Y, KUTER DJ. Interaction of thrombopoietin with the platelet c-mpl receptor in plasma: binding, internalization, stability and pharmacokinetics. **Br J Haematol** 1999; p.106:345.

MARCHIOLI R, et al. Vascular and neoplastic risk in a large cohort of patients with polycythemia vera. **J Clin Oncol**. 2005 Feb 14(Epub).

MENKE, DM, et al. Refractory thrombocytopenia: A myelodysplastic syndrome that mimic immune thrombocytopenic-purpura. **Am J Clin Pathol** 1992; p.98:502.

MICHIELS J, et al. Current diagnostic criteria for the chronic myeloproliferative disorders (MPD) essential thrombocythemia (ET), polycythemia vera (PV) and chronic idiopathic myelofibrosis (CIMF). **Pathologie Biologie** .2007; p.55: 92–104

MICHIELS JJ, et al. Erythromelalgia caused by platelet-mediated arteriolar inflammation and thrombosis in thrombocythemia. **Ann Intern Med**. 1985; 102: 466–471.

MOLITERNO AR, SPIVAK JL. Posttranslational processing of the thrombopoietin receptor is impaired in polycythemia vera. **Blood** v.94, p.2555, out 1999.

MURPHY S, et al. Essential thrombocythemia: an interim report from the Polycythemia Vera Study Group. **Semin Hematol** 1986;23:177.

PASSAMONTI F, et al. Life Expectancy and Prognostic Factors for Survival in Patients with Polycythemia Vera and Essential Thrombocythemia. **Am J Med** v. 117, p.754-761, 2004

PINTO, A.C.C. et al. Trombocitemia Essencial. **Hematologia Boletim**, v.10, n.1, p. 23-27, jan/jun. 1999.

PETRIDES E & SIEGEL F. trombotic complications in essential thrombocythemia (TE): Clinical facts and biochemical riddles. **Blood cells, Molecules, & Diseases**, v. 36, p. 379-384, 2006.

PETRIDES, P.E.; SEIDEMANN, B.; WITTMANN-LIEBOLD, B. Thrombotic complications in ET: the role of the analysis of the platelet proteome, In: P.E. Petrides, H. Pahl (Eds.), **Molecular Basis of Chronic Myeloproliferative Disorders**, New York: Springer Publ., 2004, p. 106–116.

PRCHAL JT, GUAN YL. A novel clonality assay based on transcriptional analysis of the active X chromosome. **Stem Cells**; v.11(Suppl 1) p.62. 1993

ROCCA, B, et al., Increased thromboxane biosynthesis in essential thrombocythemia, **Thromb. Haemost**, v. 74 , p.1225–1230, 1995.

RODRÍGUEZ, Z. et al. Trombocitosis en la edad pediátrica. **Revista chilena de Pediatría**, v.71, n.4, p. 307-310, jul. 2000.

ROSSI, C. et al. Acute coronary disease in essential thrombocythemia and polycythemia vera. **Journal of internal medicine**, v. 244, n. 1, p. 49-53, jul. 1998.

RUGGERI M, et al. No treatment for low-risk essential thrombocythemia: results from a prospective study. **Br J Haematol** 1998, cad.103, p.772–777.

RUGGERI M, et al. Factor V Leiden mutation carriership and venous thromboembolism in polycythemia vera and essential thrombocythemia. **Am J Hematol**. 2002; cad. 71, p. 1–6.

SÁNCHEZ, V.M.; JIMÉNEZ, G.; NAVARRO, E.; Trombocitemia Esencial Y Trombosis Venosa Retiniana. **Archivos de la Sociedad Española de Oftalmología**, v. 12, p. 629-632, dez. 2004. Disponível em: <http://www.oftalmo.com>. Acesso em: 16 mar. 2007.

SCHEFFER, M.G. et al. Thrombocythemia and coronary artery disease. **American heart journal**, v. 122, p. 573-576, aug. 1991.

STERKERS Y, et al. Acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndromes following essential thrombocythemia treated with hydroxyurea: high proportion of cases with 17p deletion. **Blood** v 91, p. 616, jan 1998.

STERKERS Y, et al. Acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndromes following essential thrombocythemia treated with hydroxyurea: high proportion of cases with 17p deletion. **Blood** v 91, p.616–622, fev 1998.

STOREN EC, et al. Long-term use of anagrelide in young patients with essential thrombocythemia (abstract). **Blood**, v.94, Suppl. 1, p.701 set 1999.

STOREN EC, TEFFERI A. Long-term use of anagrelide in young patients with essential thrombocythemia. **Blood**; v. 97, p. 863–866, jan 2001.

SHIBATA K, et al. Essential thrombocythemia terminating in acute leukemia with minimal myeloid differentiation – a brief review of recent literature. **Acta Haematol**, v. 91, p.84–88, 1994.

TABAK, D. Trombocitemia essencial In: ZAGO, M.A.; FALCÃO, R.P.; PASQUINI, R. **Hematologia Fundamentos e Prática**. São Paulo: Atheneu, 2001. p. 557-565.

TAF EG, BABCOCK RB, SCHARFMANW., TARTAGLIA AP. Platelet pheresis in the management of thrombocytosis. **Blood**, v.68, p. 907-915, 1997

TEFFERI, A. Distúrbios mieloproliferativos crônicos: trombocitopenia essencial e mielofibrose com metaplasia mielóide In: CECIL. **Tratado de Medicina Interna**. 12.ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2005. p. 1272-1275.

TEFFERI A. & HOAGLAND HC. Issues the diagnosis and management of primary thrombocythemia. **Mayo Clin Proc**, p. 907-915, 1994.

TEFFERI A. & MURPHYS. Current opinion in essencial thrombocythemia: pathogenesis, diagnosis, and management. **Blood**, p.121-131, 2001.

TEFFERI A, et al. A long-term retrospective study of young women with essential thrombocythemia. **Mayo Clin Proc**, v.7, p. 22–28. 2001

TEFFEI, A. Recent progress in the pathogenesis and management of essential thrombocythemia. **Leukemia Research**, v. 25, p. 367-377, 2001.

TEFFERI A. V617F “JACKs” up myeloproliferativa signal. **Blood**, p. 3335-3336, 2005

THIELE, J.J.; KVASNICKA, H. Chronic myeloproliferative disorders: a pathologist's view, In: P.E. Petrides, H. Pahl (Eds.), **Molecular Basis of Chronic Myeloproliferative Disorders**, New York: Springer Publ., 2004, p. 15–27.

VAN DER LELIE, J.; VON DEM BORNE, A.K. Platelet volume analysis for differential diagnosis of thrombocytosis, **J. Clin. Pathol**. 1986,cad 39, p. 129–133.

VAN GENDEREN PJ, et al. The reduction of large vonWillebrand multimers in plasma in essential thrombocythemia is related to the platelet count. **Br JHaematol** 1996;cad 93, p.962–5.

VAN GENDEREN PJ & MICHIELS JJ. Erythromelalgic, thrombotic and haemorrhagic manifestations of thrombocythaemia. **Presse Med.**; v. 23: p.73–77, 1994

VAN GENDEREN, P.J. et al. Decreased half-life time of plasma von Willebrand factor collagen binding activity in essential thrombocythemia: normalization after cytorreduction of the increased platelet count. **British journal of haematology**, v. 99, n. 4, p. 832-836, dec. 1999.

VAN GENDEREN PJ, MICHIELS JJ. Erythromelalgic, thrombotic and hemorrhagic manifestations of thrombocythaemia. **Presse Med**; n 7, p.23:73, dez1994.

VAN GENDEREN PJ, et al. Prevention and treatment of thrombotic complications in essential thrombocythemia: efficacy and safety of aspirin. **Br J Haematol**. 1997; cad 97: p.179–184.

VAN GENDEREN PJ, et al. Decreased half-life time of plasma von Willebrand factor collagen binding activity in essential thrombocythaemia: normalization after cytoreduction of the increased platelet count. **Br J Haematol**. 1997; cad. 99: p. 832–836.

VERRASTRO, T. Doenças Mieloproliferativas da Linhagem Mielóide. In: **Hematologia e Hemoterapia- Fundamentos de Morfologia, Fisiologia, Patologia e Clínica**. São Paulo: Atheneu, 1998. p. 130-133.

VERRASTRO, T. Doenças Mieloproliferativas da Linhagem Mielóide. In: LORENZI, T.F. **Manual de Hematologia. Propedêutica e Clínica**. Rio de Janeiro: Médica e Científica, 1999, p. 381-383.

YAN L, et al. Clonality assays and megakaryocyte culture techniques in essential thrombocythemia. **Leuk Lymphoma**; v. 22, Suppl 1, p.31, 1996.

YOON SY, LI CY, TEFFERI A. Megakaryocyte c-Mpl expression in chronic myeloproliferative disorders and the myelodysplastic syndrome: immunoperoxidase staining patterns and clinical correlates. **Eur J Haematol** 2000; cad. 45:p.1700.

ZAMORA, Plana Lurdes. **Caracterizació Biològica de la Trombocitemia essencial e la Policitemia Vera**. Barcelona, 2005.138f. Tese (Doutorado em Ciències Biològiques) - Facultat de Ciències, Univresatat Autònoma de Barcelona, 2005.