
MIEOFIBROSE PRIMÁRIA PRÉ-FIBRÓTICA E TROMBOCITEMIA ESSENCIAL

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE HEMATOLOGIA, HEMOTERAPIA E TERAPIA CELULAR – ABHH

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

Elaboração: 10 de maio de 2018.

AS NEOPLASIAS MIELOPROLIFERATIVAS (NMPs) SÃO DOENÇAS CARACTERIZADAS POR VARIÁVEIS GRAUS DE HIPERCELULARIDADE DA MEDULA ÓSSEA, O QUE PODE LEVAR À LEUCOCITOSE, ERITROCITOSE OU TROMBOCITOSE NO SANGUE PERIFÉRICO,. O OBJETIVO DESTA DIRETRIZ É FORNECER INFORMAÇÕES QUE POSSIBILITEM DIFERENCIAR A MIELOFIBROSE PRIMÁRIA PRÉ-FIBRÓTICA DA TROMBOCITEMIA ESSENCIAL. FOI REALIZADA A PARTIR DA REVISÃO SISTEMÁTICA DA LITERATURA, ATRAVÉS DO PICO, ONDE P ABORDA PACIENTES COM MIELOFIBROSE PRIMÁRIA PRÉ-FIBRÓTICA, I DE INDICADOR BIOPSIA DE MEDULA ÓSSEA, C COMPARATIVO COM TROMBOCITEMIA ESSENCIAL E TENDO COMO O DESFECHO DE DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL. FEITA SEM RESTRIÇÃO DE PERÍODO, NA BASE DE DADOS MEDLINE, RECUPERANDO 1073 TRABALHOS, SENDO QUE DESTES 06 FORAM SELECIONADOS PARA RESPONDER À DÚVIDA CLÍNICA. OS DETALHES DA METODOLOGIA E DOS RESULTADOS DESSA DIRETRIZ ESTÃO EXPOSTOS NO ANEXO I.

INTRODUÇÃO

O diagnóstico das NMPs foi tradicionalmente baseado na avaliação histopatológica da medula óssea associada às características clínicas e laboratoriais. A classificação da **Organização Mundial de Saúde - OMS** define policitemia vera, trombocitemia essencial e mielofibrose primária como entidades distintas com base na morfologia da medula óssea, genótipo, dados clínicos e fenotípicos, sendo, no entanto, reconhecido que estas doenças podem mimetizar uma a outra fenotipicamente, apresentando ainda tendência a evolução ao longo do tempo. Desta maneira, pacientes que expõem características clínicas que conduzem ao diagnóstico de trombocitemia essencial, podem, na verdade, apresentar diagnóstico de mielofibrose primária na fase pré-fibrótica^{1,2}.

RESULTADOS

COMO DIFERENCIAMOS A MIELOFIBROSE PRIMÁRIA PRÉ-FIBRÓTICA DA TROMBOCITEMIA ESSENCIAL?

A publicação da revisão das Neoplasias Mieloproliferativas (NMP), realizada pela Organização Mundial da Saúde (OMS) em 2016, incorporou características moleculares relacionadas a marcadores diagnósticos e prognósticos. O conhecimento dessas características, além de auxiliar a desvendar a biologia destas doenças, acrescentou informações que permitem diferenciar melhor os subgrupos das NMP. Estudos clínico-patológicos já validaram essa abordagem integrada, que inclui achados do hemograma, morfológicos, citogenéticos e moleculares. A padronização dos critérios morfológicos das NMPs é importante para melhorar a reprodutibilidade do diagnóstico entre os diferentes patologistas³(D).

Entre as modificações mais relevantes desta revisão de 2016, está a necessidade em diferenciar entre a verdadeira Trombocitemia Essencial (TE) e a Mielofibrose (MF) pré-fibrótica. Além de diferenças morfológicas na medula óssea, o prognóstico destas doenças é muito distinto³(D).

O curso clínico da MF pré-fibrótica, quando comparado à TE, apresenta maior risco de morte, de transformação para leucemia aguda, e de progressão para estágios avançados de MF, tornando assim essencial o reconhecimento precoce desta patologia⁴⁻⁶(B).

Um estudo multicêntrico, com participação de sete centros internacionais, desenvolveu e testou um banco de dados clínico-patológico de pacientes previamente diagnosticados com TE (N = 1104). Os critérios de elegibilidade do estudo incluíam a disponibilidade de amostras de MO sem tratamento, obtidas dentro de um ano após o diagnóstico. Todas as medulas ósseas foram subsequentemente submetidas a uma reavaliação central. O diagnóstico foi confirmado como TE em 891 pacientes (81%) e foi revisado para PMF precoce / pré-fibrótico em 180 (16%); 33 pacientes não foram avaliados. No PMF precoce / pré-fibrótico comparado ao TE, as taxas de sobrevida em 10 anos (76% e 89%, respectivamente) e de 15 anos (59% e 80%, respectivamente), taxas de transformação leucêmica em 10 anos (5,8% e 0,7%, respectivamente) e 15 anos (11,7% e 2,1%, respectivamente), e taxas de progressão para mielofibrose manifesta aos 10 anos (12,3% e 0,8%, respectivamente) e 15 anos (16,9% e 9,3%) foram significativamente piores. As respectivas taxas de incidência de morte, leucemia e mielofibrose manifesta por 100 pacientes-ano para PMF precoce / pré-fibrótico comparadas com ET foram de 2,7% e 1,3% (risco relativo [RR], 2,1; P <0,001), 0,6% e 0,1% (RR, 5,2; P = 0,001), e 1% e 0,5% (RR, 2,0; P = 0,04). Outros fatores de risco para menor sobrevida, independentes dos achados morfológicos da biópsia de medula óssea, foram a idade avançada (mais de 60 anos), presença de leucocitose (leucócitos > 11.000 X 10⁹), anemia (hemoglobina < 12g/dL) e história de trombose prévia⁵(B).

Nas tabelas 1 e 2 estão os novos critérios diagnósticos de TE e MF pré-fibrótica publicados na revisão da OMS 2016³(D).

Tabela 1. Critérios para diagnóstico de TE

O diagnóstico de TE requer a presença dos 4 critérios maiores ou dos 3 primeiros maiores e 1 critério menor abaixo citados

Critérios Maiores

1. Contagem de plaquetas $\geq 450 \times 10^9/L$
 2. BMO com hiperplasia megacariocítica (aumento no número de megacariócitos grandes, maduros, com núcleo hiperlobulado). Sem aumento significativo da granulopoiese e nem de elementos imaturos da série mielóide. Ausência de hiperplasia eritróide. Raramente pode ocorrer o discreto aumento das fibras de reticulina (grau 1).
 3. Sem critérios, conforme a OMS, de LMC BCR-ABL¹, PV, MFP, mielodisplasia ou outra NMP
 4. Presença da mutação em *JAK2*, *Cal-R* ou *MPL*
-

Critérios Menores

Presença de um marcador clonal ou ausência de evidência de trombocitose reacional

BMO: biópsia de medula óssea; **LMC BCR-ABL¹:** leucemia mielóide crônica; **PV:** policitemia vera; **MFP:** mielofibrose primária.

Adaptado da OMS 2016³(D).

Tabela 2. Critérios diagnósticos para MF pré-fibrótica

O diagnóstico de Mielofibrose pré-fibrótica requer a presença de todos os 3 critérios maiores e pelo menos 1 critério menor abaixo citados

Critérios Maiores

1. Hiperplasia megacariocítica com atipia de megacariócitos, sem fibrose reticulínica > grau 1, acompanhada de hiper celularidade (ajustada a idade), proliferação granulocítica e geralmente redução da eritropoese.
2. Sem critérios conforme a OMS de LMC BCR-ABL¹, PV, MFP, mielodisplasia ou outra NMP
3. Presença da mutação em *JAK2*, *Cal-R* ou *MPL* ou, na ausência destas mutações, presença de outro marcador clonal*, ou ausência de fibrose reticulínica menor reacional[#]

* ASXL1, EZH2, TET2, IDH1/IDH2, SRSF2, SF3B1

[#] MF grau 1 decorrente de infecção, doença inflamatória crônica, doença auto-imune, leucemia de células cabeludas ou outra linfoproliferação, neoplasia maligna metastática ou outras mielopatias crônicas.

Critérios Menores

1. Anemia não atribuível a comorbidade concomitante
 2. Leucocitose $\geq 11 \times 10^9/L$
 3. Esplenomegalia palpável
 4. LDH elevado
-

LMC BCR-ABL¹: leucemia mielóide crônica; **PV**: policitemia vera; **MFP**: mielofibrose primária.

Adaptado da OMS 2016³(D).

RECOMENDAÇÃO:

Não há um único teste específico que seja suficiente para o estabelecimento definitivo do diagnóstico de uma determinada neoplasia mieloproliferativa ou mesmo que faça distinção das NMPs de outras doenças hematológicas que as mimetizam. A diferenciação entre as patologias deve ser feita pela combinação de achados clínicos, laboratoriais e análise dos achados da biópsia de medula óssea.

Dados clínicos referentes ao seguimento e análise de sobrevivência, achados moleculares e os aspectos morfológicos identificados a partir de biópsia de medula óssea estão alinhados à suposição de que os critérios utilizados pela revisão da OMS 2016 são capazes de diferenciar entre a TE verdadeira e estágios iniciais de mielofibrose primária.

Essa distinção é de extrema importância dado a gravidade da evolução clínica e pior prognóstico da MF pré fibrótica quando comparada a TE.

REFERÊNCIAS

1. Vardiman JW, Thiele J, Arber DA, Brunning RD, Borowitz MJ, Porwit A, Harris NL, Le Beau MM, Hellström-Lindberg E, Tefferi A, Bloomfield CD. The 2008 revision of the World Health Organization (WHO) classification of myeloid neoplasms and acute leukemia: rationale and important changes. *Blood*. 2009;114(5):937-51. PubMed PMID: 19357394.
2. Carobbio A, Finazzi G, Thiele J, Kvasnicka HM, Passamonti F, Rumi E, Ruggeri M, Rodeghiero F, Luigia Randi M, Bertozzi I, Vannucchi AM, Antonioli E, Gisslinger H, Buxhofer-Ausch V, Gangat N, Rambaldi A, Tefferi A, Barbui T. Blood tests may predict early primary myelofibrosis in patients presenting with essential thrombocythemia. *Am J Hematol*. 2012;87(2):203-4. PubMed PMID: 22237692.
3. Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, Thiele J, Borowitz MJ, Le Beau MM, Bloomfield C, Cazzola M, Vardiman JW. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood*. 2016 May 19;127(20):2391-405. doi: 10.1182/blood-2016-03-643544. Epub 2016 Apr 11.
4. Thiele J, Kvasnicka HM, Müllauer L, Buxhofer-Ausch V, Gisslinger B, Gisslinger H. Essential thrombocythemia versus early primary myelofibrosis: a multicenter study to validate the WHO classification. *Blood*. 2011;117(21):5710-5718.
5. Barbui T, Thiele J, Passamonti F, et al. Survival and disease progression in essential thrombocythemia are significantly influenced by accurate morphologic diagnosis: an international study. *J Clin Oncol*. 2011;29(23):3179-3184.
6. Gisslinger H, Jeryczynski G, Gisslinger B, et al. Clinical impact of bone marrow morphology for the diagnosis of essential thrombocythemia: comparison between the BCSH and the WHO criteria. *Leukemia*. 2016 May;30(5):1126-32. doi: 10.1038/leu.2015.360. Epub 2015 Dec 29.
7. Levels of Evidence and Grades of Recommendations - Oxford Centre for Evidence Based Medicine. Disponível em URL: http://cebm.jr2.ox.ac.uk/docs/old_levels.htm
8. Jadad AR, Moore RA, Carroll D, Jenkinson C, Reynolds DJ, Gavaghan DJ, et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control Clin Trials* 1996; 17:1-12.
9. Wells G, Shea B, O'Connell D, Robertson J, Peterson J, Welch V, et al. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses. Disponível em: http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp
10. Goldet G, Howick J. Understanding GRADE: an introduction. *J Evid Based Med* 2013; 6:50-4.

ANEXO I

1. Dúvida Clínica

Como diferenciamos a mielofibrose primária pré-fibrótica da trombocitemia essencial?

2. Critérios de elegibilidade

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

Sem limite de período consultado.

Estudos nas línguas portuguesa, inglesa, espanhola.

Revisões narrativas, relatos de casos, séries de casos, trabalhos com apresentação de resultados preliminares foram, a princípio, excluídos da seleção. Revisões sistemáticas e meta-análises foram utilizadas com o princípio de recuperação de referências que porventura haviam sido perdidas em primeiro momento a partir da estratégia de busca inicial. Foram incluídos ensaios clínicos controlados randomizados (ECRs) e/ou estudos comparativos observacionais.

3. Busca de Artigos

3.1. Bases de Dados

A base de informação científica consultada foi Medline (via PubMed) e busca manual.

3.2. Identificação de descritores

P	Mielofibrose primária pré-fibrótica
I	Biopsia de medula óssea
C	Trombocitemia essencial
O	Diagnóstico diferencial

3.3. Estratégia de Pesquisa

#1 - (myelofibrosis OR aleukemic megakaryocytic myelosis OR myeloid metaplasia OR osteomyelofibrosis OR myelosclerosis)

#2 - (bone marrow OR biopsy OR pathology OR anatomopathology OR histologic OR histology OR cytology OR fibrosis OR mutations)

#3 - (essential thrombocythemia OR essential thrombocythaemia)

Medline – (myelofibrosis OR aleukemic megakaryocytic myelosis OR myeloid metaplasia OR osteomyelofibrosis OR myelosclerosis) AND (bone marrow OR biopsy OR pathology OR anatomopathology OR histologic OR histology OR cytology OR fibrosis OR mutations) AND (essential thrombocythemia OR essential thrombocythaemia).

Busca manual – Referência das referências, revisões e guidelines.

4. Avaliação Crítica

4.1. Relevância – importância clínica

Essas diretrizes foram preparadas por meio de uma pergunta clinicamente relevante a fim de reunir informações em medicina para padronizar a conduta, a fim de ajudar na tomada de decisões durante o diagnóstico.

4.2. Confiabilidade – Validade interna

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

4.3. Aplicação dos resultados – Validade externa

O nível de Evidência Científica foi classificado por tipo de estudo segundo Oxford⁷ (tabela 03).

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

Tabela 03: Grau de recomendação e força de evidência

A evidência selecionada foi definida como ensaio clínico controlado randomizado (ECR), era submetida a um Check-list apropriado de avaliação crítica (Tabela 04). A avaliação crítica do ECR permite classificá-lo segundo o escore JADAD⁸, considerando os ensaios JADAD < três (3) como inconsistentes (grau B), e aqueles com escore ≥ três (3), consistentes (grau A).

Quando a evidência selecionada foi definida como estudo comparativo (coortes observacionais ou ensaio clínico não randômico), esta era submetida a um Check-list apropriado de avaliação crítica (Tabela 05), permitindo a classificação do estudo, segundo o escore NEW CASTLE OTAWA SCALE⁹, considerando os estudos coortes consistentes com escore ≥ 6 e inconsistentes < 6.

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

Tabela 04 - Roteiro de avaliação crítica de ensaios clínicos controlados randomizados

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

Tabela 05 - Roteiro de avaliação crítica de estudos coortes

5. Método de Extração e Análise dos resultados

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

Os resultados serão expostos preferencialmente em dados absolutos, risco absoluto, número necessário para tratar (NNT), ou número para produzir dano (NNH), e eventualmente em média e desvio padrão (tabela 06).

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

Tabela 06 - Planilha utilizada para descrição e exposição dos resultados de cada estudo

6. Resultados

Trabalhos recuperados (04/2018)

BASE DE INFORMAÇÃO	NÚMERO DE TRABALHOS
Primária	
PubMed-Medline	1073

Tabela 07 – Número de trabalhos recuperados com as estratégias de busca utilizadas para cada base de informação científica

7. Aplicação da evidencia – Recomendação

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

A evidência disponível seguirá alguns princípios de exposição:

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

A síntese global será elaborada considerando a evidência descrita e terá a sua força estimada (Oxford⁷/GRADE¹⁰) em 1b e 1c (graus A) ou forte e em 2a, 2b e 2c (graus B) ou moderada ou fraca ou muito fraca.

8. Conflito de interesse

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

9. Declaração final

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



APOIO AMB E SOCIEDADES DE ESPECIALIDADES