

# BMJ Best Practice

## Mielofibrose

A informação clínica correta e disponível exatamente onde é necessária



# Tabela de Conteúdos

<b>Resumo</b>	<b>3</b>
<b>Fundamentos</b>	<b>4</b>
Definição	4
Epidemiologia	4
Etiologia	4
Fisiopatologia	5
Classificação	6
<b>Prevenção</b>	<b>7</b>
<b>Diagnóstico</b>	<b>8</b>
Caso clínico	8
Abordagem passo a passo do diagnóstico	9
Fatores de risco	11
Anamnese e exame físico	11
Exames diagnóstico	13
Diagnóstico diferencial	15
Critérios de diagnóstico	18
<b>Tratamento</b>	<b>21</b>
Abordagem passo a passo do tratamento	21
Visão geral do tratamento	24
Opções de tratamento	25
Novidades	33
<b>Acompanhamento</b>	<b>34</b>
Recomendações	34
Complicações	34
Prognóstico	36
<b>Diretrizes</b>	<b>38</b>
Diretrizes de diagnóstico	38
Diretrizes de tratamento	38
<b>Referências</b>	<b>39</b>
<b>Imagens</b>	<b>44</b>
<b>Aviso legal</b>	<b>48</b>

## Resumo

- ◇ A mielofibrose é um processo reativo e reversível comum a muitos distúrbios de medula óssea malignos e benignos.
- ◇ A mielofibrose primária (MFP) é uma doença mieloproliferativa progressiva crônica, com sobrevida média (cerca de 5.5 anos) muito menor do que a de outras doenças mieloproliferativas. No entanto, a sobrevida na MFP pode ser heterogênea, variando de <1 ano a >30 anos.
- ◇ Leucoeritroblastose e esplenomegalia são as características clínicas da MFP.
- ◇ Geralmente, a morte ocorre em razão de falência medular (hemorragia, anemia ou infecção), transformação em leucemia aguda, hipertensão portal ou pulmonar, insuficiência cardíaca, caquexia ou metaplasia mieloide com falência de órgãos.
- ◇ Os pacientes assintomáticos e de baixo risco sem hiperuricemia ou uma causa terapêutica para anemia não requerem terapia.
- ◇ O transplante de células-tronco hematopoéticas é a única opção de tratamento com potencial de cura.

## Definição

A mielofibrose é um processo reativo e reversível comum a muitos distúrbios de medula óssea malignos e benignos. Caracteriza-se pela produção anormal de eritrócitos, leucócitos e plaquetas, associada a fibrose medular (cicatrização) e hematopoese extramedular.[1] Pode apresentar-se "de novo" como mielofibrose primária (MFP), uma doença mieloproliferativa progressiva crônica com origem em uma célula progenitora hematopoética multipotente. A etiologia da MFP é desconhecida, não tendo ainda sido identificado nenhum marcador clonal específico. Leucoeritroblastose e esplenomegalia são as características clínicas da MFP. Quando a fibrose na medula óssea é decorrente de um diagnóstico conhecido, como leucemia, hipoparatiroidismo ou medicamentos, ela é chamada de mielofibrose secundária ou reativa.

## Epidemiologia

Nos EUA, a incidência anual de mielofibrose primária (MFP) varia de 0.4 a 1.4 pessoa por 100,000 habitantes.[3] [4] [5] Na Europa, a incidência anual de MFP varia de 0.1 a 1 pessoa por 100,000 habitantes.[6] Segundo relatos, a prevalência da doença é de 4 a 6 por 100,000 pessoas.[4] A MFP parece ser mais comum em pessoas brancas, havendo preponderância masculina entre adultos.[7] A idade mediana no momento do diagnóstico é de 65 anos.[7] Cerca de 20% dos pacientes afetados têm <55 anos.[8] Em crianças mais novas, as meninas são afetadas duas vezes mais frequentemente que os meninos.

## Etiologia

A etiologia da mielofibrose primária (MFP) é desconhecida. Uma análise da expressão da isoenzima glicose-6-fosfato desidrogenase, dos padrões de inativação dos genes ligados ao cromossomo X nas mulheres pesquisadas, e de uma mutação de N-ras estabeleceu que a MFP é um distúrbio clonal com origem em uma célula progenitora hematopoética multipotente.

Anormalidades cromossômicas que envolvem os cromossomos 13 (del.13q), 20 (del.20q), +8 (trissomia 8), 1, 5 (-5/del5q), 7 (-7/del7q), +9 (trissomia 9), 12 (del12p) e 17 são encontradas em cerca de 40% dos pacientes. Apenas +9, del.13q, del.20q e citogenética normal têm o prognóstico mais favorável; mutações isoladas +8, 5, 7, 12, 17 e mutações complexas têm um prognóstico distintamente mais desfavorável.[9]

Uma mutação no gene para a tirosina quinase JAK2, localizada em 9P, foi identificada em cerca de 58% dos pacientes com MFP.[10] [11] Cerca de 25% dos pacientes apresentaram mutações no gene calreticulina (CALR) no cromossomo 19, que codifica uma proteína multifuncional envolvida no dobramento de proteínas e homeostase do cálcio.[11] As mutações CALR, sejam elas inserções ou deleções, ocorrem no exon 9 e causam uma fase de leitura de par de base única. Até hoje, mais de 50 mutações foram descobertas. Elas são classificadas como tipo 1, do qual uma deleção 52bp é a mais comum, ou tipo 2, do qual uma inserção 5bp é a mais comum. As mutações do tipo 1 são mais comuns que as do tipo 2 na mielofibrose primária e podem apresentar um melhor prognóstico. Acredita-se que a CALR atue como uma chaperona para o receptor de trombopoetina, MPL, causando sua ativação. Mutações no gene MPL, localizado em 1p, mais frequentemente W515K/L, foram identificadas em cerca de 8% dos pacientes com MFP.[10] [11] Cerca de 10% dos pacientes com MFP são negativos para as mutações JAK2, CALR e MPL (ou seja, triplamente negativos).[12] JAK2 V617F está presente em cerca de 95% dos pacientes com policitemia vera e em 50% dos pacientes com trombocitose essencial. Mutações de CALR e MPL são raras em paciente com policitemia vera, mas estão presentes em cerca de 25% e 4% dos pacientes com trombocitose essencial,

respectivamente.[13] Pacientes com MFP e mutações em MPL têm níveis mais baixos de hemoglobina, contagens plaquetárias mais altas e celularidade medular reduzida, comparados a seus equivalentes positivos para JAK2 V617F.[13] No entanto, a sobrevida não difere muito entre aqueles com mutações de MPL e aqueles com mutações de JAK2. Outras mutações genéticas encontradas em pacientes com MFP incluem ASXL1, TET2 e EZH2.[14]

A MFP foi observada a uma taxa 15 a 20 vezes a taxa de incidência esperada nos sobreviventes de Hiroshima (em média, 6 anos após o incidente), o que levanta a possibilidade de radiação como fator etiológico.[15] O benzeno e vários outros solventes aromáticos têm sido associados a neoplasias malignas hematológicas, inclusive a MFP.[16] Entretanto, na maioria dos pacientes com MFP, nenhum fator de risco comum específico é identificado.

## Fisiopatologia

Os fibroblastos medulares na mielofibrose primária (MFP), ao contrário das células-tronco hematopoéticas, são policlonais, sugerindo que a fibrose medular seja um processo reativo iniciado pela expansão do clone neoplásico.

Reconhece-se que há uma fase pré-fibrótica da MFP, geralmente manifestando-se com trombocitose isolada, mas não se pode distingui-la clínica nem morfológicamente da trombocitose essencial.[17]

Com a mielofibrose, há uma condensação das fibras reticulínicas intersticiais que resultam na formação de feixes grossos, contínuos e ondulados com um aumento nas células reticulares ou fibroblásticas. O colágeno da membrana basal sinusoidal se torna contínuo, causando dilatação e obliteração sinusoidais com uma neovascularização capilar associada.

Hiperplasia megacariocítica, displasia e agrupamentos são aspectos característicos da MFP. Essas células produzem citocinas, como o fator de crescimento derivado de plaquetas e os fatores de transformação de crescimento (TGF beta), que promovem a proliferação de fibroblastos e inibem a collagenase. Esses achados sugerem que uma liberação inapropriada dessas citocinas fibrogênicas por megacariócitos disfuncionais seja o estímulo para a mielofibrose.[18] Os níveis circulantes de TGF beta também são aumentados na MFP. O TGF beta promove a síntese da osteoprotegerina, o que prejudica a proliferação de osteoclastos e promove osteosclerose.

Angiogênese medular elevada por aumento na produção do fator de crescimento endotelial vascular, dilatação sinusoidal medular e hematopoese intravascular com aumento das células circulantes CD34+ são observadas frequentemente na MFP. A angiogênese aumentada parece ser uma característica inicial da doença e se correlaciona melhor com a celularidade medular aumentada que com a fibrose medular.[17]

As causas de anemia na MFP incluem eritropoese inefetiva, hipoplasia eritroide e redução da sobrevida de eritrócitos por esplenomegalia. Cerca de 15% dos pacientes também têm um episódio hemolítico durante a evolução da enfermidade. Também pode ocorrer anemia como resultado de deficiência de folato (devido ao aumento do consumo). Geralmente, o nível de lactato desidrogenase é ligeiramente elevado e se correlaciona melhor com a contagem de leucócitos e com o nível de hemólise.

[Fig-2]

[Fig-3]

## Classificação

### **The 2016 revision to the World Health Organization (WHO) classification of myeloid neoplasms and acute leukemia**<sup>[2]</sup>

Na classificação revisada em 2016 pela OMS, a mielofibrose primária (MFP) foi dividida em duas subclassificações: MFP pré-fibrótica/de estágio inicial e MFP fibrótica em estágio manifesto, que se enquadram na classificação principal de neoplasias mieloproliferativas.



## Caso clínico

### Caso clínico #1

Um homem de 67 anos de idade, com uma longa história de tabagismo (>100 maços-ano), doença arterial coronariana, insuficiência renal crônica, hipertensão e doença pulmonar obstrutiva crônica apresenta-se para a consulta rotineira de acompanhamento na qual se constata que ele tem um hematócrito de 19%. No ano anterior, ele apresentou hematócrito de 36%. Ele relata fadiga, sudorese noturna, perda de peso de 4.5 kg (10 lb), desconforto abdominal e dispneia progressiva ao esforço. Ele nega febre, dor torácica ou hemorragia digestiva alta ou baixa. No exame físico, ele está caquético, mas não apresenta sofrimento agudo. Suas conjuntivas estão pálidas. Ele tem perda auditiva leve a moderada. Não há linfadenopatia. O exame físico do tórax revela bulhas cardíacas distantes com sibilos expiratórios bilaterais. O exame cardíaco não revela sopros. O exame físico do abdome revela um baço moderadamente aumentado sem hepatomegalia. Não há edema periférico nem baqueteamento digital. Os resultados laboratoriais revelam uma contagem leucocitária de  $6.2 \times 10^9/L$  (6200/microlitro) com uma contagem absoluta de neutrófilos de  $2.2 \times 10^9/L$  (2200/microlitro), uma contagem absoluta de linfócitos de  $2.4 \times 10^9/L$  (2400/microlitro), e uma contagem de monócitos de  $0.36 \times 10^9/L$  (360 monócitos/microlitro); hemoglobina (Hb) de 60 g/L (6 g/dL) com volume corpuscular médio de 86; contagem plaquetária de  $96 \times 10^9/L$  ( $96 \times 10^3$ /microlitro) e contagem de reticulócitos de 0.6%, com contagem absoluta de reticulócitos de  $14.1 \times 10^9/L$  ( $14.1 \times 10^3$ /microlitro). O esfregaço de sangue periférico mostra eritrócitos ocasionais em forma de lágrima, e eritroblastos e mielócitos. A lactato desidrogenase é de 245 U/L. O perfil de ferro, B12 sérica e níveis de folato dos eritrócitos, bem como uma eletroforese de proteínas séricas e urinárias, estão dentro dos limites normais. Tomografias computadorizadas (TCs) do tórax, do abdome e da pelve revelam linfadenopatia mediastinal e esplenomegalia moderadas. A endoscopia digestiva alta e a colonoscopia estão normais. Um aspirado de medula óssea é uma "medula seca". A biópsia da medula óssea revela uma medula inteiramente fibrótica com poucos e dispersos plasmócitos, linfócitos e células mieloides em maturação. Os megacariócitos estão dispersos e, às vezes, agrupados e atípicos com grandes núcleos hipercromáticos. A coloração de hemoglobina revela alguns precursores de eritrócitos. A coloração de CD34 não revela aumento de blastos. O teste de mutação é positivo para MPL, mas negativo para JAK2 V617F e calreticulina.

[Fig-1]

### Caso clínico #2

Uma mulher de 72 anos de idade com história médica pregressa de depressão, hiperlipidemia e carcinoma basocelular da pele, recebendo baixas doses de inibidor seletivo de recaptção de serotonina e de estatina, apresenta trombocitemia. O hemograma completo mostra contagem plaquetária de  $650 \times 10^9/L$  ( $650 \times 10^3$ /microlitro); contagem de leucócitos de  $13.2 \times 10^9/L$  (13200/microlitro) com contagem absoluta de neutrófilos de  $7.7 \times 10^9/L$  (7700/microlitro), contagem absoluta de linfócitos de  $4.6 \times 10^9/L$  (4600/microlitro) e contagem de monócitos de  $0.9 \times 10^9/L$  (900/microlitro); e hemoglobina de 152 g/L (15.2 g/dL). O exame de ressonância nuclear magnética mostra o tamanho do baço em 11 cm. O volume de sangue total e a massa de eritrócitos estão normais. A biópsia da medula óssea revela um aumento no número de megacariócitos e um aumento moderado de fibras reticulínicas. A coloração de ferro está normal e a análise cromossômica não mostra anormalidades. O cromossomo Filadélfia é negativo. O teste de mutação é positivo para JAK2 V617F, mas negativo para calreticulina e MPL.



## Abordagem passo a passo do diagnóstico

O diagnóstico de mielofibrose primária (MFP) é feito por exclusão devido à falta de um marcador diagnóstico específico. É essencial descartar as outras doenças reativas ou neoplásicas que causam mielofibrose secundária. A abordagem diagnóstica começa com uma história cuidadosa (por exemplo, presença de fadiga e outros sintomas constitucionais) e exame físico (por exemplo, presença de esplenomegalia e outras manifestações de hematopoese extramedular, como dispneia progressiva). Um hemograma completo com diferencial é o primeiro exame a ser solicitado, juntamente com esfregaço de sangue periférico; inicialmente, a aspiração da medula óssea e biópsias também são necessárias para diagnosticar a MFP. Em seguida, realiza-se uma avaliação citogenética adicional, associada a exames de imagens para detectar hematopoese extramedular.<sup>[22]</sup>

### Achados clínicos

- Na fase de diagnóstico, perda de peso, sudorese noturna, febre baixa, caquexia, fadiga e prurido são manifestações comuns. Esses sintomas são o resultado de um estado hipercatabólico na MFP.
- A esplenomegalia é a principal característica da MFP e está presente em praticamente todos os pacientes com MFP. A esplenomegalia pode resultar em saciedade precoce, desconforto abdominal generalizado e desconforto no quadrante superior esquerdo. Em pacientes que apresentam dor intensa no quadrante superior esquerdo ou no ombro esquerdo, devem-se considerar infartos esplênicos, periesplenite ou hematoma subcapsular.
- A hepatomegalia está presente inicialmente em cerca de 50% dos pacientes e, geralmente, é proporcional ao grau de esplenomegalia.
- Os pacientes podem apresentar hemorragia do trato gastrointestinal, petéquias cutâneas, hemoptise e hematúria como resultado de disfunção plaquetária, deficiência adquirida do fator V, trombocitopenia ou coagulação intravascular disseminada. Outras consequências da hematopoese extramedular incluem compressão da medula espinhal, convulsões focais, sintomas relacionados à pressão intracraniana aumentada, ascite, derrame pericárdico ou pleural e insuficiência respiratória.
- Ascite, varizes esofágicas e gástricas, hemorragia digestiva, encefalopatia hepática e trombose das veias porta ou hepática podem ocorrer como resultado da hipertensão portal.
- Os pacientes podem relatar dor nas articulações e nos ossos, sintomas de osteosclerose.
- A osteosclerose pode causar perda auditiva.
- A pneumonia pode ser resultado de deficiências na imunidade humoral.

### Hemograma completo

Um hemograma completo é essencial para pacientes com suspeita de MFP. Devido à sua origem em uma célula progenitora hematopoética multipotente, a MFP afeta todos os tipos de células sanguíneas, mas não de maneira previsível. A anemia, geralmente leve, está presente na maioria dos pacientes com MFP, sendo que >60% apresentam concentração de hemoglobina <100 g/L (<10 g/dL). De fato, hemoglobina ou hematócrito normais, na presença de esplenomegalia substancial, devem suscitar consideração imediata de policitemia vera, pois o volume plasmático expandido associado à esplenomegalia pode mascarar um aumento substancial na massa de eritrócitos. As contagens leucocitária e plaquetária podem estar baixas, normais ou altas sem referência ao tamanho do baço.

## **Análise do esfregaço de sangue periférico**

Inevitavelmente (devido à hematopoese extramedular), metamielócitos, mielócitos, promielócitos, mieloblastos e eritrócitos nucleados estarão presentes na circulação, juntamente com os eritrócitos em forma de lágrima. Embora essa reação denominada leucoeritroblástica não seja específica da MFP, ela é um marco da MFP, e sua ausência deve estimular a contestação da impressão clínica.

[Fig-4]

[Fig-1]

## **Aspiração da medula óssea**

A presença de fibrose medular é essencial para o diagnóstico de MFP e, geralmente, resulta em "medula seca", a incapacidade de aspirar a medula usando uma agulha colocada corretamente.

## **Biópsia da medula óssea**

A biópsia da medula óssea é um procedimento essencial para estabelecer o diagnóstico de MFP. No entanto, a presença de mielofibrose, embora obrigatória, não é por si só suficiente para o diagnóstico da MFP. Isso porque outras doenças mieloproliferativas, como policitemia vera, trombocitemia essencial e leucemia mielogênica crônica, e outras doenças, como leucemia de células pilosas, mielodisplasia, linfoma medular primário e leucemia aguda, podem apresentar mielofibrose. Portanto, é essencial utilizar os testes diagnósticos apropriados (citogenética, BCR-ABL PCR [reação em cadeia da polimerase do breakpoint cluster region-Abelson], citometria de fluxo e imuno-histoquímica) para descartar estas e outras doenças neoplásicas e reativas que possam causar mielofibrose.

## **Fator antinuclear, títulos de fator reumatoide, níveis do complemento, teste de Coombs**

A autorreatividade, como imunocomplexos circulantes, ativação do complemento, elevações nos títulos do fator antinuclear e do fator reumatoide, e um teste de Coombs positivo na ausência de uma doença evidente do tecido conjuntivo, é uma das anormalidades laboratoriais mais intrigantes na MFP.

## **Análise de mutações genéticas (JAK2 V617F, calreticulina [CALR], MPL)**

A presença de mutação de JAK2 V617F, CALR ou MPL indica uma doença mieloproliferativa (não especificamente a MFP), mas sua ausência não descarta o diagnóstico.[23] JAK2 V617F é positivo em cerca de 58% dos pacientes.[11] [21] Mutações nos genes CALR e MPL ocorrem em cerca de 25% e 8% dos pacientes, respectivamente.[11]

Cerca de 10% dos pacientes com MFP são negativos para as mutações JAK2, CALR e MPL (ou seja, triplamente negativos).[12]

## **Avaliação cromossômica no exame da medula óssea**

Anormalidades cromossômicas que envolvem os cromossomos 13 (del.13q), 20 (del.20q), +8 (trissomia 8), 1, 5 (-5/del5q), 7 (-7/del7q), +9 (trissomia 9), 12 (del12p) e 17 são encontradas em cerca de 40% dos pacientes. Nenhuma destas anormalidades é diagnóstica de MFP, nem está presente na maioria dos pacientes, mas a identificação delas pode facilitar a estratificação do risco e o prognóstico. Apenas +9, 13, 20 e a citogenética normal têm prognóstico mais favorável; mutações isoladas +8, 5, 7, 12, 17 e mutações complexas têm prognóstico distintamente mais desfavorável.[9]

## Estudos radiológicos

Estudos radiológicos (ultrassonografia, radionuclídeo, tomografia computadorizada e ressonância nuclear magnética) podem ser úteis para revelar a hematopoese extramedular (HEM). Por exemplo, a ressonância nuclear magnética pode identificar prontamente uma HEM espinhal, e um exame com tecnécio-99 (coloide de enxofre Tc 99m) pode revelar uma HEM pulmonar. A ecocardiografia pode avaliar a presença de hipertensão pulmonar, uma manifestação da hematopoese extramedular. Esses estudos radiológicos não devem ser utilizados rotineiramente, a menos que haja suspeita de HEM e que o sítio precise ser identificado para ser tratado.

## celularidade CD34+

Um aumento das células circulantes CD34+ é característico, mas não diagnóstico.

## Nível de ácido úrico

A hiperuricemia é consequência do aumento da renovação celular. Os níveis séricos de ácido úrico podem ser >416 micromoles/L (>7 mg/dL) nos homens, e >357 micromoles/L (>6 mg/dL) nas mulheres, em casos de hiperuricemia.

## Fatores de risco

### Fortes

#### exposição à radiação

- O Thorotrast é uma suspensão que contém partículas do composto radioativo dióxido de tório, que era usado como meio de contraste em diagnósticos radiográficos dos anos 1930 aos anos 1950. Devido à liberação de partículas alfa, o Thorotrast foi considerado extremamente carcinogênico.<sup>[19]</sup> Após a injeção, o medicamento é distribuído para o fígado, o baço, os linfonodos e a medula óssea. Depois dessa absorção inicial, ocorre uma redistribuição em um ritmo lento. Estima-se que a meia-vida biológica seja de 22 anos.
- A mielofibrose primária foi observada a uma taxa 15 a 20 vezes a taxa de incidência esperada nos sobreviventes de Hiroshima.<sup>[15]</sup>

#### exposição a solventes industriais

- Benzeno, tolueno e vários outros solventes aromáticos foram associados a neoplasias malignas hematológicas, inclusive mielofibrose primária.<sup>[16]</sup>

### Fracos

#### idade >65 anos

- A média de idade quando do diagnóstico de mielofibrose é de 65 anos (intervalo de 15-94 anos), que é superior à de outras doenças mieloproliferativas crônicas.<sup>[7] [20] [21]</sup>

## Anamnese e exame físico

### Principais fatores de diagnóstico

#### presença de fatores de risco (comum)

- Os principais fatores de risco incluem história de exposição a radiação e a solventes industriais.

### **sintomas constitucionais (perda de peso, sudorese noturna, febre baixa, caquexia, fadiga e prurido) (comum)**

- Uma taxa alta de renovação celular na mielofibrose primária resulta em um estado hipercatabólico que se manifesta como esses sintomas constitucionais. A anemia também contribui para a fadiga.

### **esplenomegalia ± hepatomegalia (comum)**

- Na fase de diagnóstico, a esplenomegalia está presente em praticamente todos os pacientes com mielofibrose primária. Quando ausente, deve-se considerar outras causas das anormalidades clínicas. O grau de esplenomegalia varia, mas normalmente é substancial. Como a taxa de aumento esplênico é variável, o tamanho do baço não pode ser usado como indicação da duração da doença.<sup>[24]</sup>
- A esplenomegalia pode resultar em saciedade precoce, desconforto abdominal generalizado e desconforto no quadrante superior esquerdo. Infartos esplênicos, periesplenite ou hematoma subcapsular podem causar dor intensa no quadrante superior esquerdo ou no ombro esquerdo.
- A hepatomegalia, invariavelmente de menor extensão que a esplenomegalia, está presente inicialmente em cerca de 50% dos pacientes e, geralmente, é proporcional ao grau de esplenomegalia.

### **características da hematopoese extramedular (incomum)**

- Dependendo do órgão ou do local do comprometimento, a hematopoese extramedular pode resultar em hemorragia (trato gastrointestinal, hemoptise, hematúria), compressão da medula espinhal, convulsões focais, sintomas relacionados a tumores cerebrais, ascite, derrame pericárdico ou pleural e insuficiência respiratória.

## **Outros fatores de diagnóstico**

### **características de hipertensão portal (incomum)**

- Pode ocorrer como resultado de um aumento acentuado do fluxo sanguíneo esplenoportal e uma redução na complacência vascular hepática.
- Podem ocorrer ascite, varizes esofágicas e gástricas, hemorragia digestiva e encefalopatia hepática. Trombose das veias porta ou hepática também podem ocorrer.

### **sintomas de hipertensão pulmonar (incomum)**

- Dispneia, fadiga e pré-síncope. Causadas por hipertensão pulmonar, uma manifestação da hematopoese extramedular.

### **dor nas articulações e nos ossos (incomum)**

- Manifestação da osteosclerose.

### **perda auditiva (incomum)**

- Devida à otosclerose. Um sintoma interessante, mas normalmente não eliciado.

### **sangramento (incomum)**

- O sangramento varia de intensidade, desde petéquias cutâneas insignificantes até hemorragia digestiva intensa com risco de vida. Podem ocorrer disfunção plaquetária, deficiência adquirida do fator V, trombocitopenia ou coagulação intravascular disseminada, contribuindo para o sangramento.

**infecções (incomum)**

- Causadas por anormalidades na imunidade humoral. Pneumonia é a infecção mais comum.

## Exames diagnóstico

### Primeiros exames a serem solicitados

Exame	Resultado
<b>Hemograma completo com diferencial</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Geralmente, é o primeiro teste a ser solicitado. A presença de anemia ou de outra citopenia deve justificar um exame físico imediato e cuidadoso do esfregaço de sangue periférico.</li> <li>• Anemia é a citopenia mais comum. As contagens leucocitária e plaquetária podem estar baixas, normais ou altas sem referência ao tamanho do baço.</li> <li>• A trombocitose é mais comum que a trombocitopenia. A coagulação intravascular disseminada é observada em 15% dos pacientes e pode manifestar-se como trombocitopenia, redução dos fatores de coagulação e aumento dos produtos de degradação da fibrina.</li> </ul>	<b>anemia; celularidade normal ou anormal</b>
<b>esfregaço de sangue periférico</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Não específica da mielofibrose primária (MFP), mas a presença de metamielócitos, mielócitos, promielócitos, mieloblastos, eritrócitos nucleados e eritrócitos em forma de lágrima é um marco da MFP, e sua ausência deve estimular a contestação da impressão clínica.</li> </ul> <p>[Fig-4]</p> <p>[Fig-1]</p>	<b>eritrócitos em forma de lágrima; presença de metamielócitos, mielócitos, promielócitos, mieloblastos e eritrócitos nucleados na circulação</b>
<b>aspiração da medula óssea</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• A presença de fibrose medular é essencial para o diagnóstico de mielofibrose primária e, geralmente, resulta em "medula seca", a incapacidade de aspirar a medula usando uma agulha colocada corretamente.</li> </ul>	<b>incapaz de aspirar a medula ("medula seca")</b>

Exame	Resultado
<b>biópsia da medula óssea</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>A fibrose medular (aumento do depósito de reticulina) é essencial para diagnosticar a mielofibrose primária (MFP). A celularidade medular pode estar aumentada com hiperplasia das três linhagens e ilhas eritroblásticas e megacariocíticas, ou reduzida com áreas dispersas de medula hiperplásica incorporada em uma matriz colagenosa, ou hipoplásica com osteomieloesclerose intensa e ilhas megacariocíticas residuais.</li> </ul> <p>[Fig-2]</p> <p>[Fig-3]</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>A fibrose medular não é suficiente para o diagnóstico da MFP, pois ela pode apresentar-se em outras doenças (por exemplo, policitemia vera, trombocitemia essencial, leucemia mielogênica crônica, leucemia de células pilosas, mielodisplasia, linfoma medular primário e leucemia aguda). Portanto, é essencial utilizar os testes diagnósticos apropriados (citogenética, BCR-ABL PCR [reação em cadeia da polimerase do breakpoint cluster region-Abelson], citometria de fluxo e imuno-histoquímica) para descartar essas outras doenças.</li> </ul>	<b>fibrose medular</b>

### Exames a serem considerados

Exame	Resultado
<b>análise de mutações genéticas (JAK2 V617F, calreticulina [CALR], MPL)</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>A presença de mutações JAK2 V617F, CALR ou MPL indica uma doença mieloproliferativa, mas não é específica da mielofibrose primária (MFP). JAK2 V617F é positivo em cerca de 58% dos pacientes com MFP.[10] [11] [23] Mutações em CALR e MPL ocorrem em cerca de 25% e 8% dos pacientes, respectivamente.[11]</li> <li>Cerca de 10% dos pacientes com MFP são negativos para as mutações JAK2, CALR e MPL (ou seja, triplamente negativos).[12]</li> </ul>	<b>pode ser positiva</b>
<b>reação em cadeia da polimerase do breakpoint cluster region-Abelson (BCR-ABL PCR)</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Descarta a leucemia mielogênica crônica.</li> </ul>	<b>negativo</b>
<b>avaliação cromossômica no exame da medula óssea</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Nenhuma destas anormalidades é diagnóstica de mielofibrose primária, nem está presente na maioria dos pacientes, mas a identificação delas pode facilitar a estratificação do risco e o prognóstico.</li> <li>Apenas +9 (trissomia 9), 13 (del.13q), 20 (del.20q) e citogenética normal têm prognóstico mais favorável; mutações isoladas +8 (trissomia 8), 5 (-5/del5q), 7 (-7/del7q), 12 (del12p), 17 e mutações complexas têm prognóstico distintamente mais desfavorável.[9]</li> </ul>	<b>as anormalidades citogenéticas incluem: 13 (del.13q), 20 (del.20q), +8 (trissomia 8), 1, 5 (-5/del5q), 7 (-7/del7q), +9 (trissomia 9), 12 (del12p) e 17</b>
<b>celularidade CD34+</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Um aumento das células circulantes CD34+ é característico, mas não diagnóstico.</li> </ul>	<b>elevado</b>
<b>fator antinuclear</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Fenômenos autoimunes são característicos da mielofibrose primária.</li> </ul>	<b>elevado</b>

Exame	Resultado
<b>título do fator reumatoide</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Fenômenos autoimunes são característicos da mielofibrose primária.</li> </ul>	<b>elevado</b>
<b>níveis do complemento</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>A ativação do complemento é uma característica da mielofibrose primária.</li> </ul>	<b>ativação do complemento</b>
<b>teste de Coombs</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Na ausência de uma doença evidente do tecido conjuntivo, um teste de Coombs positivo deve suscitar a suspeita de mielofibrose primária.</li> </ul>	<b>positiva</b>
<b>ecocardiograma</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>A hipertensão pulmonar é uma manifestação da hematopoese extramedular.</li> </ul>	<b>artéria pulmonar principal aumentada</b>
<b>ultrassonografia do local suspeito</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Pode ser útil para revelar hematopoese extramedular.</li> </ul>	<b>evidência de hematopoese extramedular</b>
<b>cintigrafia com tecnécio-99</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Uma cintigrafia com tecnécio-99 (coloide de enxofre Tc 99m) pode revelar hematopoese extramedular.</li> </ul>	<b>evidência de hematopoese extramedular</b>
<b>tomografia computadorizada (TC) do local suspeito</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Pode ser útil para revelar hematopoese extramedular.</li> </ul>	<b>evidência de hematopoese extramedular</b>
<b>ressonância nuclear magnética (RNM) do local suspeito</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Utilizada para detectar hematopoese extramedular espinal.</li> </ul>	<b>evidência de hematopoese extramedular</b>
<b>ácido úrico sérico</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Os níveis séricos de ácido úrico podem ser &gt;416 micromoles/L (&gt;7 mg/dL) nos homens, e &gt;357 micromoles/L (&gt;6 mg/dL) nas mulheres, em casos de hiperuricemia.</li> </ul>	<b>normal ou elevado</b>

## Diagnóstico diferencial

Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
<b>Policitemia vera</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Prurido aquagênico (prurido após o banho), pletora.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Massa de eritrócitos e volume plasmático elevados.</li> </ul>
<b>Trombocitemia essencial</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Eritromelalgia, enxaqueca ocular.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Leucoeritroblastose do sangue periférico na mielofibrose primária.</li> </ul>



Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
<b>Leucemia mielogênica crônica</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Pode não haver diferenças nos sinais e sintomas.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Aspiração e biópsia da medula óssea com citometria de fluxo e análise citogenética, sinal da fusão BCR-ABL por hibridização fluorescente in situ ou reação em cadeia da polimerase.</li> </ul>
<b>Síndrome mielodisplásica (SMD)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Ausência de esplenomegalia.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Aspiração e biópsia da medula óssea com citometria de fluxo e análise citogenética: medula óssea displásica com graus variáveis de citopenia no sangue periférico (com ou sem monocitose) sugere SMD.</li> </ul>
<b>Doença do mastócito</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Dermografismo ou erupção cutânea.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Nível de triptase sérica: elevado.</li> </ul>
<b>Histiocitose maligna</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Pode não haver diferenças nos sinais e sintomas.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Aspirado e biópsia de medula óssea: infiltração por histiócitos malignos.</li> </ul>
<b>Leucemia mielogênica aguda</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Os sintomas (constitucionais, sangramentos, infecções) são mais agudos. A esplenomegalia moderada a maciça é menos comum que na mielofibrose primária.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Aspirado e biópsia de medula óssea: hiperplasticidade da medula óssea e infiltração por blastos; blastos &gt;20%, bastonetes de Auer, descrição morfológica do tipo de blasto.</li> <li>Estudos moleculares e de imunofenotipagem: os blastos expressam antígenos de superfície e marcadores moleculares que ajudam a identificar a linhagem específica.</li> <li>Esfregaço de sangue periférico: blastos no esfregaço, presença de bastonetes de Auer.</li> </ul>



Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
<b>Leucemia linfocítica aguda</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Os sintomas (constitucionais, sangramentos, infecções) são mais agudos. A esplenomegalia moderada a maciça é menos comum que na mielofibrose primária.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Aspirado e biópsia de medula óssea: hiper celularidade da medula óssea e infiltração por linfoblastos.</li> <li>Estudos moleculares e de imunofenotipagem: os blastos expressam antígenos de superfície e marcadores moleculares que ajudam a identificar a linhagem específica.</li> <li>Esfregaço de sangue periférico: linfoblastos leucêmicos.</li> </ul>
<b>Leucemia de células pilosas</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Linfocitose e ausência de monócitos.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Aspirado e biópsia de medula óssea: presença de células pilosas na medula óssea, presença de fibras reticulínicas.</li> <li>Citometria de fluxo e análise citogenética: positiva.</li> <li>Esfregaço de sangue periférico: presença de células pilosas.</li> </ul>
<b>Linfoma de Hodgkin</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>A linfadenopatia é mais comum em linfomas.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Biópsia de linfonodos: células de Hodgkin em um meio celular secundário apropriado.</li> </ul>
<b>Linfoma não Hodgkin</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>A linfadenopatia é mais comum em linfomas.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Biópsia de linfonodos: positiva para linfoma não Hodgkin.</li> </ul>
<b>Mieloma múltiplo</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Sintomas de hiperviscosidade e dor óssea.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Eletroforese de proteínas séricas e urinárias: pico de paraproteína (IgG &gt;35 g/L [&gt;3.5 g/dL ou 3500 mg/dL] ou IgA &gt;20 g/L [&gt;2.0 g/dL ou 2000 mg/dL] e excreção urinária de cadeias leves &gt;1 g/dia); hipogamaglobulinemia.</li> <li>Ensaio de imunofixação sérica e urinária: concentrações elevadas de cadeias leves livres.</li> </ul>
<b>Hiperparatireoidismo</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Pode não haver diferenças nos sinais e sintomas.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Cálcio alto-normal a elevado, vitamina D reduzida, paratormônio (PTH) alto-normal a elevado.</li> </ul>

Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
<b>Osteodistrofia renal</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pode não haver diferenças nos sinais e sintomas.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ureia, creatinina: elevadas.</li> <li>• Estudos radiológicos: osteopenia.</li> </ul>
<b>Deficiência de vitamina D</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pode não haver diferenças nos sinais e sintomas.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Níveis de vitamina D reduzidos.</li> </ul>
<b>Lúpus eritematoso sistêmico (LES)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Manifestações da LES na pele, nas articulações e nas mucosas.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Anti-DNA de fita dupla.</li> </ul>
<b>Infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Infecções oportunistas.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Anticorpo anti-HIV: positivo.</li> <li>• Contagem de CD4: contagem de CD4 reduzida.</li> <li>• Presença de carga viral do HIV.</li> </ul>
<b>Tuberculose</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tosse e hemoptise.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Teste tuberculínico positivo, radiografia torácica anormal e exames microbiológicos positivos.</li> </ul>
<b>Câncer metastático na medula óssea</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pode não haver diferenças nos sinais e sintomas.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tomografias computadorizadas (TCs), radiografias do esqueleto, marcadores tumorais: indicam disseminação metastática.</li> </ul>

## Critérios de diagnóstico

Diversos critérios diagnósticos já foram propostos para a mielofibrose primária (MFP).

### The 2016 revision to the World Health Organization (WHO) classification of myeloid neoplasms and acute leukemia<sup>[2]</sup>

A classificação da OMS revisada em 2016 divide a MFP em MFP pré-fibrótica/de estágio inicial e MFP de estágio fibrótico evidente, cada qual com critérios diagnósticos diferentes.

A MFP pré-fibrótica/de estágio inicial requer a satisfação de todos os seguintes critérios primários e, pelo menos, um critério secundário (confirmado em 2 determinações consecutivas):

- Critérios primários:
  1. Presença de proliferação e atipia de megacariócitos, sem os graus 2 ou 3\* de fibrose reticulínica, acompanhada de aumento da celularidade da medula óssea ajustada à idade, proliferação granulocítica e, com frequência, diminuição da eritropoese.

2. Não atender aos critérios da OMS para leucemia mieloide crônica (LMC) BCR-ABL1#, policitemia vera (PV), trombocitemia essencial (TE), síndromes mielodisplásicas (SMD) ou outras neoplasias mieloides.
  3. Presença da mutação JAK2, CALR ou MPL; ou, na ausência destas mutações, presença de outro marcador clonal (por exemplo, ASXL1, EZH2, TET2, IDH1/IDH2, SRSF2, SF3B1) ou ausência de fibrose reticulínica reativa menor (grau 1) da medula óssea (por exemplo, secundária a infecção, doença autoimune ou outras doenças inflamatórias crônicas, leucemia de células pilosas ou outras neoplasias linfoides, neoplasia metastática ou mielopatias [crônicas] tóxicas).
- Critérios secundários:
    - Anemia não atribuída a nenhuma comorbidade clínica
    - Leucocitose  $\geq 11 \times 10^9/L$
    - esplenomegalia palpável
    - LDH elevada acima do limite superior normal da faixa de referência institucional

A MFP de estágio fibrótico evidente requer a satisfação de todos os seguintes critérios primários e, pelo menos, um critério secundário (confirmado em 2 determinações consecutivas):

- Critérios primários:
  1. Presença de proliferação e atipia de megacariócitos, acompanhada de fibrose por reticulina e/ou colágeno de graus 2 ou 3\*.
  2. Não atender aos critérios para TE, PV, BCR-ABL1# LMC, SMD ou outras neoplasias mieloides.
  3. Presença da mutação JAK2, CALR ou MPL; ou, na ausência destas mutações, presença de outro marcador clonal (por exemplo, ASXL1, EZH2, TET2, IDH1/IDH2, SRSF2, SF3B1) ou ausência de mielofibrose reativa (por exemplo, fibrose da medula óssea secundária a infecção, doença autoimune ou outras doenças inflamatórias crônicas, leucemia de células pilosas ou outras neoplasias linfoides, neoplasia maligna metastática ou mielopatias [crônicas] tóxicas).
- Critérios secundários:
  - Anemia não atribuída a nenhuma comorbidade clínica
  - Leucocitose  $\geq 11 \times 10^9/L$
  - esplenomegalia palpável
  - LDH elevada acima do limite superior normal da faixa de referência institucional
  - Leucoeritroblastose

\*Fibrose reticulínica de grau 2: aumento difuso e denso na reticulina com interseções extensas, ocasionalmente com feixes focais de fibras grossas, principalmente consistentes com colágeno, e/ou osteosclerose focal. Fibrose reticulínica de grau 3: aumento difuso e denso na reticulina com interseções extensas e feixes espessos de fibras grossas consistentes com colágeno, geralmente associado a osteosclerose.

## Critérios diagnósticos do British Committee for Standards in Haematology para mielofibrose[22] [25]

O diagnóstico de MFP requer os critérios A1 e A2 e quaisquer dois entre os critérios B.

A1: fibrose de medula óssea  $\geq 3$  (na escala de 0 a 4 [escala modificada de Bauermeister]).

A2: mutação patogênica (por exemplo, em JAK2, CALR ou MPL) ou ausência de BCR-ABL1 e causas reativas de fibrose da medula óssea

B1: esplenomegalia palpável

B2: anemia inexplicada

B3: leucoeritroblastose

B4: eritrócitos em forma de lágrima

B5: sintomas constitucionais (por exemplo, sudorese noturna intensa, perda de peso  $>10\%$  em 6 meses, febre inexplicada [ $>37,5^{\circ}\text{C}$  [ $>99,5^{\circ}\text{F}$ ]] ou dores ósseas difusas)

B6: evidência histológica de hematopoese extramedular

## **Critérios de diagnóstico da Italian Consensus Conference para mielofibrose com metaplasia mieloide[26]**

O diagnóstico de MFP é feito na presença de todos os 3 critérios primários associados a quaisquer 2 dos critérios secundários OU na presença dos 2 primeiros critérios primários e quaisquer 4 dos critérios secundários.

### **Critérios primários**

- Fibrose difusa da medula óssea, definida como evidência microscópica de fibras reticulínicas a 100x em qualquer área das seções ósseas em biópsias que não sejam menores que 3 x 15 mm
- Ausência do cromossomo Filadélfia ou rearranjo BCR-ABL nas células do sangue periférico
- Esplenomegalia.

### **Critérios secundários**

- Anisopoiquilocitose com eritrócitos em forma de lágrima
- Células mieloides imaturas circulantes
- Eritroblastos circulantes (eritrócitos nucleados)
- Agrupamentos de megacarioblastos e megacariócitos anômalos em seções da medula óssea
- Presença de metaplasia mieloide.

## Abordagem passo a passo do tratamento

A abordagem de tratamento para pacientes com mielofibrose primária (MFP) depende de uma série de considerações, tais como se eles são sintomáticos e se certos fatores de risco estão presentes.

Os seguintes escores para estratificação do risco e prognóstico podem ser usados para orientar o tratamento em pacientes com MFP:

- International Prognostic Scoring System (IPSS)[27]
- Dynamic International Prognostic Scoring System (DIPSS)[9]
- Dynamic International Prognostic Scoring System-plus (DIPSS-plus).[28]

Os sistemas IPSS e DIPSS categorizam o risco como baixo, intermediário 1, intermediário 2 ou alto, com base nos mesmos fatores de risco (idade acima de 65 anos, anemia, anormalidades na contagem de leucócitos, blastos sanguíneos circulantes >1% e sintomas constitucionais). No entanto, o IPSS avalia o prognóstico do paciente na fase de diagnóstico, enquanto o DIPSS é utilizado para estimar a sobrevida a qualquer momento após o diagnóstico. O DIPSS-plus é uma versão modificada do DIPSS que inclui três fatores de risco adicionais: contagem plaquetária, necessidade de transfusão de eritrócitos e anormalidades cromossômicas desfavoráveis.

Deve-se observar que esses escores não levam em consideração os riscos associados a mutações genéticas específicas, tais como JAK2, calreticulina (CALR) e MPL. Isto é importante, porque a presença de duas ou mais destas mutações está associada a uma menor sobrevida.[11] [29] [30] [31] [32] Portanto, as decisões de tratamento da MFP devem considerar o status de mutação genética, além dos fatores de risco descritos nestes escores.

### Pacientes assintomáticos

Os pacientes assintomáticos e de baixo risco sem hiperuricemia ou uma causa tratável de anemia não requerem terapia, embora fazer uma tentativa com ácido fólico oral e piridoxina oral seja razoável. O alopurinol é administrado a pacientes com hiperuricemia. Uma leucocitose assintomática com um nível sérico normal de ácido úrico ou com trombocitose não requer terapia. Em alguns desses pacientes, pode-se usar a interferona peguilada para reduzir a fibrose medular e a esplenomegalia e melhorar os hemogramas.[33]

### Pacientes sintomáticos indicados para transplante de células-tronco

O transplante alogênico de células-tronco hematopoéticas é o único tratamento com potencial de cura para a MFP.[34] [35]

É necessário que os pacientes estejam suficientemente saudáveis para se submeter ao procedimento, tenham comorbidades tratáveis e tenham um doador aceitável compatível para o antígeno leucocitário humano.[22]

Deve-se considerar o transplante mieloablativo de células-tronco logo após o diagnóstico em pacientes com <50 anos de idade e com  $\geq 2$  características adversas, inclusive anemia (hemoglobina <100 g/L [<10 g/dL]), anormalidades citogenéticas ou blastos circulantes (>1%). Deve-se considerar o transplante não mieloablativo de células-tronco após o diagnóstico em pacientes com  $\geq 50$  anos de idade e com

≥2 características adversas, inclusive anemia (hemoglobina <100 g/L [ $<10$  g/dL]), anormalidades citogenéticas, blastos circulantes (>1%) ou ≥2 mutações genéticas.[34]

Há relatos de taxas de sobrevida altas no transplante de células-tronco realizado em pacientes mais jovens (ou seja, <50 anos de idade) com um doador compatível aparentado.[35] [36] [37] Ainda é necessário se determinar se o transplante de células-tronco melhora as taxas de sobrevida em pacientes mais velhos, com doença mais avançada. Serão necessários estudos prospectivos para estabelecer o esquema de condicionamento mais efetivo, o momento ideal para o transplante e quais pacientes mais se beneficiariam deste procedimento.

## **Pacientes sintomáticos não indicados para transplante de células-tronco**

A redução do tamanho do baço e o controle dos sintomas associados à esplenomegalia são os principais objetivos do tratamento de pacientes com MFP não indicados para transplante de células-tronco.

A esplenomegalia é muito comum e, com frequência, a complicação mais desgastante da MFP, causando desconforto mecânico, inanição (fraqueza intensa e debilitante), infarto esplênico, hipertensão portal e pulmonar, e sequestro de células sanguíneas.

Pacientes não gestantes com trombocitose

- O ruxolitinibe, um inibidor de JAK2, é o medicamento de primeira escolha para controlar a organomegalia e o hemograma na MFP.[38] [39] É aprovado para uso em pacientes de risco intermediário ou alto. Mostrou reduzir efetivamente o tamanho do baço e aliviar os sintomas constitucionais nestes pacientes.[38] [39] [40] [41] [42] Além disso, pode ser administrado em pacientes com mielofibrose trombocitopênica, já que mostrou aumentar a produção de plaquetas nestes pacientes.[43] [44] O ruxolitinibe é administrado continuamente. Deve-se iniciar sua administração com uma dose baixa, com aumento gradual. Ao interromper o tratamento com o ruxolitinibe (por exemplo, devido à falta de resposta), deve-se reduzir gradualmente a dose para minimizar o risco de sintomas graves de retirada. Deve-se evitar a suspensão abrupta.
- Pode-se considerar a hidroxiureia se o ruxolitinibe for ineficaz, desde que usada com cautela, por ser teratogênica e, provavelmente, leucemogênica.

Pacientes não gestantes sem trombocitose

- O ruxolitinibe é o tratamento de escolha inicial.[38] [39] Caso a terapia com ruxolitinibe não tenha êxito, as opções alternativas são a interferona (se as contagens sanguíneas estiverem adequadas) ou a talidomida associada à prednisolona em baixa dose.[33] [45] [46] A interferona mostrou restaurar as contagens sanguíneas normais, reduzir a esplenomegalia e induzir remissões morfológicas da medula em pacientes com mielofibrose primária hiperclonal.[33] A talidomida associada à prednisolona em baixa dose mostrou reduzir a esplenomegalia, a leucocitose e as células blásticas circulantes, além de melhorar a contagem de hematócritos e plaquetas.[46] [47]
- Se os agentes farmacológicos forem ineficazes, podem-se experimentar opções não farmacológicas, tais como esplenectomia ou irradiação esplênica.[45] A esplenectomia é preferível à irradiação esplênica.
- A esplenectomia é um procedimento de alto risco com possíveis complicações, tais como sangramento (maior risco), trombose pós-operatória, infecção, hérnia abdominal, mieloproliferação de difícil controle e hepatomegalia; portanto, deve ser considerada com cuidado. O tamanho grande do baço e seus vasos, a presença inevitável de aderências, a tendência hemorrágica

de pacientes com MFP e, frequentemente, seu estado de desnutrição tornam as abordagens cirúrgicas para esplenomegalia desafiadoras e, em muitos casos, impossíveis.[45] Se a esplenectomia for a opção escolhida, deve-se fazer uma avaliação da hipertensão portal antes da cirurgia e, se necessário, deve-se usar hiperalimentação parenteral para evitar complicações pós-operatórias. Embora a maioria dos pacientes tolere bem a esplenectomia, uma trombocitose e uma hematopoese extramedular hepática subsequentes podem ser difíceis de controlar. O ácido épsilon-aminocaproico ou o ácido tranexâmico podem ser usados em caso de sangramento trombocitopênico após a cirurgia.

- A irradiação esplênica (por exemplo, com radioterapia por feixe externo) pode ser efetiva para aliviar a dor esplênica e reduzir temporariamente o tamanho do baço.[48] [49] No entanto, seu uso deve ser restrito a pacientes não indicados para esplenectomia por haver um risco imprevisível de citopenias graves, bem como aumento do risco de hemorragia, se a irradiação esplênica preceder uma esplenectomia.
- A melfalana e o bussulfano podem reduzir a leucocitose e, em menor medida, a esplenomegalia nos casos de MFP. No entanto, eles não são recomendados como terapia inicial para a MFP por serem altamente leucemogênicos e poderem causar citopenias graves. Eles são utilizados somente se outras medidas tiverem falhado, e são administrados em baixas doses.

#### Pacientes gestantes

- O tratamento de escolha é a terapia com interferona. O uso pode ser limitado por sua indução de leucopenia ou trombocitopenia, mas ela pode reduzir a esplenomegalia. É especialmente útil na gravidez quando a quimioterapia e a talidomida são contraindicadas. Recomendam-se baixas doses de interferona.[50]

## Considerações sobre o tratamento adjuvante

#### Pacientes com anemia

- O danazol tem sido usado como adjuvante para tratar a anemia na MFP. Não se sabe ao certo se seu efeito é consequência da diminuição do volume plasmático, e não do incremento real na massa de eritrócitos. A disfunção hepática, a retenção de líquidos e a hipertrofia prostática limitam sua população-alvo. O danazol é contraindicado na gestação.
- A anemia associada a um nível de eritropoetina endógena inapropriadamente baixo (<125 mU/mL) pode responder à terapia com eritropoetina recombinante adjuvante (gestantes ou não gestantes).[51] O hormônio pode causar um aumento reversível na esplenomegalia ou na hepatomegalia. Os pacientes com maior probabilidade de responder são aqueles com baixa necessidade de transfusão.

#### Pacientes com hiperuricemia

- O alopurinol é administrado a pacientes com hiperuricemia.

#### Pacientes com hematopoese extramedular

- A irradiação local também é apropriada para o manejo de pacientes não grávidas com hematopoese extramedular sintomática em tecidos e órgãos que não o baço.



## Visão geral do tratamento

Consulte um banco de dados local de produtos farmacêuticos para informações detalhadas sobre contra-indicações, interações medicamentosas e posologia. ( ver [Aviso legal](#) )

Agudo ( resumo )		
assintomático		
	1a	suplementação com ácido fólico e piridoxina
	adjunto	alopurinol
	adjunto	alfapeginterferona
sintomático: idade <50 anos e indicado para transplante de células-tronco		
	1a	transplante mieloablativo de células-tronco
sintomático: idade ≥50 anos e indicado para transplante de células-tronco		
	1a	transplante não mieloablativo de células-tronco
sintomático: não indicado para transplante de células-tronco		
■ com trombocitose: não gestante	1a	ruxolitinibe ou hidroxiureia
	adjunto	danazol ou eritropoetina
	adjunto	alopurinol
	adjunto	irradiação local
■ sem trombocitose: não gestante	1a	ruxolitinibe ou talidomida (associada a prednisolona) ou interferona ou esplenectomia ou irradiação esplênica
	adjunto	danazol ou eritropoetina
	adjunto	alopurinol
	adjunto	irradiação local
	2a	melfalana ou bussulfano
■ gestante	1a	alfainterferona
	adjunto	eritropoetina
	adjunto	alopurinol



# Opções de tratamento

## Agudo

### assintomático

#### 1a **suplementação com ácido fólico e piridoxina**

##### Opções primárias

- » **ácido fólico**: 1 mg por via oral uma vez ao dia
- e-
- » **piridoxina**: 250 mg por via oral uma vez ao dia

» Os pacientes assintomáticos e de baixo risco sem hiperuricemia ou uma causa tratável de anemia não requerem terapia, embora administrar ácido fólico oral e fazer uma tentativa com piridoxina oral (por 3 meses) pareça razoável.

» Uma leucocitose assintomática com um nível de ácido úrico sérico normal ou trombocitose não requer terapia.

#### adjunto **alopurinol**

##### Opções primárias

- » **alopurinol**: 600-800 mg/dia por via oral administrados em 2-3 doses fracionadas

» Administrado por 2 a 3 dias a pacientes com hiperuricemia.

#### adjunto **alfapeginterferona**

##### Opções primárias

- » **alfapeginterferona 2a**: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

» Em alguns pacientes, pode-se usar a terapia com interferona peguilada para reduzir a fibrose medular e a esplenomegalia e melhorar os hemogramas.[33]

### sintomático: idade <50 anos e indicado para transplante de células-tronco

#### 1a **transplante mieloablativo de células-tronco**

- » Deve-se considerar o transplante mieloablativo de células-tronco após o diagnóstico em pacientes com <50 anos de idade e com ≥2 características adversas, inclusive anemia

## Agudo

(Hb <100 g/L [ $<10$  g/dL]), anormalidades citogenéticas ou blastos circulantes ( $>1\%$ ).[34]

» O transplante alogênico de células-tronco hematopoéticas é o único tratamento com potencial de cura para mielofibrose primária.[34][35]

» É necessário que os pacientes estejam suficientemente saudáveis para se submeter ao procedimento, tenham comorbidades tratáveis e tenham um doador aceitável compatível para o antígeno leucocitário humano.[22]

**sintomático: idade  $\geq 50$  anos e indicado para transplante de células-tronco**

### 1a transplante não mieloablativo de células-tronco

» Deve-se considerar o transplante não mieloablativo (intensidade reduzida) de células-tronco logo após o diagnóstico em pacientes com  $\geq 50$  anos de idade e com  $\geq 2$  características adversas, inclusive anemia (Hb <100 g/L [ $<10$  g/dL]), anormalidades citogenéticas, blastos circulantes ( $>1\%$ ) ou  $\geq 2$  mutações genéticas.[34]

» O transplante alogênico de células-tronco hematopoéticas é o único tratamento com potencial de cura para mielofibrose primária.[34][35]

» É necessário que os pacientes estejam suficientemente saudáveis para se submeter ao procedimento, tenham comorbidades tratáveis e tenham um doador aceitável compatível para o antígeno leucocitário humano.[22]

**sintomático: não indicado para transplante de células-tronco**

■ com trombocitose: não gestante

### 1a ruxolitinibe ou hidroxiureia

#### Opções primárias

» **ruxolitinibe**: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

#### Opções secundárias

» **hidroxiureia**: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

» A redução do tamanho do baço e o controle dos sintomas associados à esplenomegalia são os principais objetivos do tratamento. A esplenomegalia é muito comum e, com

## Agudo

frequência, a complicação mais desgastante da mielofibrose primária (MFP), causando desconforto mecânico, inanição (fraqueza intensa e debilitante), infarto esplênico, hipertensão portal e pulmonar, e sequestro de células sanguíneas.

» O ruxolitinibe, um inibidor de JAK2, é o medicamento de primeira escolha para controlar a organomegalia e o hemograma na MFP.[38] [39] É aprovado para uso em pacientes de risco intermediário ou alto. Mostrou reduzir efetivamente o tamanho do baço e aliviar os sintomas constitucionais nestes pacientes.[38] [39] [40] [41] [42] Além disso, pode ser administrado em pacientes com mielofibrose trombocitopênica, já que mostrou aumentar a produção de plaquetas nestes pacientes.[43] [44]

» O ruxolitinibe é administrado continuamente. Deve-se iniciar sua administração com uma dose baixa, com aumento gradual. Ao interromper o tratamento com o ruxolitinibe (por exemplo, devido à falta de resposta), deve-se reduzir gradualmente a dose para minimizar o risco de sintomas graves de retirada. Deve-se evitar a suspensão abrupta.

» Pode-se considerar a hidroxiureia se o ruxolitinibe for ineficaz, desde que usada com cautela, por ser teratogênica e, provavelmente, leucemogênica.

### adjunto **danazol ou eritropoetina**

#### Opções primárias

» **danazol**: 200-800 mg/dia por via oral administrados em 2 doses fracionadas

#### Opções secundárias

» **alfaepoetina**: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

» O danazol tem sido usado para tratar anemia na mielofibrose primária. Não se sabe ao certo se seu efeito é consequência da diminuição do volume plasmático, e não do incremento real na massa de eritrócitos. A disfunção hepática, a retenção de líquidos e a hipertrofia prostática limitam sua população-alvo.

» A anemia associada a um nível de eritropoetina endógena inapropriadamente baixo (<125 mU/mL) pode responder à terapia com eritropoetina recombinante.[51] O hormônio pode causar um aumento reversível

## Agudo

■ sem trombocitose: não gestante

adjunto

na esplenomegalia ou na hepatomegalia. Os pacientes com maior probabilidade de responder são aqueles com baixa necessidade de transfusão.

**alopurinol**

### Opções primárias

» **alopurinol**: 600-800 mg/dia por via oral administrados em 2-3 doses fracionadas

» Administrado por 2 a 3 dias a pacientes com hiperuricemia.

adjunto

**irradiação local**

» A irradiação local é apropriada para o manejo de hematopoese extramedular sintomática em tecidos e órgãos que não o baço.

1a

**ruxolitinibe ou talidomida (associada a prednisolona) ou interferona ou esplenectomia ou irradiação esplênica**

### Opções primárias

» **ruxolitinibe**: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

### Opções secundárias

» **talidomida**: 50-100 mg por via oral uma vez ao dia

-e-

» **prednisolona**: 0.5 mg/kg por via oral uma vez ao dia, reduzir a dose gradualmente ao longo de um mês

**OU**

» **alfainterferona 2b**: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

### Opções terciárias

» **esplenectomia**

**OU**

» **radiação esplênica**

» A redução do tamanho do baço e o controle dos sintomas associados à esplenomegalia são os principais objetivos do tratamento. A esplenomegalia é muito comum e, com frequência, a complicação mais desgastante da mielofibrose primária (MFP), causando desconforto mecânico, inanição (fraqueza intensa e debilitante), infarto esplênico,

## Agudo

hipertensão portal e pulmonar, e sequestro de células sanguíneas.

» O ruxolitinibe, um inibidor de JAK2, é o tratamento inicial de escolha.[38] [39] É aprovado para uso em pacientes de risco intermediário ou alto. Mostrou reduzir efetivamente o tamanho do baço e aliviar os sintomas constitucionais nestes pacientes.[38] [39] [40] [41] [42] Além disso, pode ser administrado em pacientes com mielofibrose trombocitopênica, já que mostrou aumentar a produção de plaquetas nestes pacientes.[43] [44] O ruxolitinibe é administrado continuamente. Deve-se iniciar sua administração com uma dose baixa, com aumento gradual. Ao interromper o tratamento com o ruxolitinibe (por exemplo, devido à falta de resposta), deve-se reduzir gradualmente a dose para minimizar o risco de sintomas graves de retirada. Deve-se evitar a suspensão abrupta.

» Caso a terapia com ruxolitinibe não tenha êxito, as opções alternativas são a interferona (se as contagens sanguíneas estiverem adequadas) ou a talidomida associada à prednisolona em baixa dose.[33] [45] [46] [47]

» Se os agentes farmacológicos forem ineficazes, podem-se experimentar opções não farmacológicas, tais como esplenectomia (preferencial) ou irradiação esplênica.[45]

» A esplenectomia é um procedimento de alto risco que precisa ser considerado com cautela. O tamanho grande do baço e seus vasos, a presença inevitável de aderências, a tendência hemorrágica de pacientes com MFP e, frequentemente, seu estado de desnutrição tornam as abordagens cirúrgicas para esplenomegalia desafiadoras e, em muitos casos, impossíveis.[45] Se a esplenectomia for a opção escolhida, deve-se fazer uma avaliação da hipertensão portal antes da cirurgia e, se necessário, deve-se usar hiperalimentação parenteral para evitar complicações pós-operatórias. Embora a maioria dos pacientes tolere bem a esplenectomia, uma trombocitose e uma hematopoese extramedular hepática subsequentes podem ser difíceis de controlar. O ácido épsilon-aminocaproico ou o ácido tranexâmico podem ser usados em caso de sangramento trombocitopênico após a cirurgia.

» A irradiação esplênica (por exemplo, com radioterapia por feixe externo) pode ser efetiva para aliviar a dor esplênica e reduzir temporariamente o tamanho do baço.[48]

## Agudo

[49] No entanto, seu uso deve ser restrito a pacientes não indicados para esplenectomia por haver um risco imprevisível de citopenias graves, bem como aumento do risco de hemorragia, se a irradiação esplênica preceder uma esplenectomia.

**adjunto danazol ou eritropoetina**

### Opções primárias

» **danazol**: 200-800 mg/dia por via oral administrados em 2 doses fracionadas

### Opções secundárias

» **alfaepoetina**: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

» O danazol tem sido usado para tratar anemia na mielofibrose primária. Não se sabe ao certo se seu efeito é consequência da diminuição do volume plasmático, e não do incremento real na massa de eritrócitos. A disfunção hepática, a retenção de líquidos e a hipertrofia prostática limitam sua população-alvo.

» A anemia associada a um nível de eritropoetina endógena inapropriadamente baixo (<125 mU/mL) pode responder à terapia com eritropoetina recombinante.[51] O hormônio pode causar um aumento reversível na esplenomegalia ou na hepatomegalia. Os pacientes com maior probabilidade de responder são aqueles com baixa necessidade de transfusão.

**adjunto alopurinol**

### Opções primárias

» **alopurinol**: 600-800 mg/dia por via oral administrados em 2-3 doses fracionadas

» Administrado por 2 a 3 dias a pacientes com hiperuricemia.

**adjunto irradiação local**

» A irradiação local é apropriada para o manejo de hematopoese extramedular sintomática em tecidos e órgãos que não o baço.

**2a melfalana ou bussulfano**

### Opções primárias

» **melfalana**: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

**OU**

## Agudo

### gestante

#### 1a

» **bussulfano**: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

» A melfalana e o bussulfano podem reduzir a leucocitose e, em menor medida, a esplenomegalia nos casos de mielofibrose primária (MFP). No entanto, eles não são recomendados como terapia inicial para a MFP por serem altamente leucemogênicos e poderem causar citopenias graves.

» A melfalana e o bussulfano devem ser utilizados somente se outras medidas tiverem falhado, e são administrados em baixas doses.

#### **alfainterferona**

##### **Opções primárias**

» **alfainterferona 2b**: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

» O tratamento de escolha é a terapia com interferona. O uso pode ser limitado por sua indução de leucopenia ou trombocitopenia, mas ela pode reduzir a esplenomegalia. É especialmente útil na gravidez quando a quimioterapia e a talidomida são contraindicadas. Recomendam-se baixas doses de interferona.[50]

#### adjunto

#### **eritropoetina**

##### **Opções primárias**

» **alfaeritropoetina**: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

» A anemia associada a um nível de eritropoetina endógena inapropriadamente baixo (<125 mU/mL) pode responder à terapia com eritropoetina recombinante.[51] O hormônio pode causar um aumento reversível na esplenomegalia ou na hepatomegalia. Os pacientes com maior probabilidade de responder são aqueles com baixa necessidade de transfusão.

» Para gestantes, recomenda-se consultar um especialista.

#### adjunto

#### **alopurinol**

##### **Opções primárias**

» **alopurinol**: 600-800 mg/dia por via oral administrados em 2-3 doses fracionadas

» O alopurinol deve ser considerado se o benefício do tratamento da hiperuricemia superar o risco de hiperuricemia para a mãe e

## Agudo

a criança, e se não houver outras alternativas seguras disponíveis.

» Administrado por 2 a 3 dias.



## Novidades

### Etanercepte

Em um pequeno ensaio, o etanercepte (um tratamento de antifator de necrose tumoral) melhorou os sintomas constitucionais em cerca de 60% dos pacientes.[52] No entanto, ele não mostrou benefício clínico na redução da citopenia.

## Recomendações

### Monitoramento

Repetir os exames de medula óssea, citogenéticos ou de imagens só será apropriado se houver uma mudança nos sintomas, sinais ou contagens sanguíneas. Não há um tempo definido para o acompanhamento ambulatorial. A frequência e o intervalo das visitas de acompanhamento dependem totalmente do grau da citopenia e da transfusão de hemoderivados.

Hemograma completo com diferencial e lactato desidrogenase (LDH) nas consultas de acompanhamento

- Os pacientes devem ser monitorados rigorosamente quanto à transformação em leucemia aguda. Isso pode ser precedido por uma queda na contagem plaquetária  $<100 \times 10^9/L$  ( $100 \times 10^3/\text{microlitro}$ ), por um aumento dos blastos do sangue periférico para  $>10\%$ , por uma evolução citogenética ou pelo aumento da lactato desidrogenase (LDH).

Profilaxia antibiótica

- A profilaxia antibiótica, antiviral e antifúngica pode ser indicada para alguns pacientes com neutropenia. Os pacientes que fazem uso crônico de corticosteroides podem precisar de profilaxia contra *Pneumocystis jirovecii*.

Monitoramento dos efeitos adversos das modalidades de tratamento

- Os pacientes que se submetem a quimioterapia precisam ser monitorados rigorosamente quanto aos efeitos adversos especiais de cada um dos agentes quimioterápicos.

### Instruções ao paciente

Os pacientes devem ser orientados a contatar seus médicos se apresentarem sintomas constitucionais, como febre, sudorese noturna e perda de peso, ou se houver mudanças na circunferência abdominal, na dor abdominal, das articulações ou dos ossos, dispneia e edema periférico.

## Complicações

Complicações	Período de execução	Probabilidade
<b>metaplasia mieloide em decorrência de hematopoese extramedular</b>	<b>longo prazo</b>	<b>alta</b>
<p>Mais comum no baço e no fígado; pode ocorrer em qualquer local e compromete o órgão ou a função tecidual. Não está claro o motivo pelo qual a metaplasia mieloide é mais agressiva em alguns pacientes que em outros.</p> <p>O envolvimento do peritônio pode causar ascite. O envolvimento epidural pode causar compressão da medula espinhal. O envolvimento retroperitoneal pode causar uropatia obstrutiva ou hipertensão portal. A hematopoese extramedular pulmonar causará hipertensão pulmonar.</p>		

Complicações	Período de execução	Probabilidade
<b>anemia</b>	<b>variável</b>	<b>alta</b>
Em decorrência de eritropoese inefetiva, hemodiluição em razão de um volume plasmático expandido associado à esplenomegalia, deficiência de ferro em razão de sangramento gastrointestinal, deficiência de ácido fólico em razão de aumento das demandas de hematopoese, hemólise em razão de fenômenos autoimunes ou hiperesplenismo e, raramente, deficiência de piridoxina. Em alguns pacientes, a produção de eritropoetina pode estar inapropriadamente baixa para o grau de anemia, mas nesse caso a hemodiluição também precisa ser excluída.		
<b>hemorragia</b>	<b>variável</b>	<b>alta</b>
Em decorrência de trombocitopenia e disfunção plaquetária.		
<b>infecções</b>	<b>variável</b>	<b>alta</b>
Em decorrência de leucopenia.		
<b>complicações decorrentes de esplenomegalia</b>	<b>variável</b>	<b>alta</b>
O aumento esplênico é inevitável e pode causar infarto esplênico, desnutrição em razão de saciedade fácil, expansão do volume plasmático, hiperesplenismo, hipertensão portal, trombose venosa esplâncica, desconforto extremo devido à sua massa e, por fim, caquexia.		
<b>hipertensão portal</b>	<b>variável</b>	<b>alta</b>
A hepatomegalia está associada à esplenomegalia. A disfunção hepática é geralmente consequência de hematopoese extramedular, que pode levar à fibrose hepática e à hipertensão portal.		
<b>leucemia aguda/mielodisplasia</b>	<b>variável</b>	<b>média</b>

Complicações	Período de execução	Probabilidade
<p>Normalmente, o diagnóstico de transformação leucêmica na mielofibrose primária (MFP) é difícil, principalmente porque celularidades anormais e células imaturas no sangue periférico fazem parte do processo da doença, frequentemente o aspirado da medula óssea é "medula seca" e a biópsia da medula óssea podem não revelar evidências claras de leucemia.[53]</p> <p>Em um amplo estudo prospectivo, uma transformação leucêmica aguda foi diagnosticada em cerca de 4% dos pacientes com mielofibrose primária; todas as instâncias tinham origem mieloide.</p> <p>Blastos circulantes <math>\geq 3\%</math> e contagem plaquetária <math>&lt; 100 \times 10^9/L</math> (<math>&lt; 100,000/\text{microlitro}</math>) na fase de diagnóstico demonstraram ser preditores independentes de transformação leucêmica.</p> <p>A sobrevida global após uma transformação leucêmica é pessimista, com sobrevida mediana de 2.6 meses (faixa de: 0 a 24 meses).</p> <p>Não se sabe até que ponto a intervenção terapêutica com medicamentos mutagênicos, como hidroxiureia, agentes alquilantes ou irradiação, predispõe os pacientes com MFP a evoluir para leucemia aguda.</p> <p>Por motivos desconhecidos, a esplenectomia parece ser um fator predisponente para o desenvolvimento de leucemia aguda.</p>		
<b>gota relacionada à hiperuricemia</b>	<b>variável</b>	<b>média</b>
A hiperuricemia é consequência do aumento da renovação celular. Se não for tratada, pode provocar gota aguda.		
<b>formação de nefrolitíase relacionada à hiperuricemia</b>	<b>variável</b>	<b>média</b>
A hiperuricemia é consequência do aumento da renovação celular. Se não for tratada, pode provocar formação de nefrolitíase.		

## Prognóstico

A sobrevida mediana dos pacientes com mielofibrose primária (MFP) (cerca de 5.5 anos) é muito menor do que a dos casos de policitemia vera e trombocitose essencial. No entanto, a sobrevida na MFP pode ser heterogênea, variando de <1 ano a >30 anos.

Uma análise retrospectiva do valor prognóstico adverso das manifestações presentes identificou diversos fatores que podem ser úteis para fins tanto prognósticos quanto terapêuticos, seja na fase de diagnóstico (utilizando o sistema International Prognostic Scoring System [IPSS])[27] ou durante a evolução da doença (utilizando o sistema Dynamic International Prognostic Scoring System [DIPSS]).[9] Entre eles estão a idade da apresentação inicial ( $> 64$  anos), anemia ( $Hb < 100 \text{ g/L}$  [ $< 10 \text{ g/dL}$ ]), sintomas constitucionais, anormalidades na contagem leucocitária ( $< 4 \times 10^9/L$  ou  $> 12 \times 10^9/L$  [ $< 4000/\text{microlitro}$  ou  $> 12,000/\text{microlitro}$ ]), trombocitopenia, células blásticas circulantes ( $> 1\%$ ) e determinadas anormalidades citogenéticas ( $-5/\text{del}5q$ ,  $-7/\text{del}7q$ , trissomia do cromossomo 8,  $12p$ -).

Um modelo dinâmico refinado para prever a sobrevida global na MFP (DIPSS-plus) inclui informações adicionais de prognóstico referentes ao cariótipo, contagem plaquetária e status de transfusões.[28]

Uma análise de mutações genéticas específicas e prejudiciais na MFP (ASXL1, EZH2, SRSF2 e IDH1/2) constatou que a presença de duas ou mais mutações fornece uma estratificação de prognóstico mais precisa (em relação à sobrevida e à transformação em leucemia aguda) que o sistema IPSS ou DIPSS associado isolado.[32] No entanto, os testes dessas mutações ainda não estão disponíveis para uso clínico e, até que estejam, o sistema IPSS e o DIPSS-plus devem continuar sendo utilizados para estabelecer prognósticos individuais dos pacientes e para informar sobre as decisões de tratamento.

A morte geralmente é consequência de falência medular (hemorragia, anemia ou infecção), transformação em leucemia aguda, hipertensão portal, insuficiência cardíaca, caquexia ou metaplasia mieloide com insuficiência de órgãos.

## Diretrizes de diagnóstico

### Europa

#### Guideline for the diagnosis and management of myelofibrosis

**Publicado por:** British Committee for Standards in Haematology

**Última publicação em:**  
2012

### Internacional

#### Proposed criteria for the diagnosis of post-polycythemia vera and post-essential thrombocythemia myelofibrosis

**Publicado por:** International Working Group for Myelofibrosis Research and Treatment

**Última publicação em:**  
2008

#### Proposals and rationale for the revision of the WHO diagnostic criteria for polycythemia vera, essential thrombocythemia, and primary myelofibrosis: recommendations from an ad hoc international expert panel

**Publicado por:** International consensus

**Última publicação em:**  
2007

## Diretrizes de tratamento

### Europa

#### Use of JAK inhibitors in the management of myelofibrosis: a revision of the British Committee for Standards in Haematology guidelines for investigation and management of myelofibrosis 2012

**Publicado por:** British Society for Haematology

**Última publicação em:**  
2014

#### Guideline for the diagnosis and management of myelofibrosis

**Publicado por:** British Society for Haematology

**Última publicação em:**

## Artigos principais

- Reilly JT, McMullin MF, Beer PA, et al; British Committee for Standards in Haematology. Guideline for the diagnosis and management of myelofibrosis. Br J Haematol. 2012 Aug;158(4):453-71. [Texto completo](#) [Resumo](#)
- Reilly JT, McMullin MF, Beer PA, et al. Use of JAK inhibitors in the management of myelofibrosis: a revision of the British Committee for Standards in Haematology guidelines for investigation and management of myelofibrosis 2012. Br J Haematol. 2014 Nov;167(3):418-20. [Resumo](#)
- Cervantes F, Vannucchi AM, Kiladjian JJ, et al.; COMFORT-II investigators. Three-year efficacy, safety, and survival findings from COMFORT-II, a phase 3 study comparing ruxolitinib with best available therapy for myelofibrosis. Blood. 2013 Dec 12;122(25):4047-53. [Texto completo](#) [Resumo](#)
- Verstovsek S, Mesa RA, Gotlib J, et al. Efficacy, safety and survival with ruxolitinib in patients with myelofibrosis: results of a median 2-year follow-up of COMFORT-I. Haematologica. 2013 Dec;98(12):1865-71. [Texto completo](#) [Resumo](#)

## Referências

1. Mesa RA, Verstovsek S, Cervantes F, et al. Primary myelofibrosis (PMF), post polycythemia vera myelofibrosis (post-PV MF), post essential thrombocythemia myelofibrosis (post-ET MF), blast phase PMF (PMF-BP): consensus on terminology by the international working group for myelofibrosis research and treatment (IWG-MRT). Leuk Res. 2007 Jun;31(6):737-40. [Resumo](#)
2. Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. Blood. 2016 May 19;127(20):2391-405. [Texto completo](#) [Resumo](#)
3. Mesa RA, Silverstein MN, Jacobsen SJ, et al. Population-based incidence and survival figures in essential thrombocythemia and agnogenic myeloid metaplasia: an Olmsted County Study, 1976-1995. Am J Hematol. 1999 May;61(1):10-5. [Texto completo](#) [Resumo](#)
4. Mehta J, Wang H, Iqbal SU, et al. Epidemiology of myeloproliferative neoplasms in the United States. Leuk Lymphoma. 2014 Mar;55(3):595-600. [Resumo](#)
5. Titmarsh GJ, Duncombe AS, McMullin MF, et al. How common are myeloproliferative neoplasms? A systematic review and meta-analysis. Am J Hematol. 2014 Jun;89(6):581-7. [Resumo](#)
6. Moulard O, Mehta J, Fryzek J, et al. Epidemiology of myelofibrosis, essential thrombocythemia, and polycythemia vera in the European Union. Eur J Haematol. 2014 Apr;92(4):289-97. [Resumo](#)
7. Tefferi A, Lasho TL, Jimma T, et al. One thousand patients with primary myelofibrosis: the Mayo Clinic experience. Mayo Clin Proc. 2012 Jan;87(1):25-33. [Texto completo](#) [Resumo](#)

8. Cervantes F, Barosi G, Demory JL, et al. Myelofibrosis with myeloid metaplasia in young individuals: disease characteristics, prognostic factors and identification of risk groups. *Br J Haematol*. 1998 Aug;102(3):684-90. [Resumo](#)
9. Passamonti F, Cervantes F, Vannucchi AM, et al. A dynamic prognostic model to predict survival in primary myelofibrosis: a study by the IWG-MRT (International Working Group for Myeloproliferative Neoplasms Research and Treatment). *Blood*. 2010 Mar 4;115(9):1703-8. [Texto completo](#) [Resumo](#)
10. Pardanani A, Guglielmelli P, Lasho TL, et al. Primary myelofibrosis with or without mutant MPL: comparison of survival and clinical features involving 603 patients. *Leukemia*. 2011 Dec;25(12):1834-9. [Resumo](#)
11. Tefferi A, Lasho TL, Finke CM, et al. CALR vs JAK2 vs MPL-mutated or triple-negative myelofibrosis: clinical, cytogenetic and molecular comparisons. *Leukemia*. 2014 Jul;28(7):1472-7. [Resumo](#)
12. Tefferi A. Primary myelofibrosis: 2017 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am J Hematol*. 2016 Dec;91(12):1262-71. [Texto completo](#) [Resumo](#)
13. Tefferi A, Barbui T. Polycythemia vera and essential thrombocythemia: 2017 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am J Hematol*. 2017 Jan;92(1):94-108. [Texto completo](#) [Resumo](#)
14. Brecqueville M, Rey J, Devillier R, et al. Array comparative genomic hybridization and sequencing of 23 genes in 80 patients with myelofibrosis at chronic or acute phase. *Haematologica*. 2014 Jan;99(1):37-45. [Texto completo](#) [Resumo](#)
15. Anderson RE, Hoshino T, Yamamoto T. Myelofibrosis with myeloid metaplasia in survivors of the atomic bomb in Hiroshima. *Ann Intern Med*. 1964 Jan;60:1-18. [Resumo](#)
16. Hu H. Benzene-associated myelofibrosis. *Ann Intern Med*. 1987 Jan;106(1):171-2. [Resumo](#)
17. Wilkins BS, Erber WN, Bareford D, et al. Bone marrow pathology in essential thrombocythemia: interobserver reliability and utility for identifying disease subtypes. *Blood*. 2008 Jan 1;111(1):60-70. [Texto completo](#) [Resumo](#)
18. Kuter DJ, Bain B, Mufti G, et al. Bone marrow fibrosis: pathophysiology and clinical significance of increased bone marrow stromal fibres. *Br J Haematol*. 2007 Nov;139(3):351-62. [Resumo](#)
19. Visfeldt J, Andersson M. Pathoanatomical aspects of malignant haematological disorders among Danish patients exposed to thorium dioxide. *APMIS*. 1995 Jan;103(1):29-36. [Resumo](#)
20. Tefferi A, Rumi E, Finazzi G, et al. Survival and prognosis among 1545 patients with contemporary polycythemia vera: an international study. *Leukemia*. 2013 Sep;27(9):1874-81. [Texto completo](#) [Resumo](#)
21. Pardanani AD, Levine RL, Lasho T, et al. MPL515 mutations in myeloproliferative and other myeloid disorders: a study of 1182 patients. *Blood*. 2006 Nov 15;108(10):3472-6. [Texto completo](#) [Resumo](#)

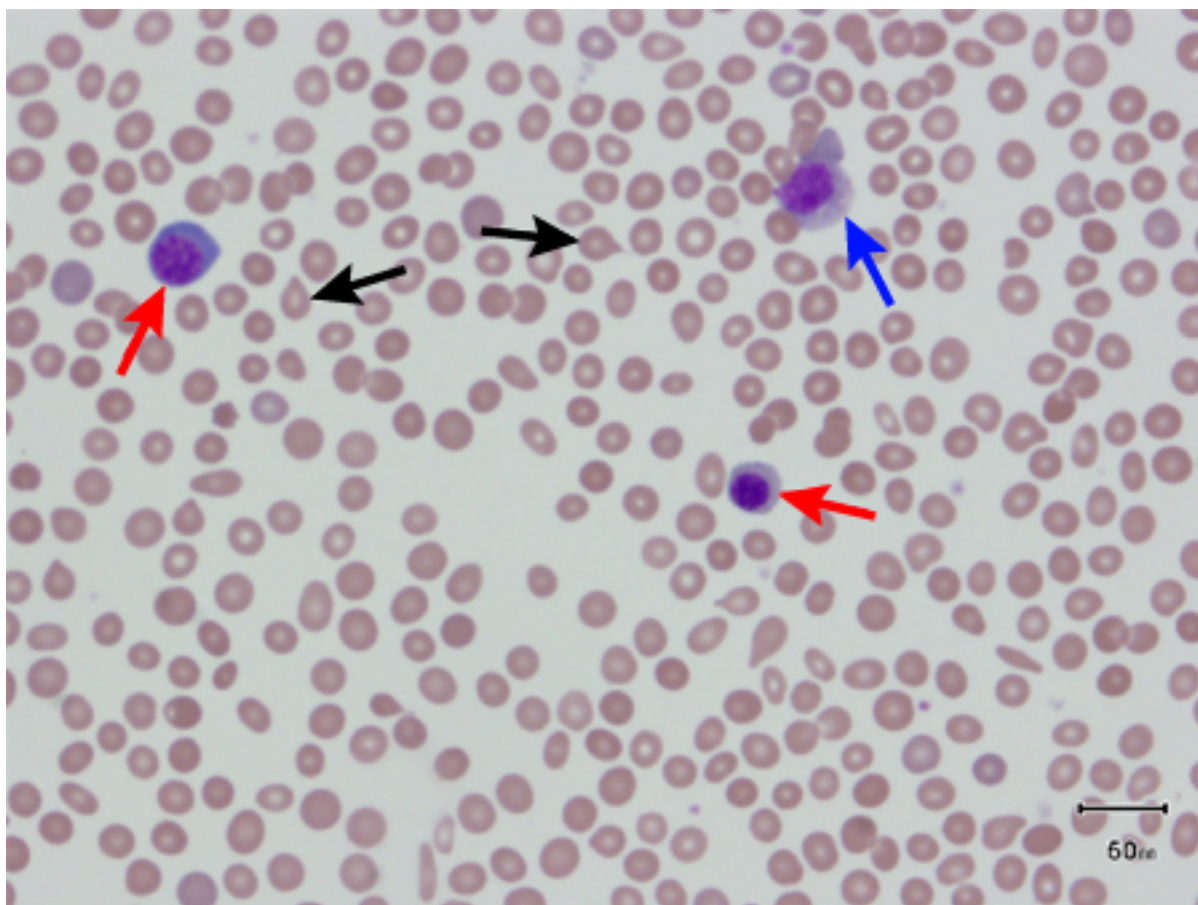


22. Reilly JT, McMullin MF, Beer PA, et al; British Committee for Standards in Haematology. Guideline for the diagnosis and management of myelofibrosis. *Br J Haematol*. 2012 Aug;158(4):453-71. [Texto completo](#) [Resumo](#)
23. Tefferi A, Lasho TL, Schwager SM, et al. The JAK2(V617F) tyrosine kinase mutation in myelofibrosis with myeloid metaplasia: lineage specificity and clinical correlates. *Br J Haematol*. 2005 Nov;131(3):320-8. [Resumo](#)
24. Glew RH, Haese WH, McIntyre PA. Myeloid metaplasia with myelofibrosis: the clinical spectrum of extramedullary hematopoiesis and tumor formation. *Johns Hopkins Med J*. 1973 May;132(5):253-70. [Resumo](#)
25. Reilly JT, McMullin MF, Beer PA, et al. Use of JAK inhibitors in the management of myelofibrosis: a revision of the British Committee for Standards in Haematology guidelines for investigation and management of myelofibrosis 2012. *Br J Haematol*. 2014 Nov;167(3):418-20. [Resumo](#)
26. Barosi G, Ambrosetti A, Finelli C, et al. The Italian Consensus Conference on diagnostic criteria for myelofibrosis with myeloid metaplasia. *Br J Haematol*. 1999 Mar;104(4):730-7. [Resumo](#)
27. Cervantes F, Dupriez B, Pereira A, et al. New prognostic scoring system for primary myelofibrosis based on a study of the International Working Group for Myelofibrosis Research and Treatment. *Blood*. 2009 Mar 26;113(13):2895-901. [Texto completo](#) [Resumo](#)
28. Gangat N, Caramazza D, Vaidya R, et al. DIPSS plus: a refined Dynamic International Prognostic Scoring System for primary myelofibrosis that incorporates prognostic information from karyotype, platelet count, and transfusion status. *J Clin Oncol*. 2011 Feb 1;29(4):392-7. [Texto completo](#) [Resumo](#)
29. Tefferi A, Guglielmelli P, Larson DR, et al. Long-term survival and blast transformation in molecularly annotated essential thrombocythemia, polycythemia vera, and myelofibrosis. *Blood*. 2014 Oct 16;124(16):2507-13. [Texto completo](#) [Resumo](#)
30. Rotunno G, Pacilli A, Artusi V, et al. Epidemiology and clinical relevance of mutations in post-polycythemia vera and post-essential thrombocythemia myelofibrosis: a study on 359 patients of the AGIMM group. *Am J Hematol*. 2016 Jul;91(7):681-6. [Texto completo](#) [Resumo](#)
31. Rampal R, Ahn J, Abdel-Wahab O, et al. Genomic and functional analysis of leukemic transformation of myeloproliferative neoplasms. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2014 Dec 16;111(50):E5401-10. [Texto completo](#) [Resumo](#)
32. Guglielmelli P, Lasho TL, Rotunno G, et al. The number of prognostically detrimental mutations and prognosis in primary myelofibrosis: an international study of 797 patients. *Leukemia*. 2014 Sep;28(9):1804-10. [Resumo](#)
33. Silver RT, Kiladjan JJ, Hasselbalch HC. Interferon and the treatment of polycythemia vera, essential thrombocythemia and myelofibrosis. *Expert Rev Hematol*. 2013 Feb;6(1):49-58. [Resumo](#)
34. Kröger NM, Deeg JH, Olavarria E, et al. Indication and management of allogeneic stem cell transplantation in primary myelofibrosis: a consensus process by an EBMT/ELN international working group. *Leukemia*. 2015 Nov;29(11):2126-33. [Resumo](#)

35. Rondelli D, Goldberg JD, Isola L, et al. MPD-RC 101 prospective study of reduced-intensity allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in patients with myelofibrosis. *Blood*. 2014 Aug 14;124(7):1183-91. [Texto completo](#) [Resumo](#)
36. Ballen KK, Shrestha S, Sobocinski KA, et al. Outcome of transplantation for myelofibrosis. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2010 Mar;16(3):358-67. [Texto completo](#) [Resumo](#)
37. Kröger N, Holler E, Kobbe G, et al. Allogeneic stem cell transplantation after reduced-intensity conditioning in patients with myelofibrosis: a prospective, multicenter study of the Chronic Leukemia Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Blood*. 2009 Dec 17;114(26):5264-70. [Texto completo](#) [Resumo](#)
38. Verstovsek S, Mesa RA, Gotlib J, et al. A double-blind, placebo-controlled trial of ruxolitinib for myelofibrosis. *N Engl J Med*. 2012 Mar 1;366(9):799-807. [Texto completo](#) [Resumo](#)
39. Harrison C, Kiladjan JJ, Al-Ali HK, et al. JAK inhibition with ruxolitinib versus best available therapy for myelofibrosis. *N Engl J Med*. 2012 Mar 1;366(9):787-98. [Texto completo](#) [Resumo](#)
40. Cervantes F, Vannucchi AM, Kiladjan JJ, et al.; COMFORT-II investigators. Three-year efficacy, safety, and survival findings from COMFORT-II, a phase 3 study comparing ruxolitinib with best available therapy for myelofibrosis. *Blood*. 2013 Dec 12;122(25):4047-53. [Texto completo](#) [Resumo](#)
41. Harrison CN, Mesa RA, Kiladjan JJ, et al. Health-related quality of life and symptoms in patients with myelofibrosis treated with ruxolitinib versus best available therapy. *Br J Haematol*. 2013 Jul;162(2):229-39. [Resumo](#)
42. Verstovsek S, Mesa RA, Gotlib J, et al. Efficacy, safety and survival with ruxolitinib in patients with myelofibrosis: results of a median 2-year follow-up of COMFORT-I. *Haematologica*. 2013 Dec;98(12):1865-71. [Texto completo](#) [Resumo](#)
43. Talpaz M, Paquette R, Afrin L, et al. Interim analysis of safety and efficacy of ruxolitinib in patients with myelofibrosis and low platelet counts. *J Hematol Oncol*. 2013 Oct 29;6(1):81. [Texto completo](#) [Resumo](#)
44. Grunwald MR, Spivak JL. Ruxolitinib enhances platelet production in patients with thrombocytopenic myelofibrosis. *J Clin Oncol*. 2016 Feb 10;34(5):e38-40. [Texto completo](#) [Resumo](#)
45. Mesa RA. How I treat symptomatic splenomegaly in patients with myelofibrosis. *Blood*. 2009 May 28;113(22):5394-400. [Texto completo](#) [Resumo](#)
46. Thomas DA, Giles FJ, Albitar M, et al. Thalidomide therapy for myelofibrosis with myeloid metaplasia. *Cancer*. 2006 May 1;106(9):1974-84. [Texto completo](#) [Resumo](#)
47. Mesa RA, Steensma DP, Pardanani A, et al. A phase 2 trial of combination low-dose thalidomide and prednisone for the treatment of myelofibrosis with myeloid metaplasia. *Blood*. 2003 Apr 1;101(7):2534-41. [Texto completo](#) [Resumo](#)

48. Elliott MA, Chen MG, Silverstein MN, et al. Splenic irradiation for symptomatic splenomegaly associated with myelofibrosis with myeloid metaplasia. *Br J Haematol.* 1998 Nov;103(2):505-11. [Texto completo](#) [Resumo](#)
49. Bouabdallah R, Coso D, Gonzague-Casabianca L, et al. Safety and efficacy of splenic irradiation in the treatment of patients with idiopathic myelofibrosis: a report on 15 patients. *Leuk Res.* 2000 Jun;24(6):491-5. [Resumo](#)
50. Silver RT, Vandrís K, Goldman JJ. Recombinant interferon-alpha may retard progression of early primary myelofibrosis: a preliminary report. *Blood.* 2011 Jun 16;117(24):6669-72. [Texto completo](#) [Resumo](#)
51. Hernández-Boluda JC, Correa JG, García-Delgado R, et al. Predictive factors for anemia response to erythropoiesis-stimulating agents in myelofibrosis. *Eur J Haematol.* 2017 Apr;98(4):407-14. [Resumo](#)
52. Steensma DP, Mesa RA, Li CY, et al. Etanercept, a soluble tumor necrosis factor receptor, palliates constitutional symptoms in patients with myelofibrosis with myeloid metaplasia: results of a pilot study. *Blood.* 2002 Mar 15;99(6):2252-4. [Texto completo](#) [Resumo](#)
53. Mesa RA, Li CY, Ketterling RP, et al. Leukemic transformation in myelofibrosis with myeloid metaplasia: a single-institution experience with 91 cases. *Blood.* 2005 Feb 1;105(3):973-7. [Texto completo](#) [Resumo](#)

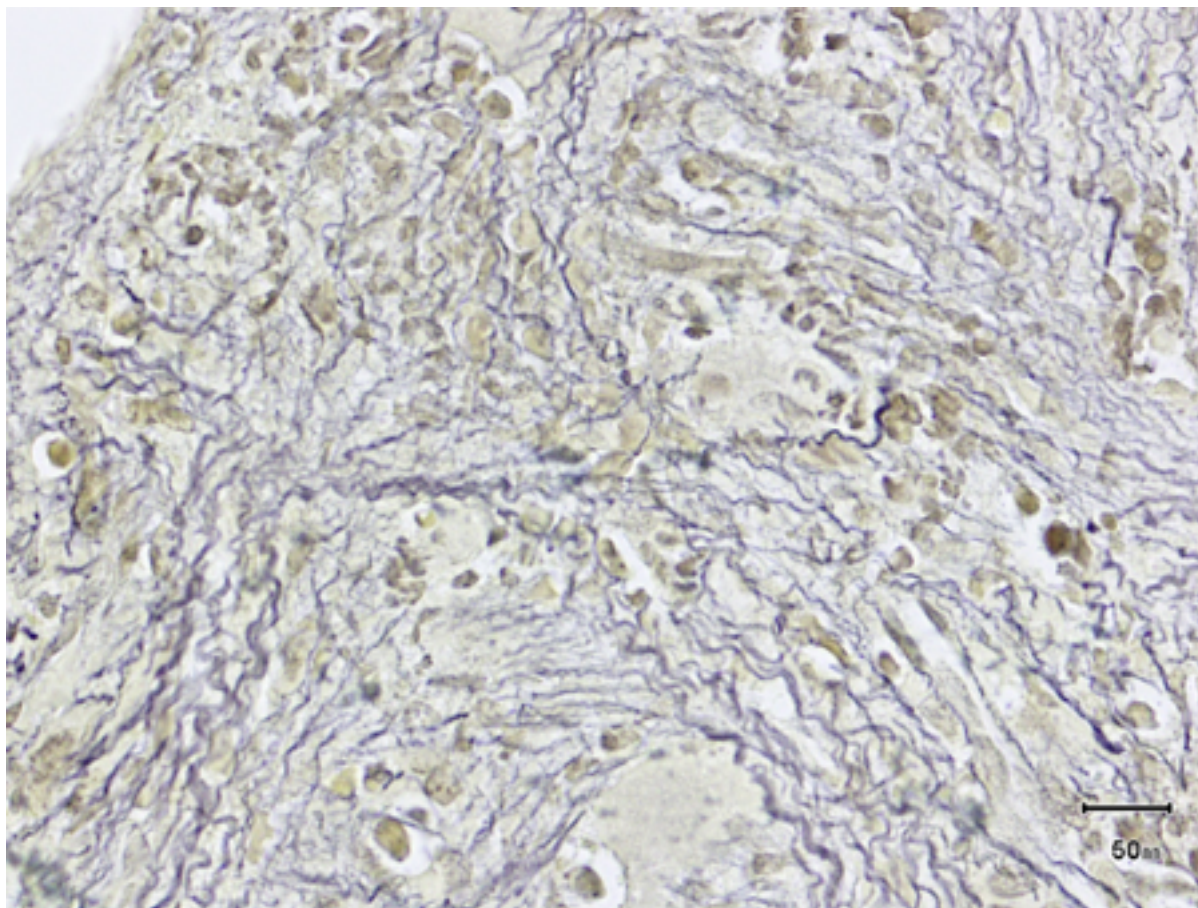
## Imagens



*Figura 1: Esfregaço de sangue periférico mostrando eritrócitos em forma de lágrima (setas pretas), 2 eritrócitos nucleados (setas vermelhas) e um mielócito (seta azul)*

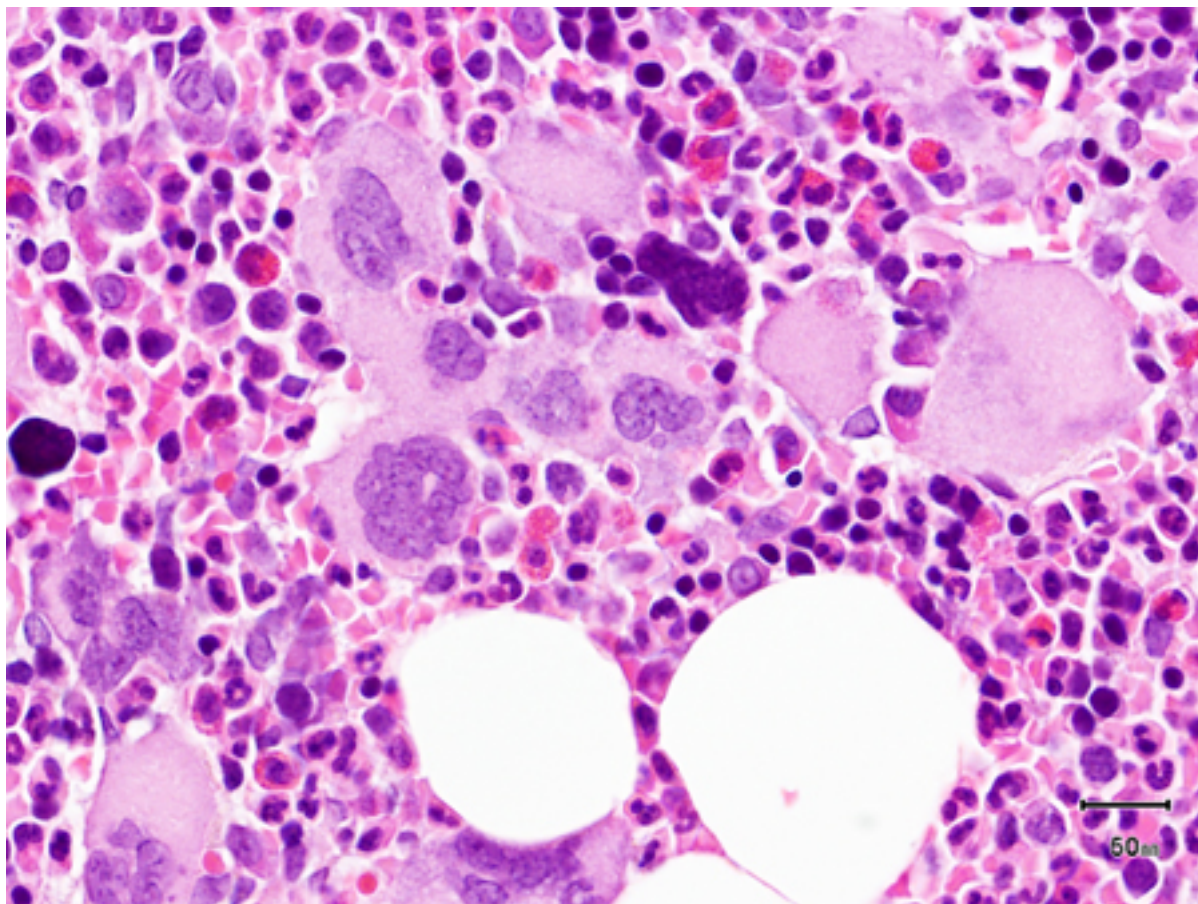
*Do acervo de A. Emadi e J.L. Spivak; usado com permissão*





*Figura 2: Biópsia de medula óssea mostrando aumento da deposição de reticulina*

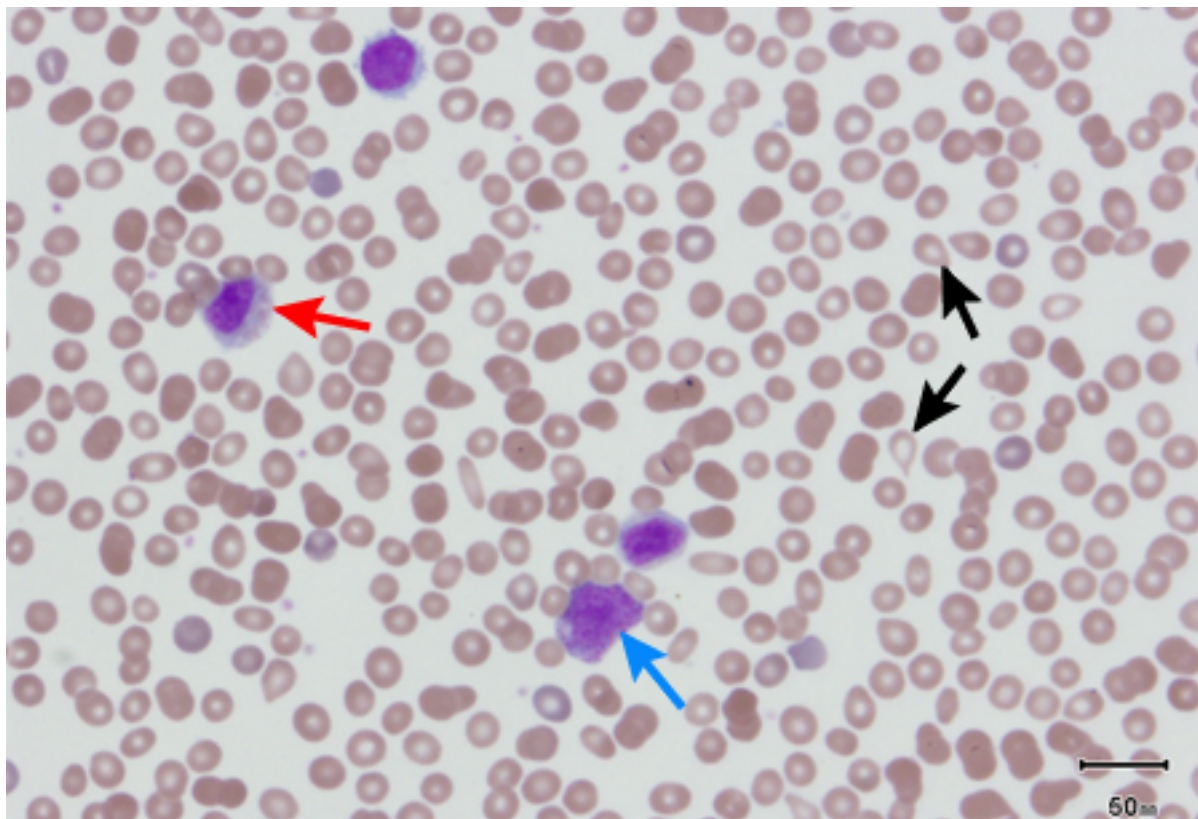
*Do acervo de A. Emadi e J.L. Spivak; usado com permissão*



*Figura 3: Biópsia da medula óssea por trefina mostrando hiperplasia e agrupamentos megacariocíticos*

*Do acervo de A. Emadi e J.L. Spivak; usado com permissão*





*Figura 4: Esfregaço de sangue periférico que mostra reação leucoeritroblástica: eritrócitos em forma de lágrima (setas pretas), mielócito (seta vermelha) e promielócito (seta azul)*

*Do acervo de A. Emadi e J.L. Spivak; usado com permissão*

## Aviso legal

Este conteúdo destinase a médicos que não estão nos Estados Unidos e no Canadá. O BMJ Publishing Group Ltd. ("BMJ Group") procura certificarse de que as informações fornecidas sejam precisas e estejam atualizadas; no entanto, não fornece garantias nesse sentido, tampouco seus licenciantes, que fornecem determinadas informações vinculadas ao seu conteúdo ou acessíveis de outra forma. O BMJ Group não defende nem endossa o uso de qualquer tratamento ou medicamento aqui mencionado, nem realiza o diagnóstico de pacientes. Os médicos devem utilizar seu próprio julgamento profissional ao utilizar as informações aqui contidas, não devendo considerá-las substitutas, ao abordar seus pacientes.

As informações aqui contidas não contemplam todos os métodos de diagnóstico, tratamento, acompanhamento e medicação, nem possíveis contraindicações ou efeitos colaterais. Além disso, com o surgimento de novos dados, tais padrões e práticas da medicina sofrem alterações; portanto, é necessário consultar diferentes fontes. É altamente recomendável que os usuários confirmem, por conta própria, o diagnóstico, os tratamentos e o acompanhamento especificado e verifiquem se são adequados para o paciente na respectiva região. Além disso, é necessário examinar a bula que acompanha cada medicamento prescrito, a fim de verificar as condições de uso e identificar alterações na posologia ou contraindicações, em especial se o agente a ser administrado for novo, raramente utilizado ou tiver alcance terapêutico limitado. Devese verificar se, na sua região, os medicamentos mencionados são licenciados para o uso especificado e nas doses determinadas. Essas informações são fornecidas "no estado em que se encontram" e, na forma da lei, o BMJ Group e seus licenciantes não assumem qualquer responsabilidade por nenhum aspecto da assistência médica administrada com o auxílio dessas informações, tampouco por qualquer outro uso destas. Estas informações foram traduzidas e adaptadas com base no conteúdo original produzido pelo BMJ no idioma inglês. O conteúdo traduzido é fornecido tal como se encontra na versão original em inglês. A precisão ou confiabilidade da tradução não é garantida nem está implícita. O BMJ não se responsabiliza por erros e omissões provenientes da tradução e da adaptação, ou de qualquer outra forma, e na máxima extensão permitida por lei, o BMJ não deve incorrer em nenhuma responsabilidade, incluindo, mas sem limitação, a responsabilidade por danos provenientes do conteúdo traduzido.

**NOTA DE INTERPRETAÇÃO:** Os numerais no conteúdo traduzido são exibidos de acordo com a configuração padrão para separadores numéricos no idioma inglês original: por exemplo, os números de 4 dígitos não incluem vírgula nem ponto decimal; números de 5 ou mais dígitos incluem vírgulas; e números menores que a unidade são representados com pontos decimais. Consulte a tabela explicativa na Tab 1. O BMJ não aceita ser responsabilizado pela interpretação incorreta de números em conformidade com esse padrão especificado para separadores numéricos. Esta abordagem está em conformidade com a orientação do Serviço Internacional de Pesos e Medidas (International Bureau of Weights and Measures) (resolução de 2003)

<http://www1.bipm.org/jsp/en/ViewCGPMResolution.jsp>

Estilo do BMJ Best Practice	
Numerais de 5 dígitos	10,000
Numerais de 4 dígitos	1000
Numerais < 1	0.25

**Tabela 1 Estilo do BMJ Best Practice no que diz respeito a numerais**



O BMJ pode atualizar o conteúdo traduzido de tempos em tempos de maneira a refletir as atualizações feitas nas versões originais no idioma inglês em que o conteúdo traduzido se baseia. É natural que a versão em português apresente eventuais atrasos em relação à versão em inglês enquanto o conteúdo traduzido não for atualizado. A duração desses atrasos pode variar.

Veja os [termos e condições do website](#).

Contacte-nos

+ 44 (0) 207 111 1105

[support@bmj.com](mailto:support@bmj.com)

BMJ

BMA House

Tavistock Square

London

WC1H 9JR

UK

# BMJ Best Practice

## Colaboradores:

---

### // Autores:

#### **Jerry L. Spivak, MD**

---

Professor of Medicine and Oncology

Division of Hematology, Johns Hopkins University School of Medicine, Baltimore, MD

DIVULGAÇÕES: JLS is an author of a reference cited in this topic and is a consultant for Incyte.

### // Reconhecimentos:

Professor Jerry Spivak would like to gratefully acknowledge Dr Ashkan Emadi, a previous contributor to this topic. AE declares that he has no competing interests.

### // Colegas revisores:

#### **John T. Reilly, BSc, MD, FRCP, FRCPATH**

---

Professor and Consultant in Haematology

Royal Hallamshire Hospital, Sheffield, UK

DIVULGAÇÕES: JTR is an author of a number of references cited in this topic.

#### **Giovanni Barosi, MD**

---

Director of the Laboratory of Clinical Epidemiology

IRCCS Policlinico S. Matteo Foundation, Pavia, Italy

DIVULGAÇÕES: GB declares that he has no competing interests.

#### **Richard Silver, MD**

---

Myeloproliferative Disorders Program Specialist

Department of Medicine, Division of Hematology and Medical Oncology, Weill Cornell Medical College, New York, NY

DIVULGAÇÕES: RS is an author of a reference cited in this topic.