

Relato de Caso / Case Report

## Duas classes de mutação na evolução de policitemia vera para leucemia mielóide aguda

### *Two-hit model of leukemogenesis in the evolution of polycythemia vera to acute myeloid leukemia*

Juliana C. C. Ribeiro<sup>1</sup>

Maria Regina R. Silva<sup>2</sup>

Maria de Lourdes L. F. Chauffaille<sup>3</sup>

*Policitemia vera (PV) é doença mieloproliferativa crônica com risco de transformação para mielofibrose ou para leucemia mielóide aguda (LMA) na evolução da doença. Dez a 25% dos pacientes têm anormalidade citogenética ao diagnóstico, chegando a 50% com a progressão. Relatamos caso de PV com transformação para LMA no qual foi possível demonstrar a teoria de duas classes de mutação: uma indutora de proliferação e outra de bloqueio de maturação. Caso: Paciente feminina, 55 anos, PV diagnosticada em 2002, com mutação JAK2V617F, cariótipo normal, tratada com flebotomias e hidroxiureia. Em 2006 houve progressão para mielofibrose pós-policitêmica e novo cariótipo mostrou 46,XX,del(20)(q13.1) em 4/20 metáfases. Análise por FISH para região 20q13 em amostra estocada confirmou a deleção ao diagnóstico. Após um ano houve transformação para LMA. A mutação JAK2V617F é suficiente para causar proliferação de precursores eritropoéticos, sendo o mecanismo fisiopatogênico primário na PV. Entretanto, a evolução da doença é heterogênea, sugerindo a ocorrência de fenômenos adicionais, levando à instabilidade genômica e contribuindo para a leucemogênese. O caso apresentado sustenta o modelo de dois passos na progressão da PV para LMA, no qual uma classe de mutação gênica confere vantagem proliferativa (JAK2V617F) e outra classe bloqueia a diferenciação hematopoética (deleção 20q). Evidenciaram-se nessa paciente dois eventos contribuindo para a proliferação e para o bloqueio de maturação. Outros mecanismos devem estar implicados e estudos prospectivos devem ser encorajados na tentativa de elucidação dos diferentes passos envolvidos na leucemogênese. Rev. Bras. Hematol. Hemoter. 2009;31(2):115-117.*

**Palavras-chave:** Deleção 20q; JAK2.

## Introdução

Policitemia vera (PV) é doença clonal de célula-tronco hematopoética, caracterizada por risco de transformação em mielofibrose ou em leucemia mielóide aguda/síndrome mielodisplásica (LMA/SMD) de 5% a 15% após dez anos de doença.<sup>1,2</sup> Dez a 25% dos pacientes têm anormalidade cromossômica ao diagnóstico, chegando a 50% com a evolu-

ção da doença.<sup>3</sup> A del(20q) é uma das alterações citogenéticas mais frequentes, entretanto seu significado prognóstico não está claro.<sup>3</sup> Sugere-se que a deleção leve à inativação de um ou mais genes supressores de tumor, no entanto esses genes ainda não foram identificados.<sup>4</sup>

A mutação V617F no gene Jak2 no cromossomo 9p24.1 foi identificada recentemente em leucócitos do sangue periférico da maioria dos pacientes com PV e em cerca da metade

<sup>1</sup>Médica Residente em Hematologia na Universidade Federal de São Paulo, Unifesp – São Paulo-SP.

<sup>2</sup>Professor da Universidade Federal de São Paulo, Unifesp – São Paulo-SP.

<sup>3</sup>Livre-docência. Universidade Federal de São Paulo, Unifesp – São Paulo-SP.

Universidade Federal de São Paulo, Disciplina de Hematologia e Hemoterapia – São Paulo-SP.

**Correspondência:** Maria de Lourdes L. F. Chauffaille

Disciplina de Hematologia – Unifesp

Rua Botucatu, 740 – Vila Clementino

04023-900 – São Paulo-SP – Brasil

E-mail: juccribeiro@yahoo.com.br

Doi: 10.1590/S1516-84842009005000016

dos casos de mielofibrose primária e trombocitemia essencial.<sup>5</sup> O  $JAK2^{V617F}$  é uma tirosinoquinase constitutivamente ativada, que resulta em hiperativação da via de sinalização correspondente, levando à proliferação eritróide independente de eritropoetina.<sup>6</sup>

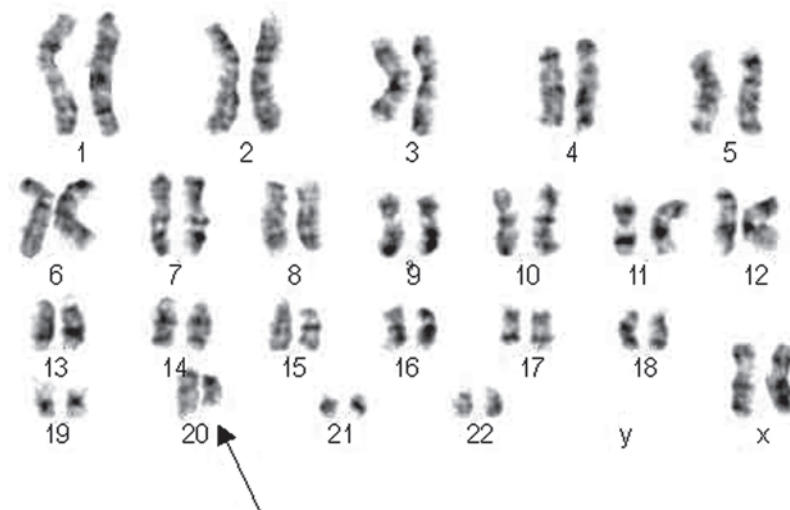
O objetivo deste relato é apresentar um caso de PV no qual, durante a evolução para mielofibrose e posteriormente para LMA, pôde-se demonstrar a teoria de dois passos na progressão da PV para a LMA. Segundo essa teoria, uma classe de mutações leva a uma vantagem proliferativa (no caso  $JAK2^{V617F}$ ) enquanto a outra bloqueia a diferenciação hematopoética (del20q).<sup>7</sup>

### Relato do caso

Paciente feminina, 55 anos, teve o diagnóstico de PV, segundo os critérios da Organização Mundial de Saúde, em 2002. O hemograma mostrava concentração de hemoglobina de 19,7g/dL, leucócitos =  $16.3 \times 10^9/L$  e plaquetas =  $257 \times 10^9/L$ . Apresentava esplenomegalia a 4 cm do rebordo costal esquerdo e a biópsia de medula óssea com panmielose. A pesquisa da mutação  $JAK2^{V617F}$  foi positiva e o cariótipo era normal ao diagnóstico. A paciente foi tratada com flebotomias e hidroxiureia. Após cerca de quatro anos de evolução, a paciente evoluiu com progressão da doença caracterizada por aumento importante do tamanho do baço e hiperleucocitose com  $296 \times 10^9/L$  leucócitos. A análise do sangue periférico mostrava eritroblastos circulantes e hemácias em lâgrima, e à biópsia de medula óssea havia proliferação reticulínica grau III. Novo cariótipo revelou 46,XX,del(20)(q13.1) em quatro das vinte metáfases analisadas. Com base nos critérios clínicos e laboratoriais, foi feito o diagnóstico de mielofibrose pós-policitêmica. Com o intuito de saber se havia 20q- ao diagnóstico, foi feita a análise por FISH em amostra do diagnóstico, armazenada em solução de Carnoy, que confirmou a presença dessa deleção, mas em apenas 20% das 300 interfases analisadas. A paciente evoluiu em seis meses para LMA, com 38% de blastos em sangue periférico com expressão de CD13, CD33, CD34, HLA-DR, CD117 e CD65.

### Discussão

O caso apresentado demonstra o modelo de evolução em dois passos na progressão de uma neoplasia mielóide. A mutação  $JAK2^{V617F}$  é suficiente para causar proliferação de precursores eritropoéticos e é o mecanismo fisiopatogênico primário na PV. Entretanto, a evolução da doença é heterogênea, o que sugere a ocorrência de fenômenos genéticos adicionais, levando à instabilidade genômica e contribuindo para a leucemogênese.



Cariótipo 46,XX,del(20)(q13.1)

A deleção do braço longo do cromossomo 20 representa uma alteração citogenética frequente em doenças mieloproliferativas, podendo ocorrer tanto em fase precoce como na progressão da doença.<sup>8</sup> Essa alteração não tem sido associada a prognóstico desfavorável. Nesse caso, parece haver correlação entre a expansão do clone com a del(20q) e a progressão da doença, já que a del(20q) foi detectada apenas por FISH ao diagnóstico, tornando-se presente no cariótipo com a evolução da doença.

O caso apresentado sustenta o modelo de dois passos na progressão da PV para LMA, proposto por Gilliland e colaboradores em 2002, no qual uma classe de mutação gênica confere vantagem proliferativa ( $JAK2^{V617F}$ ) e outra bloqueia a diferenciação hematopoética (deleção 20q).<sup>7</sup> Entretanto, nesses casos, apesar da perda de material cromossômico sugerir bloqueio da ação de genes de supressão tumoral, tais genes ainda não foram identificados e nem aqueles que estariam implicados nesse fenômeno específico. Resta ainda por ser considerado o papel da haploinsuficiência na leucemogênese, que também pode ser relevante.

Em conclusão, foi evidenciado nessa paciente pelo menos dois eventos que contribuem para a proliferação e para o bloqueio de maturação. Outros mecanismos devem estar implicados e estudos prospectivos devem ser encorajados na tentativa de elucidação dos diferentes passos envolvidos leucemogênese.

### Abstract

*Polycythemia vera (PV) is a chronic myeloproliferative disorder that can evolve to marrow fibrosis or acute leukemia (AML). Cytogenetic alterations can be detected in around 25% of patients at diagnosis and in up to 50% of those with progression. We report a case of PV with evolution to AML in which it was possible to demonstrate the two-hit model of leukemogenesis: one mutation*

confers proliferative advantage and another interferes with differentiation. Case: A 55-year-old female patient was diagnosed with PV in 2002 and treated with phlebotomies and hydroxyurea. In 2006, there was progression to post-polycythemic fibrosis with AML one year later. She presented the JAK2V617F mutation. The result of karyotyping performed at diagnosis was normal and at transformation, 46,XX,del(20)(q13.1) was detected in 4/20 metaphases. FISH analysis of a stored sample for 20q13 showed the deletion in 20% of interphases confirming the earlier presence of a clonal abnormality that was not detected by karyotyping. The JAK2V617F mutation is sufficient to cause proliferation of hematopoietic cells and has been established as a primary pathogenetic mechanism in PV. However, the evolution of the disease is heterogeneous, suggesting the occurrence of additional phenomena contributing to leukemogenesis. This case demonstrates the two-hit model in the progression of PV to LMA, in which a class of mutation induces proliferative advantage and another blocks differentiation. Two events which contribute to proliferation and to maturation blockade were detected in this patient. Other mechanisms may be implicated and prospective studies should be encouraged in an attempt to elucidate the different steps involved in leukemogenesis. *Rev. Bras. Hematol. Hemoter.* 2009;31(2):115-117.

**Key words:** 20q deletion, JAK2.

### Agradecimento

Os autores agradecem à Prof. Dra. Mihoko Yamamoto, que realizou o estudo imunofenotípico por ocasião da transformação leucêmica.

### Referências Bibliográficas

1. Spivak JL. Polycythemia vera: myths, mechanisms, and management. *Blood.* 2002;100(13):4272-90.
2. Finazzi G, Caruso V, Marchioli R, Capnist G, Chisesi T, Finelli C, et al. Acute leukemia in polycythemia vera: an analysis of 1638 patients enrolled in a prospective observational study. *Blood.* 2005;105(7):2664-70.
3. Andrieux JL, Demory JL. Karyotype and molecular cytogenetic studies in polycythemia vera. *Curr Hematol Rep.* 2005;4(3):224-9.
4. Brezinová J, Zemanová Z, Ransdorfová S, Sindelárová L, Sisková M, Neuwirtová R, et al. Prognostic significance of del(20q) in patients with hematological malignancies. *Cancer Genet Cytogenet.* 2005;160(2):188-92.
5. Jones AV, Kreil S, Zoi K, Waghorn K, Curtis C, Zhang L, et al. Widespread occurrence of the JAK2 V617F mutation in chronic myeloproliferative disorders. *Blood.* 2005;106(6):2162-8.
6. Campbell PJ, Baxter EJ, Beer PA, Scott LM, Bench AJ, Huntly BJ, et al. Mutation of JAK2 in the myeloproliferative disorders: timing, clonality studies, cytogenetic associations, and role in leukemic transformation. *Blood.* 2006;108(10):3548-55.
7. Gilliland DG. Hematologic malignancies. *Curr Opin Hematol.* 2001;8(4):189-91.
8. Campbell LJ, Garson OM. The prognostic significance of deletion of the long arm of chromosome 20 in myeloid disorders. *Leukemia.* 1994;8(1):67-71.

Avaliação: Editor e dois revisores externos

Conflito de interesse: não declarado

Recebido: 19/09/2008

Aceito após modificações: 22/01/2009