



Universidade Federal de Pernambuco
Centro de Biociências

MILENA PORFÍRIO RODRIGUES

**OCORRÊNCIA SIMULTÂNEA DO GENE DE FUSÃO
BCR-ABL1 E MUTAÇÃO JAK2V617F EM NEOPLASIAS
MIELOPROLIFERATIVAS: UMA REVISÃO NARRATIVA**

Recife
2023

MILENA PORFÍRIO RODRIGUES

**OCORRÊNCIA SIMULTÂNEA DO GENE DE FUSÃO
BCR-ABL1 E MUTAÇÃO JAK2V617F EM NEOPLASIAS
MIELOPROLIFERATIVAS: UMA REVISÃO NARRATIVA**

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado ao Curso de
Graduação em Biomedicina da
Universidade Federal de
Pernambuco, como pré-requisito à
obtenção do título de Bacharel em
Biomedicina.

Orientador: Dr. Pedro Luiz de
França Neto

Coorientador: Prof. Dr. Marcos
André Cavalcanti Bezerra

Recife
2023

Ficha de identificação da obra elaborada pelo autor,
através do programa de geração automática do SIB/UFPE

Rodrigues, Milena Porfírio.

Ocorrência simultânea do gene de fusão BCR-ABL1 e mutação
JAK2V617F em neoplasias mieloproliferativas: uma revisão narrativa /
Milena Porfírio Rodrigues. - Recife, 2023.
47 : il., tab.

Orientador(a): Pedro Luiz de França Neto

Coorientador(a): Marcos André Cavalcanti Bezerra

Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação) - Universidade Federal de
Pernambuco, Centro de Biociências, Biomedicina, 2023.

1. Neoplasias Mieloproliferativas. 2. Leucemia Mieloide Crônica. 3.
Policitemia Vera. 4. Trombocitemia Essencial. 5. Mielofibrose Primária. I.
França Neto, Pedro Luiz de. (Orientação). II. Bezerra, Marcos André
Cavalcanti. (Coorientação). IV. Título.

610 CDD (22.ed.)

MILENA PORFÍRIO RODRIGUES

**OCORRÊNCIA SIMULTÂNEA DO GENE DE FUSÃO BCR-ABL1 E
MUTAÇÃO JAK2V617F EM NEOPLASIAS MIELOPROLIFERATIVAS:
UMA REVISÃO NARRATIVA**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Graduação em Biomedicina da Universidade Federal de Pernambuco, como pré-requisito à obtenção do título de Bacharel em Biomedicina.

Aprovada em:

BANCA EXAMINADORA

Orientador: Dr. Pedro Luiz de França Neto
UFPE / Departamento de Genética

Mestre Gabriela da Silva Arcanjo
UFPE / Departamento de Genética

Especialista Amanda Moreira Gonçalves de Aguiar
UFPE / Departamento de Genética

Dedico este trabalho ao meu Deus, por ter me dado força e por me acompanhar em um dos caminhos mais complexos que escolhi.

**If I have seen further it is by standing
on the shoulders of Giants.**

Sir Isaac Newton

RODRIGUES, Milena Porfírio. **Ocorrência simultânea do gene de fusão BCR-ABL1 e mutação JAK2V617F em neoplasias mieloproliferativas: uma revisão narrativa.** 2023. 47. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Biomedicina) – Universidade Federal de Pernambuco, Recife, 2023.

RESUMO

Neoplasias Mieloproliferativas (NMPs) são distúrbios caracterizados pela proliferação anormal de uma ou mais células da linhagem mieloide na corrente sanguínea. De acordo com a Organização Mundial da Saúde, as quatro entidades principais são: a Leucemia Mieloide Crônica (LMC), a Policitemia Vera (PV), a Trombocitemia Essencial (TE) e a Mielofibrose Primária (MFP), das quais podem ser subdivididas pela presença do Cromossomo Filadélfia. A LMC é um distúrbio clonal caracterizado pela translocação t(9;22)(q34;q11) que resulta na formação do Cromossomo Filadélfia e consequente oncogene BCR-ABL1, responsável pela fisiopatologia da LMC devido ativação constitutiva da tirosina-quinase. A LMC pode apresentar 3 fases baseadas na porcentagem de blastos presentes na medula óssea ou sangue periférico. As manifestações clínicas, quando presentes, são inespecíficas e estão associadas com os principais achados laboratoriais, podendo ser tratadas pelo uso de Inibidores da Tirosina-Quinase (ITQ), como o Mesilato de Imatinibe. Por outro lado, as NMPs cromossomo-Filadélfia negativo compartilham características clínicas, fisiopatológicas e histológicas e possuem como mediador crítico da patogênese a ativação da via JAK-STAT devido, principalmente, a mutação JAK2V617F. Sua frequência é de, aproximadamente, 95% para PV e 50% para TE e MFP. Inicialmente consideradas mutuamente excludentes, casos dessas duas alterações genéticas foram reportados na literatura. Esta revisão bibliográfica teve como propósito fornecer uma visão geral da literatura acerca da ocorrência concomitante do gene de fusão BCR-ABL1 e mutação JAK2V617F, assim como revisar conceitos sobre a fisiopatologia e tratamento das neoplasias mieloproliferativas relacionados com as respectivas anormalidades genéticas. Para coleta dos dados foram utilizados livros e artigos científicos publicados entre 2019 e 2023, encontrados nas plataformas: PubMed, SCIELO e Periódicos CAPES. No total, 9 relatos de casos de pacientes com ambas as mutações foram selecionados. Dentre esses, foi visualizado em 7 casos o aumento da mutação JAK2V617F e diminuição de transcritos BCR-ABL1 após a utilização de ITQs. Conforme identificado, estudos sugerem diferentes hipóteses para ocorrência simultânea de ambas as alterações genéticas, podendo ocorrer no mesmo clone ou em clones distintos. Não obstante, outros artigos sugerem piora do prognóstico para tais pacientes, quando comparados àqueles que só possuem uma mutação. Por fim, embora não existam evidências científicas acerca de uma estratégia de tratamento para esses pacientes, alguns estudos sugerem associação de dois medicamentos: Ruxolitinibe e outro Inibidor da tirosina-quinase como o Imatinibe.

Palavras-chave: BCR ABL1. JAK2V617F. Leucemia Mieloide Crônica. Neoplasias Mieloproliferativas. Concomitante.

RODRIGUES, Milena Porfírio. **Simultaneous occurrence of the BCR-ABL1 fusion gene and JAK2V617F mutation in myeloproliferative neoplasms: a narrative review**. 2023. 47. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Biomedicina) – Universidade Federal de Pernambuco, Recife, 2023.

ABSTRACT

Myeloproliferative Neoplasms (MPNs) are disorders characterized by the abnormal proliferation of one or more cells of the myeloid lineage in the bloodstream. According to the World Health Organization, the four main entities are: Chronic Myeloid Leukemia (CML), Polycythemia Vera (PV), Essential Thrombocythemia (ET) and Primary Myelofibrosis (PMF), which can be subdivided by presence of the Philadelphia Chromosome. CML is a clonal disorder characterized by the t(9;22)(q34;q11) translocation that results in the formation of the Philadelphia Chromosome and consequent BCR-ABL1 oncogene, responsible for the pathophysiology of CML due to constitutive activation of tyrosine kinase. CML can present 3 phases based on the percentage of blasts present in the bone marrow or peripheral blood. Clinical manifestations, when present, are non-specific and are associated with the main laboratory findings, and can be treated with the use of Tyrosine Kinase Inhibitors (TKI), such as Imatinib. On the other hand, negative-Philadelphia chromosome NMPs share clinical, pathophysiological and histological characteristics and have as a critical mediator of pathogenesis the activation of the JAK-STAT pathway, mainly due to the JAK2V617F mutation. Its frequency is approximately 95% for PV and 50% for ET and PMF. Initially considered mutually exclusive, cases of these two genetic alterations were reported in the literature. This bibliographic review aimed to provide an overview of the literature about the concomitant occurrence of the BCR-ABL1 fusion gene and JAK2V617F mutation, as well as review concepts about the pathophysiology and treatment of myeloproliferative neoplasms related to the respective genetic abnormalities. To collect the data, books and scientific articles published between 2019 and 2023 were used, found on the platforms: PubMed, SCIELO and Periódicos CAPES. In total, 9 case reports of patients with both mutations were selected. Among these, an increase in the JAK2V617F mutation and a decrease in BCR-ABL1 transcripts were seen in 7 cases after the use of TKIs. As identified, studies suggest different hypotheses for the simultaneous occurrence of both genetic changes, which may occur in the same clone or in different clones. However, other articles suggest a worsening of the prognosis for such patients, when compared to those who only have one mutation. Finally, although there is no scientific evidence regarding a treatment strategy for these patients, some studies suggest a combination of two medications: Ruxolitinib and another tyrosine kinase inhibitor such as Imatinib.

Key words: BCR ABL1. JAK2V617F. Chronic Myeloid Leukemia. Myeloproliferative Neoplasms. Concomitant.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

- Figura 1** – Eventos moleculares que levam a expressão do fenótipo leucêmico. 16
- Figura 2** – Comparação do modo de ação do BCR-ABL e do Imatinibe na patogênese da Leucemia Mieloide Crônica. 20
- Figura 3** – Composição clonal e possíveis fenótipos relacionados na população de células homozigotas ou heterozigotas para mutação JAK2V617F. 23

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Referências, sexo, idade, fenótipos apresentados, utilização de medicamentos, sequência dos acontecimentos e principais observações dos trabalhos selecionados para revisão de literatura. 31

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ABL	Abelson Murine Leukemia
ACA	Aberrações Cromossômicas Adicionais
ASS	Ácido Acetilsalicílico
ATP	Trifosfato de Adenosina
BCR	Breakpoint Cluster Region
CALR	Calreticulina
EMA	European Medicines Agency
FDA	Food and Drug Administration
FISH	Hibridização Fluorescente "In Situ"
ITQ	Inibidor da Tirosina Quinase
JAK	Janus Quinase
LLA	Leucemia Linfoblástica Aguda
LMA	Leucemia Mieloide Aguda
LMC	Leucemia Mieloide Crônica
LNC	Leucemia Neutrófila Aguda
MAPK	RAS/Proteína Quinase Ativada por Mitógeno
MFP	Mielofibrose Primária
MMM	Mielofibrose com Metaplasia Mieloide
MO	Medula Óssea
MPL	Proto-oncogene do Vírus da Leucemia Mieloproliferativa
NMPs	Neoplasia(s) Mieloproliferativa(s)
OMS	Organização Mundial da Saúde
PI3K	Fosfatidilinositol-3-quinase
PV	Policitemia Vera
RT-PCR	Reação em Cadeia da Polimerase com Transcriptase Reversa
STAT	Transdutor de Sinal e Ativador de vias de Transcrição
TE	Trombocitemia Essencial

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	12
2	REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	14
2.1	NEOPLASIA MIELOPROLIFERATIVA CROMOSSOMO FILADÉLFIA POSITIVO	14
2.1.1	Leucemia Mieloide Crônica	15
2.1.1.1	Achados laboratoriais e manifestações clínicas	17
2.1.1.2	Tratamento	19
2.2	NEOPLASIAS MIELOPROLIFERATIVAS CROMOSSOMO FILADÉLFIA NEGATIVO CLÁSSICAS	21
2.2.1	Policitemia Vera	23
2.2.2	Trombocitemia Essencial	24
2.2.3	Mielofibrose Primária	25
3	OBJETIVOS	27
3.1	Objetivo geral	27
3.2	Objetivos específicos	27
4	METODOLOGIA	28
4.1	FLUXOGRAMA	29
5	RESULTADOS E DISCUSSÃO	30
6	CONCLUSÃO	40
	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	41

1 INTRODUÇÃO

A proliferação anormal de uma ou mais células da linhagem mieloide na corrente sanguínea dá origem a um grupo heterogêneo de distúrbios conhecido como Neoplasias Mieloproliferativas (NMPs) que são classificados de acordo com suas características clínicas, fenotípicas e genômicas. A Organização Mundial da Saúde (OMS) reconhece como 4 principais NMPs: a Leucemia Mieloide Crônica (LMC), a Policitemia Vera (PV), a Trombocitemia Essencial (TE) e a Mielofibrose Primária (MFP). Embora ontologicamente pertencentes ao mesmo grupo, esses distúrbios podem ser subdivididos pela presença do Cromossomo Filadélfia, sendo a LMC Cromossomo Filadélfia positivo e as demais, negativos (Arber et al., 2016).

O Cromossomo Filadélfia $t(9;22)(q34;q11)$ resulta de uma translocação recíproca e balanceada entre o gene ABL1 localizado no braço longo do cromossomo 9 com o gene BCR localizado no cromossomo 22. A formação do gene híbrido BCR-ABL1 e, mais especificamente, a codificação da proteína de fusão anormal p210 BCR-ABL1 é responsável pela fisiopatologia da LMC em 95% dos casos devido alterações em processos celulares de crescimento, proliferação e sobrevivência a partir da ativação constitutiva da tirosina-quinase (Bollmann, Giglio, 2011; Haider, Anwer, 2023). Os achados laboratoriais incluem leucocitose devido presença de granulócitos em vários estágios de maturação, trombocitose e anemia. A medula óssea apresenta-se hiper celular e pode ocorrer aumento de basófilos e eosinófilos (Eden, Coviello, 2023). Ademais, a partir do quantitativo de blastos na medula óssea ou sangue periférico, é possível classificar a LMC em 3 fases: crônica (até 10%), acelerada (de 10% a 19%) e blástica (acima de 20%) (Arber et al., 2016). Os sinais e sintomas podem variar a depender da fase da doença, mas usualmente resultam da anemia e esplenomegalia. Atualmente, a primeira linha de tratamento são os Inibidores de Tirosina Quinase (ITQ), sendo o principal o Mesilato de Imatinibe, capaz de promover boa resposta molecular e ausência de efeitos tóxicos cumulativos, podendo ser o medicamento de escolha para pacientes com comorbidades (Hochhaus et al., 2020; Vener et al., 2020; Eden, Coviello, 2023).

Por sua vez, as neoplasias BCR-ABL1 negativas possuem como mediador crítico da patogênese a ativação da via JAK-STAT devido as mutações Calreticulina (CARL), MPL e, mais comumente, JAK2V617F. Esta última é causada por uma troca de nucleotídeos (guanina pela timina) que provoca uma substituição dos aminoácidos

valina para fenilalanina no códon 617 do gene *JAK2* e possui frequência de, aproximadamente, 95% para PV e 50% para TE e MFP (James, 2005; Vainchenker et al., 2011; Thapa et al., 2023). A ativação da via JAK estimula proliferação, diferenciação, migração e apoptose celular, assim, apesar de serem classificadas como distintas, compartilham características clínicas, fisiopatológicas e histológicas, podendo ser tratadas com terapia antiplaquetária e/ou Ruxolitinibe (Inibidor da tirosina quinase). Contudo, são caracterizadas primordialmente por: poliglobulia na PV, trombocitose na TE e fibrose da medula óssea, presença de dacriócitos, hemácias imaturas e achados de eritropoiese ineficaz na MFP (Thapa et al., 2023).

As alterações genéticas BCR-ABL1 e JAK2V617F foram inicialmente consideradas mutuamente exclusivas, no entanto, casos foram reportados na literatura (Pieri et al., 2011; Martin-Cabrera et al., 2017; Soderquist et al., 2018). Entretanto, uma vez que não é compreendido como esses clones se relacionam em um nível molecular, é incerto dizer se tais aberrações surgem em dois clones ou em um único clone com uma patologia sendo dominante e capaz de suprimir a outra (Zhou et al., 2015; Ahmad et al., 2021). Ademais, estudos demonstraram aumento da carga alélica JAK2V617F em até 61% após utilização de Inibidores de tirosina quinase para tratamento da LMC BCR-ABL1 positiva (Pieri et al., 2011). Contudo, não somente o perfil fenotípico inicial apresenta-se variado, como também, a carga mutacional – podendo aumentar ou diminuir diferentemente em cada paciente (Zhang et al., 2022; Soriani et al., 2022).

2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

2.1 NEOPLASIA MIELOPROLIFERATIVA CROMOSSOMO FILADÉLFIA POSITIVO

A hematopoiese normal é um processo estritamente regulado no qual as células do tecido sanguíneo são produzidas de maneira hierárquica e carregam funções biológicas específicas. As células-tronco hematopoiéticas originam células progenitoras que se restringem a uma linhagem, até se diferenciarem em células sanguíneas maduras, e, logo, necessitam se autorrenovar e proliferar de forma equilibrada e constante, buscando manter a constituição de todas as linhagens. Nesse aspecto, a homeostase do sistema hematopoiético requer um manejo meticuloso dos processos de proliferação, morte celular, diferenciação, interação e migração, sendo que o desequilíbrio de algum desses processos pode resultar em diferentes patologias (Hoffman, 2018).

As neoplasias mieloproliferativas (NMPs) correspondem a um grupo heterogêneo de distúrbios das células-tronco hematopoiéticas, caracterizados pela proliferação anormal de células mielóides em diferentes estados de maturação. Conforme a quarta e última “Classificação de Leucemias Agudas e Neoplasias Mieloproliferativas” realizada em 2016 pela Organização Mundial da Saúde (OMS) é possível dividir as NMP em quatro subgrupos principais, com base na ausência ou presença do Cromossomo Filadélfia, são eles: i. NMP Filadélfia-positivo (Leucemia Mielóide Crônica); ii. NMPs Filadélfia-negativos clássicas (Policitemia Vera; Trombocitemia Essencial; Mielofibrose Primária); iii. NMPs Filadélfia-negativos não clássicas (Leucemia Neutrófila Crônica; Leucemia Eosinofílica Crônica); e iv. NMPs não classificáveis (MPN-U) (Arber et al., 2016).

O cromossomo Filadélfia resulta de uma translocação recíproca e balanceada entre o proto-oncogene ABL (*Abelson Murine Leukemia*) localizado na banda q34 do braço longo do cromossomo 9, com o gene BCR (*breakpoint cluster region*) na banda q11 do cromossomo 22, t(9;22)(q34;q11) (Geary, 2000; Haider, Anwer, 2023), sendo encontrado apenas no tecido hematopoiético. Descrito pela primeira vez em 1960 e nomeado em homenagem à cidade de seu descobrimento, é o primeiro exemplo de anormalidade cromossômica associada com uma doença oncológica e representa um rearranjo genômico característico que ocorre em mais de 95% dos pacientes com Leucemia Mielóide Crônica (Nowell, Hungerford, 1960; Bollmann, Giglio, 2011).

A partir de diferentes pontos de interrupção no gene BCR, três oncoproteínas BCR-ABL1 com diferentes pesos moleculares são formadas, tais quais, p190, p210 e p230, que geralmente estão associadas a três tipos diferentes de leucemia: Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA), Leucemia Mieloide Crônica e Leucemia Neutrófila Crônica (LNC), respectivamente (Haider, Anwer, 2023). Na LMC, a proteína híbrida BCR-ABL1 p210 exerce sua atividade ao acomodar uma molécula de Trifosfato de Adenosina (ATP), no qual um fosfato da molécula desta é transferido para uma tirosina do substrato, que é assim fosforilada e ativada (Frazer, Irvine, McMullin, 2007).

2.1.1 Leucemia Mieloide Crônica

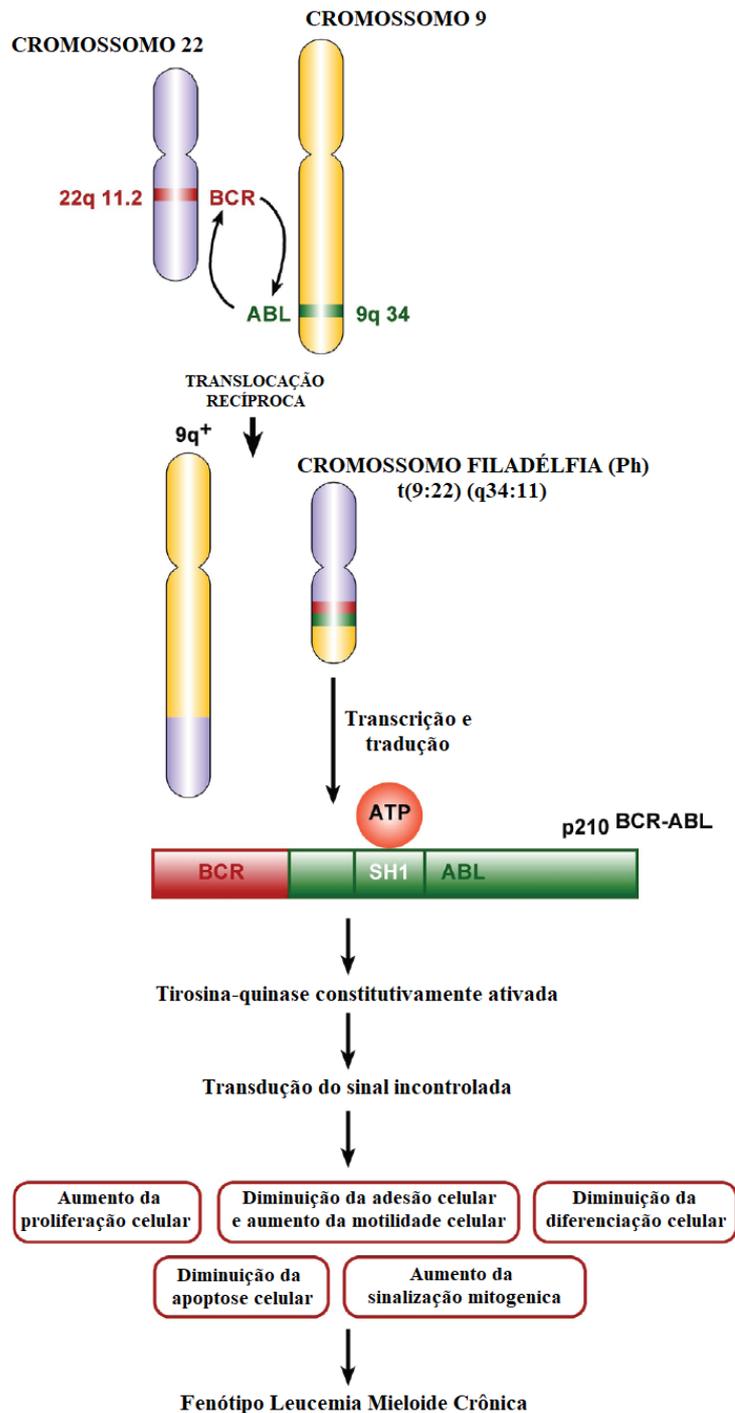
A Leucemia Mieloide Crônica é um distúrbio clonal mieloproliferativo maligno caracterizado pela atuação da proteína de fusão anormal p210 (210kD) responsável pela ativação constitutiva da tirosina quinase por meio de vias, sendo elas: Fosfatidilinositol-3-quinase (PI3K), RAS/Proteína Quinase Ativada por Mitógeno (MAPK), Janus quinase (JAK)/Transdutor de Sinal e Ativador de vias de Transcrição (STAT), entre outras (Haider, Anwer, 2023). A ativação, por consequência, interfere no crescimento e sobrevivência celular, aumento da proliferação celular, diminuição da apoptose, desregulação da citoadesão celular, alterações na angiogênese, e aumento da instabilidade genética (Kang et al., 2016). Esses fatores resultam em uma vantagem proliferativa da célula-tronco hematopoiética mutante, quando comparado com uma célula-tronco hematopoiética normal e, dessa forma, sendo responsável pela progressão e caracterização da doença (figura 1) (Frazer, Irvine, McMullin, 2007; Bollmann, Giglio, 2011; Haider, Anwer, 2023).

A vantagem proliferativa do clone maligno na LMC pode estar relacionada a um aumento da resposta a fatores de crescimento hematopoiético e/ou redução da resposta a fatores inibitórios. Além disso, algumas observações indicam que, embora os clones cromossomo Filadélfia positivos desloquem a hematopoese normal, eles não destroem as células-tronco saudáveis residuais (Hoffman, 2018).

Não obstante, a presença do gene BCR-ABL1 em células-tronco hematopoiéticas não somente se mostrou suficiente para início da LMC, como também fortaleceu o conceito de que o gene BCR-ABL1 promove um papel central na fisiopatologia da LMC. Em 2005, Koschmieder e colaboradores realizaram experimentos com camundongos transgênicos nos quais induziram a expressão do

BCR-ABL1 em células-tronco hematopoiéticas. Após a indução, fora visualizado que os camundongos desenvolveram neutrofilia crônica e leucocitose, esplenomegalia, hematopoiese extramedular e invasão de órgãos não hematopoiéticos por células mieloides. Tais características assemelham-se ao curso natural de um distúrbio mieloproliferativo que mimetiza a LMC humana (Koschmieder et al., 2005).

Figura 1: Eventos moleculares que levam a expressão do fenótipo leucêmico.



Fonte: Frazer, Irvine, McMullin, 2007 (adaptado).

Contudo, embora o gene BCR-ABL1 esteja comprovadamente relacionado com a fisiopatologia da LMC, estudos também apontam a presença do gene BCR-ABL1 em uma pequena proporção de indivíduos saudáveis (Ismail et al., 2014). Tais dados sugerem, dessa forma, que o gene se desenvolve em células hematopoiéticas com certa frequência, mas nem sempre leva ao desenvolvimento da leucemia.

Embora a patogênese seja bem conhecida, a etiologia da LMC permanece incompreendida. Alguns estudos não apresentam evidências de que a LMC seja hereditária (Björkholm et al., 2013). Entretanto, estudos indicam que o tabagismo não somente é suspeitado como fator de risco para o desenvolvimento de LMC, como também tem sido considerado um fator prognóstico altamente desfavorável (Lauseker et al., 2017; Ning et al., 2020). Ademais, o alto índice de massa corporal foi o segundo fator de risco atribuível logo após o tabagismo (Ning et al., 2020).

No quesito epidemiológico, a incidência de LMC é rara em crianças e aumenta com a idade, sugerindo, também, que o envelhecimento pode ser um fator de risco para LMC (Lin et al., 2020). Estudos indicam que a tendência epidemiológica da LMC difere em idade e sexo e, mais precisamente, é demonstrado que homens mais velhos parecem ter maior probabilidade de possuir a proteína p210 BCR-ABL1 no sangue periférico (Ismail et al., 2014). Embora o envelhecimento relacione-se à diminuição da função das células-tronco hematopoiéticas, sendo um fator essencial associado à leucemogênese, por sua vez, no estudo realizado por Ning e colaboradores, os homens tiveram um risco maior de LMC do que as mulheres. Essa distribuição de pacientes com LMC pode estar relacionada à melhor longevidade geral, estado hormonal das mulheres e fatores ambientais e genéticos (Ning et al., 2020).

2.1.1.1 Achados laboratoriais e manifestações clínicas

A LMC é usualmente identificada durante exame de rotina ou exame de outra patologia. Os sinais e sintomas, quando presentes, são inespecíficos e resultam da anemia e esplenomegalia e normalmente incluem fadiga, perda de peso e desconforto abdominal. Ademais, outras manifestações incomuns incluem: artrite gotosa, priapismo, hemorragias retinianas e sangramento e ulceração gastrointestinal superior (Jabbour, Kantarjian, 2020).

Pacientes podem apresentar 3 fases da doença: fase crônica de duração variável, seguida de progressão para fase blástica ou crise blástica, que pode ser

precedida ou não por uma fase acelerada. Cerca de 20% dos pacientes transitam diretamente para fase blástica, sem ocorrência da fase acelerada (Jabbour, Kantarjian, 2020). Com a progressão da doença para crise blástica, os sintomas podem se apresentar mais severos e incluir sangramentos e dores ósseas.

Os achados laboratoriais normalmente incluem leucocitose, trombocitose e anemia. Durante a fase crônica, o esfregaço de sangue periférico apresenta uma leucocitose devido a presença de granulócitos em vários estágios de maturação, com maiores proporções de neutrófilos segmentados maduros e mielócitos. A medula óssea normalmente revela-se de 75% a 90% hiper celular. Nessa fase, o aumento de basófilos e eosinófilos é relativamente comum e as células blásticas representam menos de 2% de glóbulos brancos. Monocitose pode estar presente, entretanto, inferior a 3% dos glóbulos brancos. As plaquetas geralmente variam do intervalo normal a um aumento significativo. A trombocitopenia é um achado incomum. Ademais, é importante fazer o diagnóstico diferencial entre LMC e reação leucemóide, no qual esta segunda usualmente apresenta granulações tóxicas, vacuolização, corpúsculos de Döhle nos granulócitos, além da ausência de basofilia (Jabbour, Kantarjian, 2020; Eden, Coviello, 2023).

De acordo com os critérios estabelecidos pela Organização Mundial da Saúde, a presença de 10 a 19% de blastos no sangue periférico ou na medula óssea representa um critério para fase acelerada, enquanto valor acima de 20% de blastos representa um critério para fase blástica (Hoffman, 2018). Estudos indicam que o processo de transformação da fase crônica para fase acelerada ou blástica pode ser causado pelo nível da atividade da proteína BCR-ABL1, somado a anomalias cromossômicas adicionais (Perrotti et al., 2010).

Considerando que muitas vezes os sintomas são inespecíficos (ou os pacientes são assintomáticos), o diagnóstico da LMC é baseado, principalmente, em exames laboratoriais (incluindo testes citogenéticos e moleculares). Dessa forma, consiste de documentar, no caso de persistência inexplicável de leucocitose, a detecção de transcritos BCR-ABL1 através da Reação em Cadeia da Polimerase com Transcriptase Reversa (RT-PCR) ou do cromossomo Filadélfia t(9;22)(q34;q11) por meio da Hibridização Fluorescente "In Situ" (FISH). O teste de PCR pode ser qualitativo, ao fornecer dados sobre a presença de transcritos BCR-ABL1 e, assim, poder auxiliar no diagnóstico da LMC; ou quantitativo, ao avaliar a quantidade de transcritos BCR-ABL1, podendo, assim, monitorar doenças residuais. Não obstante,

a aspiração de medula óssea é obrigatória para pacientes com suspeita de LMC pois, além de confirmar o diagnóstico, também fornece informações em relação à porcentagem de blastos e basófilos (Jabbour, Kantarjian, 2020).

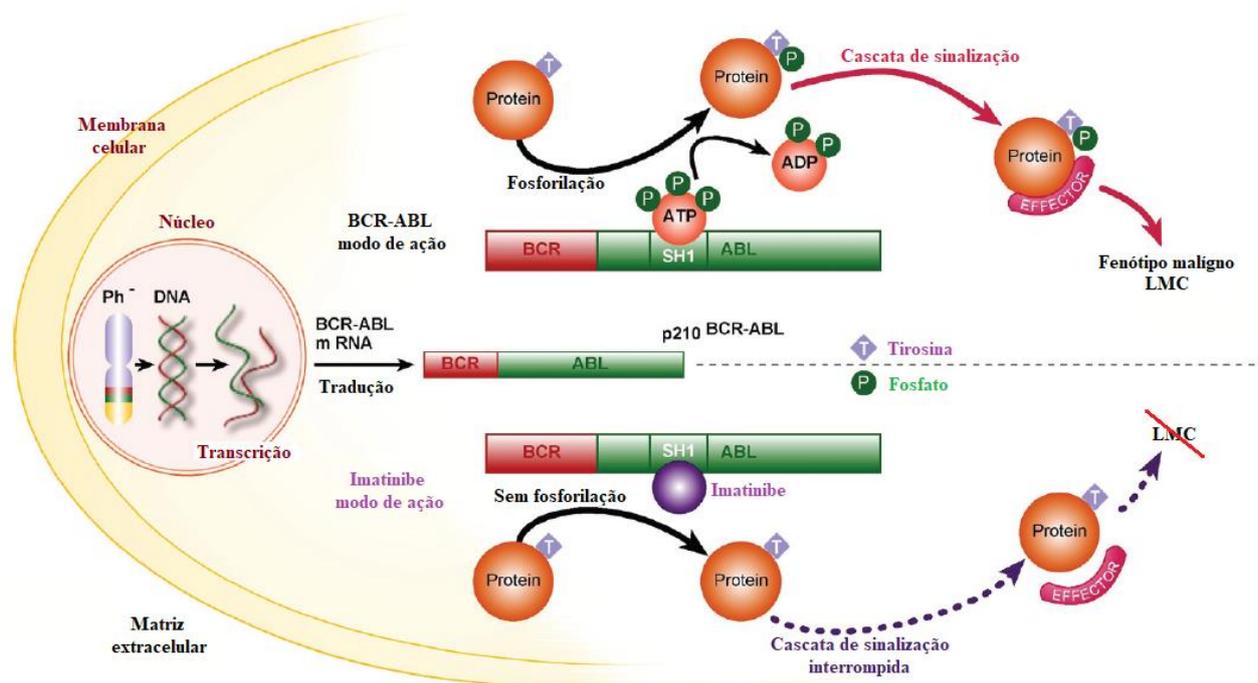
2.1.1.2 Tratamento

O tratamento da LMC passou por diversas atualizações com o passar dos anos. Inicialmente, as primeiras terapias foram a radioterapia, o Bussulfan e a Hidroxiureia, contudo, apresentavam diversos efeitos colaterais graves. Em 1980, anterior a era dos Inibidores de tirosina quinase o Interferon-alfa era dominante como terapia de primeira linha e apresentou remissão hematológica e resposta citogenética parcial ou completa, prolongando a sobrevivência dos pacientes, quando comparado às opções anteriores (Italian Cooperative Study Group on Chronic Myeloid Leukemia, 1994).

No que tange ao tratamento atual da LMC, com exceção de casos de LMC diagnosticados durante a gravidez, a primeira linha de tratamento são os Inibidores de tirosina quinase, que como o próprio nome sugere, são responsáveis por inibir a via da tirosina-quinase na LMC. Até o momento, 4 ITQ foram aprovados pela FDA (Food and Drug Administration) e EMA (European Medicines Agency), sendo eles: Imatinibe, Dasatinibe, Nilotinibe e Bosutinibe (Hochhaus et al., 2020).

Tirosina-quinases são mediadores importantes para cascata de sinalização, responsáveis por determinar papéis em processos biológicos como crescimento, metabolismo, diferenciação e apoptose. (Hoffman, 2018). O Mesilato de Imatinibe foi o responsável por revolucionar a terapia para LMC e, para muitos pacientes, possibilitou a transformação de uma condição fatal para uma doença crônica administrável, compatível com uma vida normal. Embora não seja capaz de atuar diretamente impedindo a codificação do BCR-ABL1, ele atua por inibição competitiva do sítio de ligação do ATP no domínio quinase, inibindo a ligação do ATP e bloqueando a capacidade do BCR-ABL de fosforilar resíduos de tirosina em seus substratos, provocando, assim, remissão clínica e laboratorial da doença (figura 2) (Frazer, Irvine, McMullin, 2007; Jabbour, Kantarjian, 2020).

Figura 2: Comparação do modo de ação do BCR-ABL e do Imatinibe na patogênese da Leucemia Mieloide Crônica.



Fonte: Frazer, Irvine, McMullin, 2007.

Em um estudo de acompanhamento de 10 anos de pacientes com LMC em uso do Imatinibe, foi demonstrado que a taxa de sobrevivência global estimada foi de 83,3%, sem visualização de efeitos tóxicos cumulativos (Hochhaus et al., 2017). Com o tratamento continuado, cerca de 85% a 90% dos pacientes com LMC tratados com Imatinibe possuem uma sobrevivência semelhante àqueles que não possuem a LMC. Todavia, 10% a 15% dos pacientes apresentam resistência ao Imatinibe, visualizado a partir da falha da resposta molecular (Hochhaus et al., 2020).

Essa resistência pode ocorrer principalmente nas fases acelerada e blástica e pode surgir como resultado de mutações pontuais no domínio da tirosina-quinase ou por mecanismos alternativos como evolução clonal (aberrações cromossômicas adicionais ou ACA) e ativação de vias independentes do BCR-ABL1. Os critérios para escolha de uma segunda linha de tratamento por ITQ dependem de idade, comorbidades, toxicidade do primeiro ITQ, etc. Assim, esses pacientes podem ser tratados com ITQ de segunda geração, como o Dasatinibe e Nilotinibe, que são drogas mais potentes e capazes de inibir mutantes BCR-ABL1 Imatinibe-resistentes. Ademais, em casos de pacientes resistentes ou intolerantes a dois ou mais ITQ ou para pacientes que evoluem para a fase blástica ou acelerada durante o tratamento,

o transplante de células tronco alogênicas é uma interessante opção (Hochhaus et al., 2020; Sora et al., 2021).

2.2 NEOPLASIAS MIELOPROLIFERATIVAS CROMOSSOMO FILADÉLFIA NEGATIVO CLÁSSICAS

As NMPs cromossomo-Filadélfia negativo clássicas são distúrbios neoplásicos clonais das células-tronco hematopoiéticas mieloides. Essas patologias são classificadas em: Policitemia Vera, caracterizada por uma produção excessiva de células vermelhas; Trombocitemia Essencial, caracterizada por uma produção excessiva de plaquetas e Mielofibrose Primária, caracterizada pela fibrose da medula óssea, além da presença de dacriócitos, hemácias imaturas e achados de eritropoiese ineficaz na corrente sanguínea (Thapa et al., 2023).

Nas NMPs BCR-ABL1 negativas, o mediador crítico da patogênese é a ativação da via JAK-STAT. A ativação dessa via relaciona-se com importantes mecanismos pelos quais fatores de crescimento e receptores de citocinas transduzem sinais intracelulares e regulam migração, proliferação, diferenciação, apoptose e sobrevivência celular (Kolsoum, 2016, p. 375-389; Chang et al., 2017; Thapa et al., 2023). Assim, as mutações condutoras mutualmente exclusivas mais abordadas, responsáveis por interferir nessa via são: JAK2V617F, *Proto-oncogene do Vírus da Leucemia Mieloproliferativa* (MPL) – mutação no gene que codifica o receptor da Trombopoetina, sendo as mais relevantes: MPLW515K e MPLW515L – e Calreticulina (CALR) (Kolsoum, 2016, p. 375-389).

Causada por uma troca de nucleotídeos (guanina por timina) que provoca uma substituição dos aminoácidos valina para fenilalanina no códon 617, a mutação JAK2V617F é visualizada com frequência, sendo um possível marcador diagnóstico. Sua frequência é de, aproximadamente, 95% a 97% dos pacientes com PV, 50% a 70% dos pacientes com TE e de 40% a 50% dos pacientes com MFP (Thapa et al., 2023). Contudo, cerca de 3% a 5% dos pacientes com PV são JAK2V617F negativos e podem apresentar mutação no exon 12 do JAK2, que, por sua vez, é apenas visualizada em pacientes com PV e eritrocitose idiopática (Scott et al., 2007; Kolsoum, 2016, p. 375-389; Tefferi, Vannucchi, Barbui, 2021).

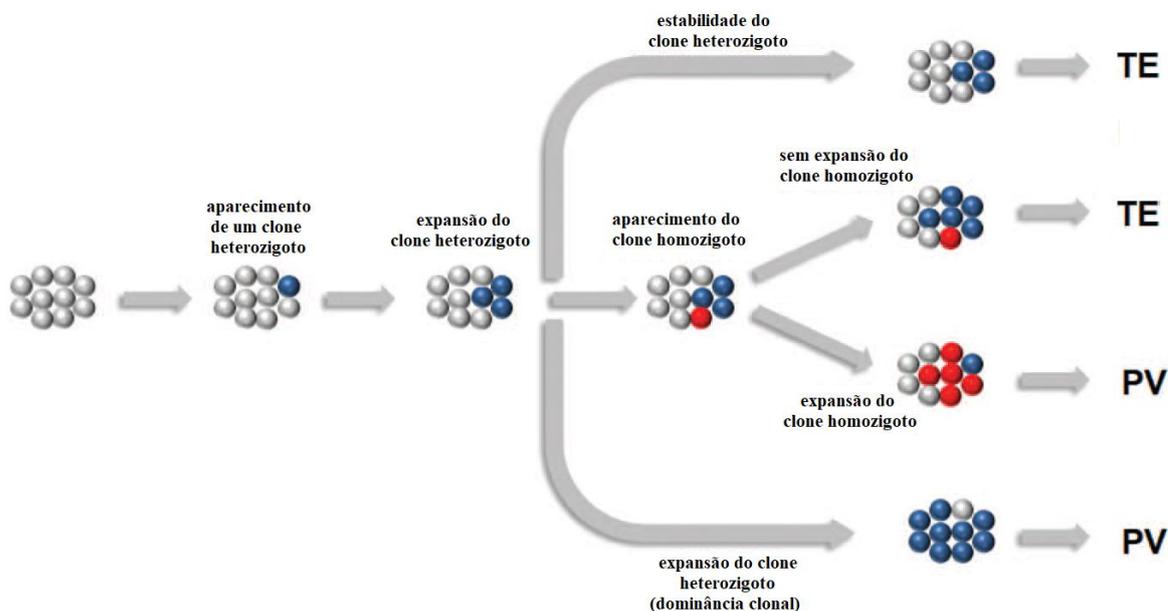
Um estudo realizado em 2005 por Levine e colaboradores identificou a presença da mutação JAK2V617F no DNA de granulócitos de aproximadamente 3/4

dos portadores de PV, TE e Mielofibrose com Metaplasia Mieloide (MMM) (ou Mielofibrose Primária, MFP). A presença de JAK2 no DNA de 96% dos pacientes forneceu evidência de que JAK2V617F surge em progenitores hematopoiéticos, capaz de conferir vantagem de crescimento seletivo. Assim, a identificação da mutação JAK2V617F na maioria dos pacientes com NMP corroborou com a proposta da mutação ser uma base genética comum para distúrbios BCR-ABL1 negativos (Levine et al., 2005).

Na PV, a homozigose JAK2V617F é associada com um aumento dos níveis de hemoglobina e células brancas e menor número de plaquetas. Tais associações contribuem com a hipótese que a homozigose JAK2V617F conduz um fenótipo eritróide e que a mutação JAK2V617F pode ser variável quando comparada à homozigose e heterozigose (figura 3) (Tefferi et al., 2006; Chen, Mullally, 2014). Outrossim, esta mutação particular demonstrou induzir eritrocitose em camundongos transplantados com medula óssea que foi transduzida com um retrovírus contendo JAK2V617F (James et al., 2005). Ademais, cerca de 50% dos pacientes portadores de TE são heterozigotos para o alelo mutante, sendo relativamente raro a presença do homozigoto (Tefferi et al., 2006). Não obstante, através de estudos realizados por Tiedt e colaboradores em 2008 em camundongos, foram identificados que a presença da mutação JAK2V617F promoveu uma trombocitose com uma leve elevação do hematócrito, sendo um fenótipo visto em pacientes com TE. Por sua vez, uma carga alélica maior da mutação JAK2V617F promoveu eritrocitose acentuada e leucocitose sem trombocitose associada (Tiedt et al., 2008).

A homozigose JAK2V617F ocorre em uma taxa mais alta em homens quando comparado com mulheres, mas as consequências fenotípicas da homozigose são equivalentes entre ambos os sexos: a maioria dos indivíduos desenvolve PV e uma minoria desenvolve TE. Sugerindo, dessa forma, que o sexo também pode modular as consequências fenotípicas da homozigose (Godfrey et al., 2013). Portanto, é provável que as diferenças na sinalização entre as células JAK2V617F heterozigóticas e homozigóticas contribuam para a variabilidade fenotípica das NMPs BCR-ABL1 negativas clássicas. Por fim, é válido salientar que o papel da mutação JAK2V617F nos diferentes fenótipos das NMPs crônicas clássicas pode estar relacionado com outros fatores além da carga alélica, tais quais: diferentes vias de sinalização, modificadores epigenéticos, resposta imune e efeitos do estilo de vida populacional (Gou, Zhang, Giraudier, 2022).

Figura 3: Composição clonal e possíveis fenótipos relacionados na população de células homocigotas ou heterocigotas para mutação JAK2V617F.



Fonte: Chen, Mullally, 2014 (adaptado).

Mutações MPL estão relacionadas com aumento do número de plaquetas e níveis séricos de eritropoetina, sendo considerado fatores de risco para complicações trombóticas. Cerca de 30 a 45% de pacientes portadores de NMPs são negativos para as mutações JAK2V617F e MPL, podendo possuir a mutação do gene CALR. Ademais, pacientes "triplo negativo" constituem em uma pequena porcentagem (Chang et al., 2017). Dessa forma, genes adicionais envolvidos na regulação epigenética, controle transcricional e *splicing* aumentam a complexidade da base genética das NMPs e, logo, é válido salientar que outras mutações (ASCXL1, TET2, DNMT3A entre outras) podem ser visualizadas, não somente em pacientes com NMPs, mas também em outras doenças hematológicas malignas (Kolsoum, 2016, p. 375-389; Grinfeld et al., 2018).

2.2.1 Policitemia Vera

Policitemia Vera é uma NMP clonal crônica e progressiva caracterizada por um aumento absoluto na massa eritrocitária e, por vezes, leucocitose, trombocitose e esplenomegalia. A idade média para diagnóstico da PV é de 60 anos e é mais prevalente em homens do que mulheres (Thapa et al., 2023). Diferentemente de outras patologias hematológicas, uma vez controlada a produção de hemácias e

plaquetas, o paciente pode apresentar sobrevivência prolongada. Entretanto, alguns pacientes portadores de PV também podem desenvolver outras síndromes como Mielofibrose e Leucemia Mieloide Aguda (LMA) (Hoffman, 2018; Tefferi, Vannucchi, Barbui, 2021).

A apresentação típica da patologia é caracterizada por eritrocitose com neutrofilia leve e trombocitose, contudo, pode variar desde alterações no hemograma, até eventos vasculares como trombose, hipóxia, hiperviscosidade e sangramentos (Thapa et al., 2023). Os eventos trombóticos são a maior causa de morbidade e mortalidade em pacientes portadores de PV e podem ser arteriais ou venosos. Em geral, pacientes portadores de NMP em qualquer faixa etária, apresentam maior risco de trombose arterial e venosa, quando comparados com a população geral (Hultcrantz et al., 2018).

As manifestações clínicas incluem sintomas não específicos como cefaleia, tontura, prurido, mal-estar, distúrbios visuais, perda de peso, parestesia e sintomas relacionados à trombose (Thapa et al., 2023). Com relação ao tratamento, os pacientes são divididos em grupos de alto e baixo risco, baseado em eventos trombóticos. Os principais objetivos do tratamento são: melhorar a carga de sintomas da PV, prevenir evolução para Mielofibrose e/ou LMA e reduzir o risco de trombose, com pacientes de baixo risco podendo ser tratados com flebotomia e aspirina e pacientes de alto risco recebendo não apenas flebotomia e terapia antiplaquetária, mas também terapia mielossupressora como Hidroxiureia, Bulsufan ou Interferon-alfa. Ademais, devido controle superior do hematócrito e redução do volume do baço, Ruxolitinibe (inibidor da tirosina quinase) pode ser utilizado em casos de pacientes que não respondam a primeira linha de agentes citorreduzidores, devido resposta inadequada ou efeitos colaterais inaceitáveis (Vannucchi et al., 2015; Hoffman, 2018).

2.2.2 Trombocitemia Essencial

Na Trombocitemia Essencial, o paciente apresenta trombocitose sustentada, acima de $450 \times 10^9/L$, inexplicável, sem causas reacionais (como trauma, infecção ou deficiência de ferro, por exemplo) e anisocitose plaquetária. A idade média para diagnóstico é de 60 anos, sendo mais comum na população feminina do que na masculina. Os pacientes podem se apresentar desde assintomáticos a sintomas

inespecíficos como cefaleia, tonturas, distúrbios visuais, parestesia, fadiga e hematomas; ou sintomas oriundos de trombose e sangramentos (Thapa et al., 2023).

O diagnóstico é feito a partir da detecção de trombocitose persistente associada aos marcadores clonais, ou, na ausência de marcador clonal, ausência de causas reacionais e de critérios de outras neoplasias mieloides. O tratamento dos pacientes portadores de TE é baseado nos sintomas vasomotores e na prevenção de complicações oriundas de eventos hemorrágicos ou trombóticos. Os sintomas vasomotores podem ser controlados com Aspirina. Pacientes com alto risco (idade acima de 60 anos ou relato de evento trombótico em qualquer idade com mutação JAK2V617F) ou de risco intermediário (acima de 60 anos, negativo para mutação JAK2V617F e sem evento trombótico anterior) são tratados com agentes citorredutores (como Hidroxiureia) e Aspirina (Thapa et al., 2023).

2.2.3 Mielofibrose Primária

A Mielofibrose Primária é um distúrbio caracterizado pela proliferação clonal de células mieloides na medula óssea que resulta em fibrose e leva à destruição da medula saudável podendo evoluir de outras NMPs, incluindo PV ou TE. Com uma idade média de diagnóstico de 67 anos, a MFP é uma patologia agressiva que pode afetar a qualidade de vida do indivíduo e pode ser subclassificada em duas fases: pré-fibrótica e fibrótica (Thapa et al., 2023).

A mutação JAK2V617F pode ser encontrada em até 60% dos pacientes portadores de MFP. Somada com as mutações MPL e CALR, levam ao aumento da ativação da via JAK-STAT através de alteração na regulação epigenética e contribuem para a patogênese da neoplasia (Pronier et al., 2018), pois, uma vez que a via JAK-STAT é o principal mecanismo de sinalização de citocinas e fatores de crescimento (Rawlings, Rosler, Harrison, 2004), a ativação dessa via altera a expressão gênica e potencializa a fibrose.

A MFP caracteriza-se por medula óssea com variado grau de fibrose, hematopoiese extramedular e esfregaço sanguíneo com padrão leucoeritoblástico (caracterizada pela presença de hemácias nucleadas e elementos mieloides imaturos em 96% dos casos) com poiquilócitos em forma de lágrima (dacriócitos) e células blásticas ocasionais (geralmente <5% dos leucócitos). Neutrófilos possuem

morfologia normal, enquanto as plaquetas podem se apresentar em maior tamanho e com presença de grânulos (Hoffman, 2018).

Pacientes com MFP podem apresentar desde sintomas inespecíficos como prurido, fadiga e febre até sinais clínicos como anemia severa, hepatoesplenomegalia, dores ósseas e trombose. A biópsia de MO se faz necessária em todos os casos de diagnóstico e monitorização e o quadro histológico pode variar de hiperplasticidade, com maior número de megacariócitos até completa fibrose (Thapa et al., 2023). Ademais, a partir de um sistema de pontuação para graduar a celularidade e fibrose da MO, o critério do Consenso Europeu classifica a progressão da doença em 4 categorias, a partir da diferenciação entre reticulina e colágeno, em que o "MF-0" corresponde à medula óssea normal e "MF-3" caracteriza presença de feixes grosseiros de colágeno, podendo estar associado à osteosclerose (Gianelli et al., 2012).

O transplante de células alogênicas é a única modalidade de tratamento capaz de prolongar a sobrevivência do paciente ou potencial cura na MFP, contudo, outros métodos paliativos podem ser utilizados, sendo a Hidroxiureia a primeira linha de escolha para tratamento de esplenomegalia e, em segundo caso, Ruxolitinibe (Mesa et al., 2003; Cervantes et al., 2005; Martínez-Trillos et al., 2010; Tefferi et al., 2018).

Embora inicialmente consideradas mutualmente excludentes, relatos da ocorrência simultânea das alterações genéticas BCR-ABL1 e JAK2V617F foram reportados na literatura (Pieri et al., 2011; Martin-Cabrera et al., 2017; Soderquist et al., 2018). Até o momento, é incerto dizer se tais aberrações surgem em dois clones ou em um único clone com uma patologia sendo dominante e capaz de suprimir a outra (Zhou et al., 2015; Ahmad et al., 2021), contudo, conforme estudos, foi visualizado aumento da carga alélica JAK2V617F em até 61% após utilização de Inibidores de tirosina quinase para tratamento da LMC BCR-ABL1 positiva (Pieri et al., 2011) além de maior risco de progressão da patologia, quando comparado com pacientes que não apresentavam a mutação JAK2V617F (Pahore et al., 2011).

3 OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GERAL

Descrever e discutir sobre artigos da literatura que abordem sobre a ocorrência simultânea da translocação BCR-ABL1 e da mutação JAK2V617F em NMPs para desenvolvimento de uma revisão de literatura narrativa.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Identificar se a Leucemia Mieloide Crônica precede outra Neoplasia Mieloproliferativa crônica ou vice-versa;
- Discutir acerca do uso dos Inibidores da tirosina-quinase, frequência e se há relação com o surgimento de mutações;
- Analisar a interação clonal da mutação JAK2V617F e da translocação BCL-ABL1 nos pacientes;
- Discutir quais são as hipóteses que justificam a ocorrência das duas mutações simultaneamente;
- Relacionar a ocorrência concomitante das mutações com o prognóstico do paciente.

4 METODOLOGIA

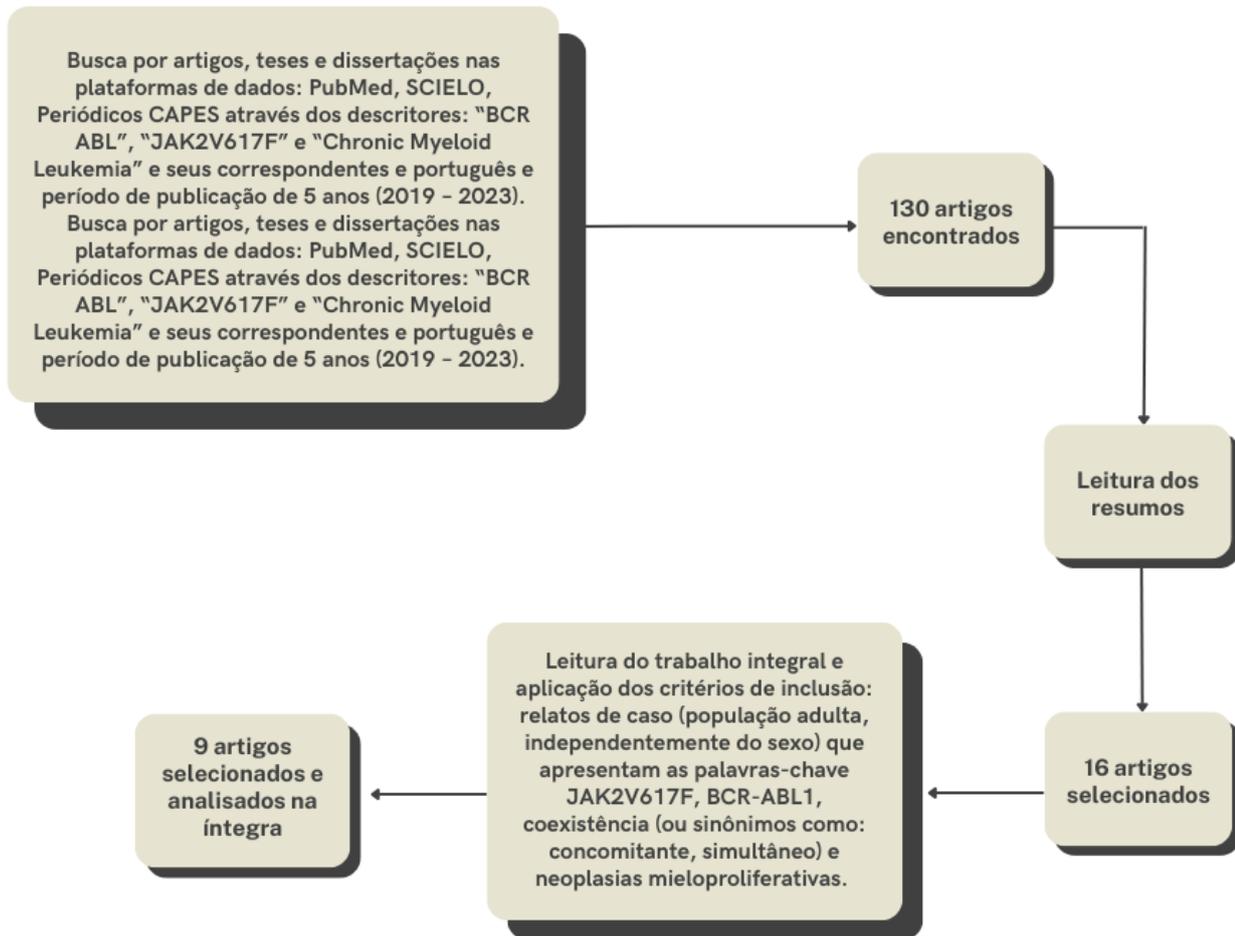
Para realizar esta revisão narrativa da literatura, foram consultadas, nos meses de junho e julho de 2023, referências sobre a temática da ocorrência simultânea da translocação BCR-ABL1 e da mutação JAK2V617F. Os dados do referido trabalho foram organizados em planilhas com informações dos estudos a serem utilizadas.

Este trabalho foi constituído em três etapas, sendo a primeira etapa a busca de artigos, teses e dissertações nas respectivas bases de dados: PubMed, SCIELO e Periódico CAPES. Adicionalmente, foi consultado o livro "Hematology - Basic Principles and Practice", na sua sétima edição do Dr. Ronald Hoffman e colaboradores. Foram utilizados os seguintes descritores: "BCR ABL", "JAK2V617F" e "Chronic Myeloid Leukemia" e, quando possível, seus correspondentes em português. Como critério de inclusão definiu-se o período de publicação dos últimos 5 anos (2019 – 2023), buscando, dessa forma, estudos atualizados acerca da temática. Além disso, foram incluídos artigos disponibilizados na íntegra na língua portuguesa e inglesa. Com os filtros aplicados, inicialmente foram identificados 130 artigos, incluindo relatos de caso e estudos de coorte publicados em revistas. Na leitura dos resumos, com base nos critérios de elegibilidade adotados, foram excluídos 114 artigos.

Na segunda etapa foi realizada uma leitura aprofundada dos 16 artigos para identificação daqueles que apresentam informações coesas e se encaixam nos critérios de inclusão. Os critérios de inclusão aplicados foram: artigos que apresentam as palavras-chave JAK2V617F, BCR-ABL1, coexistência (ou sinônimos como: concomitante, simultâneo) e neoplasias mieloproliferativas. Ademais, foram selecionados apenas relatos de caso que abrangesse a população adulta, independentemente do sexo. Os critérios de exclusão foram: artigos em outra língua diferente do português e inglês; que não apresentem algumas das palavras-chaves; que não sejam relatos de caso. Assim, após a leitura do texto completo, foram excluídos 7 artigos, totalizando uma amostra final de 9 artigos que foram analisados na íntegra. O último acesso foi realizado no dia 13 de agosto de 2023.

A terceira etapa foi constituída da elaboração do corpo do texto e discussão, considerando, dentre os trabalhos selecionados, a abordagem da ocorrência conjunta da translocação BCR-ABL1 e da mutação JAK2V617F.

4.1 FLUXOGRAMA



5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Após a análise dos artigos, foram selecionados 9 relatos de caso que abordam a ocorrência concomitante do gene de fusão BCR-ABL1 e mutação JAK2V617F. Na tabela 1 estão descritos os autores, ano de publicação, sexo, idade, fenótipos apresentados, além de outros dados.

Os relatos de caso variaram da LMC precedendo outra neoplasia mieloproliferativa crônica ou o contrário, além da presença de ambos os distúrbios simultaneamente. O tempo de diagnóstico variou de alguns meses até anos desde a primeira mutação, considerando, em determinado momento a concomitância das mutações, mesmo com apresentação do fenótipo de uma das patologias ou casos de pacientes que apresentaram aumento da mutação JAK2V617F após a utilização de um inibidor da tirosina-quinase para tratamento de LMC BCR-ABL1 positiva. Dentre os 9 casos selecionados, 5 pacientes eram do sexo masculino e 4 do sexo feminino. Além disso, a faixa etária foi de 45 a 76 anos, com uma idade média de 59 anos. Dialogando com outros estudos (Pastore et al., 2013; Pagnano et al., 2016), majoritariamente, dos 9 relatos de caso selecionados, 7 (77,7%) pacientes apresentaram aumento da carga alélica da mutação JAK2V617F e diminuição da BCR-ABL1 após o uso de algum inibidor da tirosina quinase – em 6 deles, o Mesilato de Imatinibe.

Tabela 1: Referências, sexo, idade, fenótipos apresentados, utilização de medicamentos, sequência dos acontecimentos e principais observações dos trabalhos selecionados para revisão de literatura.

Referências	Sexo	Idade	Fenótipos apresentados	Uso de medicamento	Sequência dos acontecimentos	Observações
Warsi et al, 2023	M	68	Leucemia Mieloide Crônica + JAK2V167F (possivelmente Trombocitemia Essencial)	Mesilato de Imatinibe, Hidroxiureia e Aspirina	Presença de BCR-ABL1 → Mesilato de Imatinibe → diminuição dos níveis de BCR-ABL1 e aumento de JAK2V617F	Apresentação de fenótipo similar à Trombocitemia Essencial após o uso do Mesilato de Imatinibe. Aumento de JAK2V617F após o uso de ITQ.
Shi et al, 2021	F	45	Leucemia Mieloide Crônica + JAK2V167F (possivelmente Trombocitemia Essencial)	Mesilato de Imatinibe, Hidroxiureia e Aspirina	Presença de BCR-ABL1 + JAK2V617F concomitante → Mesilato de Imatinibe → diminuição dos níveis de BCR-ABL1 e aumento de JAK2V617F	Apresentação de fenótipo similar à Trombocitemia Essencial antes do uso do Mesilato de Imatinibe. Aumento de JAK2V617F após o uso de ITQ.
Tarantini, 2022	M	49	Leucemia Mieloide Crônica + JAK2V617F (sem sintomatologia)	Mesilato de Imatinibe	Presença de BCR-ABL1 → Mesilato de Imatinibe → diminuição dos níveis de BCR-ABL1 e aumento de JAK2V617F	Aumento de JAK2V617F após o uso de ITQ.

Zhang et al, 2022	M	48	Trombocitemia Essencial seguida de Leucemia Mieloide Crônica	Fumatinibe e Ruxolitinibe	JAK2V617F aumentado, ausência de BCR-ABL1 → Ruxolitinibe → aumento de JAK2 e de BCR-ABL1	Progressão para LMC 10 anos após o início da terapia para TE.
Soriani et al, 2022	F	76	Trombocitemia Essencial seguida de Leucemia Mieloide Crônica	Hidroxiureia, Mesilato de Imatinibe	JAK2V617F aumentado, ausência de BCR-ABL1 → Hidroxiureia → BCR-ABL1 + JAK2V617F concomitante → Mesilato de Imatinibe → diminuição dos níveis de BCR-ABL1 e aumento de JAK2V617F	Progressão para LMC 8 anos após o início da terapia para TE. Aumento de JAK2V617F após o uso de ITQ.
Tosoni et al, 2023	M	59	Leucemia Mieloide Crônica seguida de Policitemia Vera	Mesilato de Imatinibe, Dasatinibe, Nilotinibe, Bosutinibe, Ponatinibe	BCR-ABL1 → ITQ → JAK2V617F	Aumento de JAK2V617F após o uso de ITQ.
Lorenzo et al, 2020	F	70	Policitemia Vera seguida de Leucemia Mieloide Crônica	Aspirina, Hidroxiureia, Imatinibe, Dasatinibe	JAK2V617F → ASS e Hidroxiureia → BCR-ABL1 → Imatinibe → presença novamente da mutação JAK2V617F → Dasatinibe	Aumento de JAK2V617F após o uso de ITQ.

Yi, Kim, 2019	M	68	Leucemia Mieloide Crônica + JAK2V167F (possivelmente Mielofibrose Primária)	Dasatinibe, hidroxiureia	BCR-ABL1 + JAK2V617F → Dasatinibe e Hidroxiureia → agravamento dos sintomas → Ruxolitinibe e Dasatinibe	-
Shaikh et al, 2021	F	45	Leucemia Mieloide Crônica + JAK2V167F (possivelmente Mielofibrose Primária)	Dasatinibe, Hidroxiureia	Presença de BCR-ABL1 + JAK2V617F concomitante → Dasatinibe, Hidroxiureia → diminuição dos níveis de BCR-ABL1 e aumento de JAK2V617F	Sutil aumento de JAK2V617F após o uso de ITQ.

Legenda: ASS: Ácido acetilsalicílico; F: Feminino; ITQ: Inibidor da Tirosina Quinase; M: Masculino; LMC: Leucemia Mieloide Crônica; TE: Trombocitemia Essencial.

Dentre os 9 artigos analisados, 2 deles abordaram sobre pacientes diagnosticados inicialmente com Leucemia Mieloide Crônica que apresentaram fenótipo de Trombocitemia Essencial, devido trombocitose evidente, além da presença da mutação JAK2V617F. Warsi e colaboradores (2023) apresentaram relato de caso de um homem com 68 anos com comorbidades anteriores que inicialmente apresentou elevada contagem de glóbulos brancos e foi tratado com Hidroxiureia. A biópsia de medula demonstrou-se hiperclular com as três linhagens aumentadas, megacariopoiese proeminente e aumento de fibras de reticulina. FISH foi positivo para BCR-ABL1 em 66/100 células, citogenética convencional foi positiva para o cromossomo Filadélfia em 16/20 células e a porcentagem de BCR-ABL1 por RT-PCR foi de 12%. Considerando comorbidades e idade, iniciou Imatinibe 400mg uma vez ao dia, todos os dias. Depois de um mês de terapia, com o WBC normalizado, a porcentagem de BCR-ABL1 por RT-PCR diminuiu 9,5%, contudo, o paciente apresentou trombocitose (de $539 \times 10^9/L$ antes do tratamento para $1543 \times 10^9/L$ após o uso do inibidor). Paciente apresentou-se positivo para mutação JAK2V617F e biópsia de medula negativa para fase acelerada ou blástica da LMC. Dessa forma, iniciou tratamento com Aspirina e Hidroxiureia uma vez ao dia, todos os dias, respondendo bem ao tratamento e atingindo resposta molecular após 6 meses de tratamento, quando o número de plaquetas retornou para $400-500 \times 10^9/L$. Durante o acompanhamento, o paciente permaneceu em resposta molecular com níveis indetectáveis de BCR-ABL1.

Similarmente, Xue-Bing Shi e colaboradores (2019) relataram um caso de uma paciente (mulher, 45 anos) que apresentou fenótipo de Leucemia Mieloide Crônica, associado com possível Trombocitemia Essencial. Após ser tratada com antibióticos devido pneumonia, apresentou trombocitose (que evoluiu de $586 \times 10^9/L$ para $1582 \times 10^9/L$). Biópsia de MO demonstrou proliferação ativa de granulócitos, hiperplasia e megacariócitos. Análise citogenética apresentou cariótipo: 46, XX, t(9:22)(q34;q11.2) em 20/20 metáfases examinadas. O rearranjo BCR-ABL1 (p210) foi identificado através de PCR (32,31%). Concomitantemente, a mutação JAK2V617F foi identificada por PCR e método Sanger de sequenciamento de DNA. Dessa forma, a paciente foi diagnosticada com LMC, somada à presença de JAK2V617F na fase crônica. Devido a trombocitose, foi tratada com Hidroxiureia e Aspirina e, devido o rearranjo BCR-ABL1, no sexto dia de hospitalização foi administrado o Imatinibe. Conforme tratamento, plaquetas rapidamente diminuíram e a Hidroxiureia e Aspirina

foram descontinuadas. Depois de deixar o hospital continuou o uso do Imatinibe e, após 3 meses, não apresentou mutação ABL1, entretanto, a porcentagem de JAK2V617F aumentou 15%.

Não obstante, o estudo realizado por Tarantini e colaboradores (2022) também apresentou um caso de um paciente que inicialmente apresentava leucocitose neutrofílica e presença de precursores mieloides no sangue periférico, além de 2% de blastos. Após a detecção do BCR-ABL1 através de RT-PCR e biópsia de medula consistente com o diagnóstico de LMC, iniciou o tratamento com Imatinibe, onde, embora tenha adquirido resposta citogenética completa em 6 meses, após 9 anos manifestou a presença da mutação JAK2V617F através de um sequenciamento de nova geração, porém, com hemograma normalizado e sem sinais clínicos.

Zhang e colaboradores (2022) relataram o caso de um homem de 48 anos diagnosticado inicialmente com TE (JAK2V617F positivo) e ausência da translocação BCR-ABL1, que iniciou o tratamento com Hidroxiureia/Interferon-alfa por 10 anos. Contudo, após esse período, apresentou MO hiperclular com proliferação megacariocítica associada com um marcador mielóide de hiperplasia e fibrose reticulínica grau 3. Nesse momento, a carga alélica apresentada para JAK2V617F foi de 90,20% com BCR-ABL1 negativo. Dessa forma, foi diagnosticado com Mielofibrose pós-TE e tratado com Ruxolitinibe. O WBC não diminuiu durante o tratamento e um ano depois o paciente também apresentava esplenomegalia. Logo após, demonstrou achados clássicos de LMC e BCR-ABL1 positivo por FISH (92%), confirmando o diagnóstico de LMC. Com carga alélica de 102,22% (BCR-ABL1) e 91,38% (JAK2V617F), o diagnóstico de fase acelerada foi feito e o paciente iniciou o tratamento com Imatinibe. Intolerável e sem melhoras da sintomatologia, reiniciou o tratamento com outros ITQ (Fumatinibe e Ruxolitinibe). No entanto, mesmo após meses de tratamento, a carga alélica da mutação JAK2V617F ainda se apresentava alta (92,54%) e a remissão hematológica não foi alcançada, indicando falha não esclarecida no tratamento.

Por sua vez, Soriani e colaboradores (2022) relataram sobre uma paciente (mulher, 76) com histórico de hipertensão, dislipidemia, câncer de mama, radioterapia e terapia anti-estrógeno. Apresentou inicialmente trombocitemia e MO com proliferação de megacariócitos grandes hiperlobulados. Análise molecular do sangue periférico por qPCR revelou JAK2V617F, contudo, RT-PCR negativo para BCR-ABL1. Foi diagnosticada com TE e a terapia com Hidroxiureia foi iniciada, controlando bem

o nível plaquetário. 8 anos depois, apresentou leucocitose e MO com 90% de hiperplasia, além de numerosos megacariócitos e células mieloides. RT-PCR demonstrou isoforma e1a2 do transcrito BCR-ABL1 (que codifica a proteína p190, rara na LMC), com concomitante positividade para JAK2V167F. A LMC foi confirmada e o paciente iniciou o tratamento com Imatinibe, sendo trocado para Bosutinibe. Um ano depois, o número de transcritos BCR-ABL1 diminuiu, mas JAK2V617F aumentou, assim como o número de plaquetas, retrocedendo para o fenótipo da TE. Dessa forma, a Hidroxiureia foi adicionada ao tratamento. Dois anos depois, houve controle das patologias com WBC e plaquetas normais.

Com base no artigo de Tosoni e colaboradores (2023), um paciente de 59 anos do sexo masculino foi diagnosticado com LMC na sua fase crônica, iniciando o tratamento com Imatinibe e Interferon-alfa, alcançando resposta hematológica completa, contudo, sem resposta citogenética completa. Dessa forma, após sete anos houve trocas para Dasatinibe, Nilotinibe, Bosutinibe e Ponatinibe. Trombocitose foi observada 17 anos depois e, dois anos depois, aumento de hematócritos (53.8%) e hemoglobina (17.5 g/dL). Na ausência de causas secundárias de eritrocitose, análise mutacional revelou mutação JAK2V617F. O diagnóstico de Policitemia Vera foi realizado e o paciente iniciou flebotomia, Hidroxiureia e Aspirina, alcançando bom estado clínico.

Lorenzo e colaboradores (2020), por sua vez, descrevem o caso de uma mulher inicialmente com WBC de $15,97 \times 10^9/L$ com neutrofilia, esfregaço com granulócitos maduros e MO com hiperplasia granular. Análise molecular revelou mutação V617F no gene JAK2. Diagnosticada com PV, iniciou o tratamento com flebotomia, Ácido Acetilsalicílico (ASS) e Hidroxiureia. Seis anos depois, apresentou leucocitose progressiva e aumento do baço, WBC de $80 \times 10^9/L$ com hemoglobina e plaquetas normais. Esfregaço com leucoeritroblastose, biópsia de MO com hiperplasia granulocítica e ausência de fibrose. Análise citogenética FISH indicou 99% de positividade do BCR-ABL1. Dessa forma, nota-se que a paciente evoluiu de uma PV para LMC. Nesse momento, JAK2V617F deu negativo, sugerindo, assim, dois clones diferentes. A paciente iniciou tratamento com Imatinibe e ASS e interrompeu Hidroxiureia, alcançando remissão hematológica completa no primeiro mês de tratamento. Seis meses após o diagnóstico da LMC, o hematócrito alcançou 48%, sugerindo a recorrência de um clone JAK2V617F, que também foi confirmado através de testes moleculares. A flebotomia foi novamente adicionada ao tratamento e, devido

baixa resposta e toxicidade ao Imatinibe, trocou para Dasatinibe após 9 meses do diagnóstico de LMC. Por fim, interrompeu o uso do ASS e desenvolveu trombose venosa, com hematócrito normalizado.

Na pesquisa realizada por Yi e Kim (2019), o paciente apresentava características de LMC e a Mielofibrose Primária: 28 mil de WBC, excesso de mielócitos e metamielócitos no sangue periférico, esplenomegalia, grau I-II de fibrose, quase 100% de celularidade na MO, assim como granulopoiese proeminente e megacariócitos em grande número e com atipia. Através do método FISH foi confirmado a presença do BCR-ABL1 em 61% das células, tal como o diagnóstico de LMC. Não obstante, JAK2V617F também foi confirmado. Iniciou tratamento com Dasatinibe e, após 3 meses, suspeitando falha no tratamento, houve aumento da dosagem e associação com Hidroxiureia até o desaparecimento da translocação e completa resposta citogenética e molecular. Houve aumento do WBC e suspeita de uma associação de clones da LMC e MFP, na qual os clones da LMC poderiam estar estimulando os clones da MFP, resultando em leucocitose e agravamento dos sintomas. Paciente iniciou terapia com Ruxolitinibe e Dasatinibe, contudo, após 12 meses, ainda apresentava hiper celularidade, megacariócitos atípicos e nível III de mielofibrose.

Por fim, com base no estudo de Shaikh e colaboradores (2021), uma paciente do sexo feminino apresentou quadro leucoeritoblástico com presença de dacriócitos (hemácias em forma de gota), desvio a esquerda, basofilia e hemácias nucleadas, além de 14% de blastos na MO. Ademais, também foi visualizado atipia megacariocítica e fibras reticulínicas grau III. A presença do cromossomo Filadélfia foi confirmada através do método FISH, contudo, concomitantemente, JAK2V617F também foi observado numa carga alélica relativamente baixa. Foi concluído o diagnóstico de LMC com JAK2V617F na qual iniciou o tratamento com Dasatinibe e Hidroxiureia, alcançando resposta hematológica completa após 3 meses. Após dois anos, foi visualizado sutil aumento da carga alélica JAK2V617F, porém, sem mutação BCR-ABL1 residual.

As alterações genéticas BCR-ABL1 e JAK2V617F foram inicialmente consideradas mutualmente exclusivas, no entanto, casos foram reportados na literatura. Em 2011, Pieri e colaboradores, em um estudo com 314 pacientes, identificaram a presença simultânea de ambas as mutações em 2,55% dos casos de LMC BCR-ABL1 positiva (Pieri et al., 2011). Outro estudo, realizado por Martin-

Cabrera e colaboradores em 2017, identificou dentre 10.875 pacientes diagnosticados com NMP, 23 (0,2%) positivos para BCR-ABL1 e JAK2V617F, sendo a idade média de 72 anos (Martin-Cabrera et al., 2017). Por sua vez, Soderquist e colaboradores identificaram a prevalência de 0,4% das mutações de forma simultânea em pacientes com, inicialmente, alguma das neoplasias mieloproliferativas crônicas (Soderquist et al., 2018). Dessa forma, é possível visualizar que tal evento é raro, porém não impossível de ocorrer.

Diversas hipóteses buscam explicar a ocorrência simultânea de ambas as mutações. Uma hipótese é que o rearranjo BCR-ABL1 e a mutação JAK2V617F se apresente em dois clones distintos que crescem independentemente e coexistem, sugerindo rotas patológicas diferentes e que, uma vez que o clone da LMC é suprimido pelo uso de um ITQ, o clone JAK2V617F se torne mais ativo (Hussein et al., 2007; Laibe et al., 2009; De Roeck et al., 2018; Soriani et al., 2022). Em consonância com tal perspectiva, Zhou e colaboradores descreveram sobre uma paciente com PV e LMC que possuía, em sua maioria, colônias mieloides com a presença de JAK2 ou BCR-ABL1, mas não ambas, confirmando, dessa forma, que as duas neoplasias surgiram de clones distintos (Zhou et al., 2015). Uma segunda hipótese considera a existência de uma célula-tronco policlonal comum como alvo de um primeiro evento que pode levar a uma instabilidade cromossômica e promover o desenvolvimento de duas neoplasias mieloproliferativas (Laibe et al., 2009; Darling et al., 2017).

Em um dos relatos selecionados, Lorenzo et al (2020) faz menção à estudos realizados por Bocchia e colaboradores e Bornhauser e colaboradores sobre a presença concomitante da mutação JAK2V617F e de transcritos BCR-ABL1 em células progenitoras comprometidas com a linhagem mieloide e eritróide. No estudo, poucas colônias demonstraram apenas a mutação JAK2 e nenhuma demonstrou apenas a presença de transcritos BCR-ABL1. Embora controversa, sugere-se a possibilidade de existência de um único clone apresentando ambas as mutações (Laibe et al., 2009; Hassankrishnamurthy, Mody, Kota, 2019; Warsi et al., 2023). Assim, clones de células progenitoras carregando a mutação JAK2V617F adquirem a translocação BCR-ABL e consequente vantagem proliferativa, entretanto, desaparecem quando expostas a terapia com Imatinibe. Por sua vez, o clone que possui apenas a mutação JAK2V617F não será sensível ao medicamento. Por fim, é válido salientar que mais estudos são necessários para confirmar estas hipóteses.

Acerca do prognóstico relacionado à ocorrência simultânea da translocação

BCR-ABL1 e da mutação JAK2V617F, Pahore e colaboradores detectaram a presença da mutação JAK2V617F em 26,7% de 45 casos de LMC – sendo em 3 de 4 casos (75%) de crise blástica e 5 de 8 casos (em 62,5%) de transformação precoce para fase acelerada e/ou crise blástica, que inicialmente se apresentavam na fase crônica da doença. Logo, o risco de progressão precoce da doença era maior, quando comparado àqueles que não possuíam a mutação JAK2 (Pahore et al., 2011).

Até o momento, não existem evidências científicas acerca da estratégia de tratamento para pacientes BCR-ABL1 positivos com mutação JAK2V617F. Conforme abordado, a carga alélica da mutação JAK2V617F pode se apresentar aumentada após o uso da terapia com Inibidores da tirosina-quinase para LMC. Assim, conforme visualizado na literatura, o uso de Hidroxiureia ou Ruxolitinibe combinado com um ITQ pode ser uma opção para esses pacientes (Zhou et al., 2015; Kandarpa et al., 2017; Yi, Kim, 2019; Soriani et al., 2022).

6 CONCLUSÃO

Conforme abordado, os relatos de casos variaram da LMC precedendo outra neoplasia mieloproliferativa crônica ou o contrário, assim como a presença de ambos os distúrbios simultaneamente. Foi visualizado após o uso dos Inibidores da tirosina-quinase um aumento da mutação JAK2V617F associada com a diminuição dos transcritos BCR-ABL1, e, além disso, as principais hipóteses que justificam a ocorrência de ambas as anomalias genéticas abordam sobre a presença delas em dois clones distintos ou no mesmo clone. Por fim, embora a presença das mutações BCR-ABL1 e JAK2V617F esteja associada com maior risco de progressão precoce da doença, não existem evidências científicas acerca de uma estratégia de tratamento ideal para esses pacientes. Dessa forma, é relevante a realização de mais estudos afim de encontrar novos métodos de terapias, contribuindo, assim, com a melhoria no acompanhamento e padrão de vida dos indivíduos.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- AHMAD N, QAYUM S, JAMEEL A, ALI A, SIRAJ S, ALI J, YOUSAFZAI YM. Clinical and laboratory relevance of JAK2 V617F and BCR-ABL co-existence in Philadelphia positive CML patients. **Pak J Pharm Sci.** (6): p. 2289-2295. Nov 2021.
- ARBER DA, ORAZI A, HASSERJIAN R, THIELE J, BOROWITZ MJ, LE BEAU MM, et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. **Blood.**127: p. 2391–405. May 2016.
- BJÖRKHOLM M, KRISTINSSON SY, LANDGREN O, GOLDIN LR. No familial aggregation in chronic myeloid leukemia. **Blood.** 18;122(3): p. 460-1. Jul, 2013.
- BOLLMANN PW, GIGLIO AD. Chronic myeloid leukemia: past, present, future. **Einstein.** São Paulo, v. 9, p. 236-243. Jun, 2011.
- CERVANTES, F., ALVAREZ-LARRÁN, A., DOMINGO, A., ARELLANO-RODRIGO, E., MONTSERRAT, E. Efficacy and tolerability of danazol as a treatment for the anaemia of myelofibrosis with myeloid metaplasia: long-term results in 30 patients. **British Journal of Haematology**, 129: 771-775. 2005.
- CHANG YC, LIN HC, CHIANG YH, CHEN CG, HUANG L, WANG WT, CHENG CC, LIN J, CHANG YF, CHANG MC, HSIEH RK. Targeted next-generation sequencing identified novel mutations in triple-negative myeloproliferative neoplasms. **Medical Oncology.** 34: p. 1-6. May 2017.
- CHEN E, MULLALLY A. How does JAK2V617F contribute to the pathogenesis of myeloproliferative neoplasms? **Hematology Am Soc Hematol Educ Program.** (1): p. 268-76. Dec 2014.
- DARLING HS, KUMAR R, KAPOOR R, SINGH J, VERMA T. BCR-ABL and JAK2V617F Mutation Co-existence, Rare or Just Unexplored. **Indian J Hematol Blood Transfus.** 33(4): p. 633-635. Dec 2017.
- DE ROECK L, MICHAUX L, DEBACKERE K, LIERMAN E, VANDENBERGHE P, DEVOS T. Coexisting driver mutations in MPN: clinical and molecular characteristics of a series of 11 patients. **Hematology.** 23(10): p. 785-792. Dec 2018.
- EDEN RE, COVIELLO JM. **Chronic Myelogenous Leukemia.** Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK531459/>>. Acesso em: 17 de junho 2023.
- FRAZER R, IRVINE AE, MCMULLIN MF. Chronic Myeloid Leukaemia in The 21st Century. **Ulster Med J.** 76(1): p. 8-17. Jan 2007.
- GEARY CG. The story of chronic myeloid leukaemia. **British Journal of Haematology**, v. 110(1): p. 2-11. Jul, 2000.
- GIANELLI U, VENER C, BOSSI A, CORTINOVIS I, IURLO A, FRACCHIOLLA NS, SAVI F, MORO A, GRIFONI F, DE PHILIPPIS C, RADICE T, BOSARI S,

LAMBERTENGI DELILIERIS G, CORTELEZZI A. The European Consensus on grading of bone marrow fibrosis allows a better prognostication of patients with primary myelofibrosis. **Mod Pathol.** 25(9): p. 1193-202. Sep 2012.

GODFREY AL, CHEN E, PAGANO F, SILBER Y, CAMPBELL PJ, GREEN AR. Clonal analyses reveal associations of JAK2V617F homozygosity with hematologic features, age and gender in polycythemia vera and essential thrombocythemia. **Haematologica.** 98(5): p. 718-721. May, 2013.

GOU, P.; ZHANG, W.; GIRAUDIER, S. Insights into the Potential Mechanisms of JAK2V617F Somatic Mutation Contributing Distinct Phenotypes in Myeloproliferative Neoplasms. **Int. J. Mol. Sci.** 2022, 23, 1013.

GRINFELD J, NANGALIA J, BAXTER EJ, WEDGE DC, ANGELOPOULOS N, CANTRILL R, et al. Classification and personalized prognosis in myeloproliferative neoplasms. **N Engl J Med.** 379(15): p. 1416–30. Oct 2018.

HAIDER MZ, ANWER F. **Genetics, Philadelphia Chromosome.** Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK560689/>>. Acesso em: 17 de junho 2023.

HASSANKRISHNAMURTHY S, MODY MD, KOTA VK. A case of chronic myelogenous leukemia occurring in a patient treated for essential thrombocythemia. **Am J Case Rep.** 20:10-14. 2019.

HOCHHAUS, A.; BACCARANI, M.; Silver, R.T.; Schiffer, C.; APPERLEY, J.F.; CERVANTES, F.; HEHLMANN, R. European LeukemiaNet 2020 recommendations for treating chronic myeloid leukemia. **Leukemia.** 34, p. 966–984. Apr 2020;

HOCHHAUS, A.; LARSON, R.A.; GUILHOT, F.; RADICH, J.P.; BRANFORD, S.; HUGHES, T.P.; BACCARANI, M.; DEININGER, M.W.; CERVANTES, F.; FUJIHARA, S.; et al. Long-Term Outcomes of Imatinib Treatment for Chronic Myeloid Leukemia. **N. Engl. J. Med.** 376, p. 917–927. Mar 2017.

HOFFMAN, Ronald. **Hematology: Basic Principles and Practice.** 7th edition. Elsevier. 2018.

HULTCRANTZ M, BJÖRKHOLM M, DICKMAN PW, LANDGREN O, DEROLF ÅR, KRISTINSSON SY, ANDERSSON TML. Risk for Arterial and Venous Thrombosis in Patients With Myeloproliferative Neoplasms: A Population-Based Cohort Study. **Ann Intern Med.** 6; 168(5): p. 317-325. Mar, 2018.

HUSSEIN K, BOCK O, SEEGER A, FLASSHOVE M, HENNEKE F, BUESCHE G, KREIPE HH. Myelofibrosis evolving during imatinib treatment of a chronic myeloproliferative disease with coexisting BCR-ABL translocation and JAK2V617F mutation. **Blood.** 109(9): p. 4106-7. May 2007.

ISMAIL SI, NAFFA RG, YOUSEF AMF, GHANIM MT. Incidence of bcr-abl fusion transcripts in healthy individuals. **Molecular Medicine Reports.** 9 (4): p. 1271–1276. Apr 2014.

Italian Cooperative Study Group on Chronic Myeloid Leukemia; TURA S, BACCARANI M, ZUFFA E, RUSSO D, FANIN R, ZACCARIA A, FIACCHINI M. Interferon alfa-2a as compared with conventional chemotherapy for the treatment of chronic myeloid leukemia. **N Engl J Med**. 330(12): p. 820-5. Mar 1994.

JAMES C, UGO V, LE COUEDIC JP, et al. A unique clonal JAK2 mutation leading to constitutive signalling causes polycythemia vera. **Nature**. 434: p. 1144–1148. Apr 2005.

JAMIESON CH, GOTLIB J, DUROCHER JA, et al: The JAK2 V617F mutation occurs in hematopoietic stem cells in polycythemia vera and predisposes toward erythroid differentiation. **Proc Natl Acad Sci USA**. 103: p. 6224–6229. Apr 2006.

KANDARPA M, WU YM, ROBINSON D, BURKE PW, CHINNAIYAN AM, TALPAZ M. Clinical characteristics and whole exome/transcriptome sequencing of coexisting chronic myeloid leukemia and myelofibrosis. **Am J Hematol**. 92(6): p. 555-561. Jun 2017.

KANG ZJ, LIU YF, XU LZ, LONG ZJ, HUANG D, YANG Y, LIU B, FENG JX, PAN YJ, YAN JS, LIU Q. The Philadelphia chromosome in leukemogenesis. **Chinese Journal of Cancer**. 35:48. Mai, 2016;

KOLSOU M Saeidi, Myeloproliferative neoplasms: Current molecular biology and genetics, **Critical Reviews in Oncology/Hematology**, 98: p. 375-389. Feb 2016.

KOSCHMIEDER S, GOTTGENS B, ZHANG P, et al. Inducible chronic phase of myeloid leukemia with expansion of hematopoietic stem cells in a transgenic model of BCR-ABL leukemogenesis. **Blood**. 105: p. 324–334. Jan 2005.

KRISHNA Chandran R, GEETHA N, SAKTHIVEL KM, SURESH Kumar R, JAGATHNATH Krishna KMN, SREEDHARAN H. Impact of additional chromosomal aberrations on the disease progression of chronic myelogenous leukemia. **Front Oncol**; 5(9): 88. Mar 2019.

LAIBE S, TADRIST Z, ARNOULET C, SAINTY D, MOZZICONACCI MJ. A myeloproliferative disorder may hide another one. **Leuk Res**. 33(8): p. 1133-6. Aug 2009.

LAUSEKER, M., HASFORD, J., SAUSSELE, S., KREMERS, S., KRAEMER, D., LINDEMANN, W., HEHLMANN, R., PFIRRMANN, M. Smokers with chronic myeloid leukemia are at a higher risk of disease progression and premature death. **Cancer**. 123: p. 2467-2471. Jul 2017.

LEVINE RL, WADLEIGH M, COOLS J, et al. Activating mutation in the tyrosine kinase JAK2 in polycythemia vera, essential thrombocythemia, and myeloid metaplasia with myelofibrosis, **Cancer Cell**. 7(4); p. 387-397. Apr 2005.

LIN Q, MAO L, SHAO L, ZHU L, HAN Q, ZHU H, JIN J, You L. Global, Regional, and National Burden of Chronic Myeloid Leukemia, 1990-2017: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. **Front Oncol**. 10:580759. Dez, 2020.

LORENZO M, GRILLE S, STEVENAZZI M. Emergence of BCR-ABL1 Chronic Myeloid Leukemia in a JAK2-V617F Polycythemia Vera. *J Hematol.* (1-2): p. 23-29. Apr 2020.

MARTIN-CABRERA P, HAFERLACH C, KERN W, SCHNITTGER S, HAFERLACH T. BCR-ABL1-positive and JAK2 V617F-positive clones in 23 patients with both aberrations reveal biologic and clinical importance. *Br J Haematol.* 176(1): p. 135-139. Jan 2017.

MARTÍNEZ-TRILLOS, A., GAYA, A., MAFFIOLI, M., ARELLANO-RODRIGO, E., CALVO, X., DÍAZ-BEYÁ, M., & CERVANTES, F. Efficacy and tolerability of hydroxyurea in the treatment of the hyperproliferative manifestations of myelofibrosis: results in 40 patients. *Annals of Hematology*, 89(12), 1233–1237. 2010.

MESA RA, STEENSMA DP, PARDANANI A, LI CY, ELLIOTT M, KAUFMANN SH, WISEMAN G, GRAY LA, SCHROEDER G, REEDER T, ZELDIS JB, TEFFERI A. A phase 2 trial of combination low-dose thalidomide and prednisone for the treatment of myelofibrosis with myeloid metaplasia. *Blood.* 101(7): p. 2534-41. Apr 2003.

NING L, HU C, LU P, QUE Y, ZHU X, Li D. Trends in disease burden of chronic myeloid leukemia at the global, regional, and national levels: a population-based epidemiologic study. *Experimental hematology & oncology.* 9(1): p. 1-4. Dez, 2020.

NOWELL PC, HUNGERFORD DA: A minute chromosome in human chronic granulocytic leukemia. *Science*, Philadelphia 132:1497. 1960.

PAGNANO KB, DELAMAIN MT, MAGNUS MM, VASSALLO J, DE SOUZA CA, DE ALMEIDA D, LORAND-METZE I. Concomitant essential thrombocythemia with JAK2 V617F mutation in a patient with chronic myeloid leukemia with major molecular response with imatinib and long-term follow-up. *Oncol Lett.* 12(1): p. 485-487. Jul 2016.

PAHORE ZA, SHAMSI TS, TAJ M, FARZANA T, ANSARI SH, NADEEM M, AHMAD M, NAZ A. JAK2V617F mutation in chronic myeloid leukemia predicts early disease progression. *J Coll Physicians Surg Pak.* 21(8): p. 472-5. Aug 2011.

PASTORE F, SCHNEIDER S, CHRIST O, HIDDEMANN W, SPIEKERMANN K. Impressive thrombocytosis evolving in a patient with a BCR-ABL positive CML in major molecular response during dasatinib treatment unmasks an additional JAK2V617F. *Exp Hematol Oncol.* 2(1):24. Sep 2013.

PERROTTI D, JAMIESON C, GOLDMAN J, SKORSKI T. Chronic myeloid leukemia: mechanisms of blastic transformation. *J Clin Invest.* 120 (7): p. 2254–2264. Jul 2010. PIERI L, SPOLVERINI A, SCAPPINI B, et al. Concomitant occurrence of BCR-ABL and JAK2V617F mutation. *Blood*; 118: p. 3445-6. Sep 2011.

PIERI L, SPOLVERINI A, SCAPPINI B, OCCHINI U, BIRTOLO S, BOSI A, ALBANO F, FAVA C, VANNUCCHI AM. Concomitant occurrence of BCR-ABL and JAK2V617F mutation. *Blood.* 118(12): p. 3445-6. Sep 2011.

PRONIER, E. CIFANI, P. MERLINSKY, T.R. BERMAN, K.B. SOMASUNDARA AVH. RAMPAL, R.K. et al. Targeting the CALR interactome in myeloproliferative neoplasms. **JCI Insight**. 3; 22. Nov 2018.

QUINTÁS-CARDAMA A, CORTES J. Molecular biology of bcr-abl1–positive chronic myeloid leukemia. **Blood**. 113(8): p. 1619–1630. Feb 2009.

RAWLINGS, J.S. ROSLER, K.M. HARRISON, D.A. The JAK/STAT signaling pathway. **J Cell Sci**. 117; p. 1281-1283. Mar 2004.

SCOTT LM, TONG W, LEVINE RL, SCOTT MA, BEER PA, STRATTON MR, FUTREAL PA, ERBER WN, MCMULLIN MF, HARRISON CN, WARREN AJ, GILLILAND DG, LODISH HF, GREEN AR. JAK2 exon 12 mutations in polycythemia vera and idiopathic erythrocytosis. **N Engl J Med**. 356(5): p. 459-68. Feb 2007.

SHAIKH AB, ARIBANDI A, GUPTA A, SUBRAMANIAN SK, GOYAL M. A case of double positive myeloproliferative neoplasm: A diagnostic and therapeutic challenge. **Indian J Pathol Microbiol**. 64(4): p. 820-823. Oct 2021.

SHI XB, JIANG JF, JIN FX, CHENG W. Coexistence of breakpoint cluster region-Abelson1 rearrangement and Janus kinase 2 V617F mutation in chronic myeloid leukemia: A case report. **World J Clin Cases**. 6;7(9): p. 1087-1092. May 2019.

SODERQUIST CR, EWALT MD, CZUCHLEWSKI DR, GEYER JT, ROGERS HJ, HSI ED, WANG SA, BUESO-RAMOS CE, ORAZI A, ARBER DA, HEXNER EO, BABUSHOK DV, BAGG A. Myeloproliferative neoplasms with concurrent BCR-ABL1 translocation and JAK2 V617F mutation: a multi-institutional study from the bone marrow pathology group. **Mod Pathol**. 31(5): p. 690-704. May 2018.

SORA F, CHIUSOLO P, AUTORE F, GIAMMARCO S, LAURENTI L, INNOCENTI I, METAFUNI E, GALLI E, BACIGALUPO A, SICA S. Is Allogeneic Transplantation an Option in Patients Affected by Concurrent Myelofibrosis and Chronic Myeloid Leukemia (CML)? **Mediterr J Hematol Infect Dis**. 13(1). Nov 2021.

SORIANI, S. LAURICELLA, C. FRUNGILLO, N. DE TROIA, BB. MOTTA, V. CESANA, C. GUIDO, V. DE CANAL, G. DE PAOLI, E. VERONESE, S. BONOLDI, E. ROMITTI, L. Concomitant JAK2 V617F mutation and rare e1a2 BCR-ABL1 transcript isoform in a patient with myeloproliferative neoplasm, **Current Problems in Cancer: Case Reports**. 6, Jun 2022.

TARANTINI F, CUMBO C, ZAGARIA A, PARCIANTE E, ANELLI L, COCCARO N, TOTA G, MINERVINI CF, REDAVID I, ROSSI AR, CONSERVA MR, SPECCHIA G, MUSTO P, ALBANO F. JAK2 V617f in chronic myeloid leukemia: driving force or passive bystander? **Hematology**. 27(1): p. 842-846. Dez 2022.

TEFFERI A, PARTAIN DK, PALMER JM, SLACK JL, ROY V, HOGAN WJ, LITZOW ML, KETTERLING RP, PATNAIK MM. Allogeneic hematopoietic stem cell transplant overcomes the adverse survival effect of very high risk and unfavorable karyotype in myelofibrosis. **Am J Hematol**. 93(5): p. 649-654. May 2018.

TEFFERI A, VANNUCCHI AM, BARBUI T. Polycythemia vera: historical oversights, diagnostic details, and therapeutic views. **Leukemia**. 35(12): p. 3339-3351. Dez, 2021.

TEFFERI A. Primary myelofibrosis: 2021 update on diagnosis, risk-stratification and management. **Am J Hematol**. 96(1): p. 145-162. Jan 2021.

TEFFERI, A., LASHO, T.L., SCHWAGER, S.M., STRAND, J.S., ELLIOTT, M., MESA, R., Li, C.-Y., WADLEIGH, M., Lee, S.J. and GILLILAND, D.G. The clinical phenotype of wild-type, heterozygous, and homozygous JAK2V617F in polycythemia vera. **Cancer**, 106: p. 631-635. Feb 2006.

THAPA B, FAZAL S, PARSI M, et al. **Myeloproliferative Neoplasms**. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK531464/>→. Acesso em: 20 de junho 2023.

TIEDT R, HAO-SHEN H, SOBAS MA, LOOSER R, DIRNHOFER S, SCHWALLER J, SKODA RC. Ratio of mutant JAK2-V617F to wild-type Jak2 determines the MPD phenotypes in transgenic mice. **Blood**. 111(8): p. 3931-40. Apr 2008.

TOSONI L, FABBRO D, PIZZANO U, MULLAI R, MORELLI G, FRANZONI A, DAMANTE G, TOFFOLETTI E, DAMIANI D, FANIN R, TIRIBELLI M. JAK2 V617F-mutated polycythemia vera developing in a patient with a 20-year-long chronic myeloid leukemia at the time of first molecular response. **Ann Hematol**. 102(5): p. 1279-1280. Mar 2023.

TSILIMIDOS G, BLUM S. Comment on: JAK2 V617F-mutated polycythemia vera developing in a patient with a 20-year-long chronic myeloid leukemia at the time of first molecular response. **Ann Hematol**. May 2023.

VAINCHENKER W, DELHOMMEAU F, CONSTANTINESCU SN, BERNARD OA. New mutations and pathogenesis of myeloproliferative neoplasms. **Blood**. 118(7): p. 1723-35. Aug 2011.

VANNUCCHI AM, KILADJIAN JJ, GRIESSHAMMER M, MASSZI T, DURRANT S, PASSAMONTI F, HARRISON CN, PANE F, ZACHEE P, MESA R, HE S, JONES MM, GARRETT W, LI J, PIRRON U, HABR D, VERSTOVSEK S. Ruxolitinib versus standard therapy for the treatment of polycythemia vera. **N Engl J Med**. 372(5): p. 426-35. Jan 2015.

VENER C, BANZI R, AMBROGI F, FERRERO A, SAGLIO G, PRAVETTONI G, SANT M. First-line imatinib vs second- and third-generation TKIs for chronic-phase CML: a systematic review and meta-analysis. **Blood Adv**. 4(12): p. 2723-2735. Jun 2020.

WARSI A, ALAMOUDI S, ALSURAIHI AK, ALTHOBAITI M, DAGHISTANI M, SAMARIN K, ALAHMADI MO, ABUYABIS RG, BOGARI RA, FILIMBAN SA. A 68-Year-Old Man with a Cytogenetic Diagnosis of Chronic Myeloid Leukemia and Bone Marrow Findings of Philadelphia Chromosome Translocation Between the Long Arm of Chromosomes 9 and 22, Leading to the BCR-ABL1 Fusion Gene and V617F Mutation in the JAK2 Gene. **Am J Case Rep**, 24. Mar 2023.

YI JH, KIM HR. Coexistence of BCR/ABL1-positive chronic myeloid leukemia and JAK2 V617F-mutated myelofibrosis successfully treated with dasatinib and ruxolitinib. **Blood Res.** 54(1): p. 77-79. Mar 2019.

ZHANG Y, BI H, WANG Y, CHEN L, PAN J, XU P, WANG W, YANG S. BCR-ABL1 is a secondary event after JAK2V617F in a patient with essential thrombocythemia who develop chronic myeloid leukemia. **Blood Sci.** 4(4): p. 199-204 Aug 2022.

ZHAO Y, REDDI D, MCCRACKEN J, et al. Sequential Development of JAK2V617F Mutation and BCR-ABL1 Fusion in Individual Patients With Myeloproliferative Neoplasms. **Arch Pathol Lab Med.** 146(6): p. 710-717. Jun 2022.

ZHOU A, KNOCHÉ EM, ENGLE EK, FISHER DA, OH ST. Concomitant JAK2 V617F-positive polycythemia vera and BCR-ABL-positive chronic myelogenous leukemia treated with ruxolitinib and dasatinib. **Blood Cancer J.** 5(10):e351. Oct 2015.