

Nota técnica 12 - 2015

Pesquisa da mutação do JAK-2 em paciente com suspeita de policitemia vera

SOLICITANTE: MM. Juiz de Direito Sérgio Castro da Cunha Peixoto, de Belo Horizonte

NÚMERO DO PROCESSO: 9006127.61.2015.813.0024

SOLICITAÇÃO/ CASO CLÍNICO

“Imo Sr.

Por ordem do MM. Juiz de Direito Sérgio Castro da Cunha Peixoto, solicito uma análise técnica do pedido de exame de "mutação do Jack-2" pretendido pelo autor R.S.C.P., nos autos de número 9006127.61.2015.813.0024, que move em face de AMIL ASSISTÊNCIA MÉDICA INTERNACIONAL S/A, conforme documentos anexos.”

CONTEXTO

SOBRE A DOENÇA E SEU DIAGNÓSTICO

A policitemia vera (PV) pertence ao grupo de distúrbios primários da produção de células sanguíneas. É um distúrbio hematopoiético clonal caracterizado clinicamente por eritrocitose (aumento do número de hemácias) e, comumente também das plaquetas e dos leucócitos, o que leva a um aumento do tamanho do baço. Está associada a risco elevado de trombose, que antecede o diagnóstico da PV em até 15% dos casos. Pode evoluir em fases tardias com aplasia de medula (mielofibrose pós-policitêmica) e, mais raramente, para leucemias agudas¹.

O primeiro passo para o diagnóstico da PV é afastar causas secundárias do distúrbio. A tabela 1 apresenta as condições mais comumente associadas ao aumento das hemácias, sem comprometimento medular².

Tabela 1- Causas de eritrocitose não relacionadas à PV e sua associação com níveis de eritropoetina (Adaptado da ref ²)

Causas de eritrocitose		
Com aumento inapropriado da eritropoetina	Com aumento apropriado da eritropoetina	Outras causas
Neoplasias produtoras de eritropoietina (cânceres renal, fígado, cerebelo, feocromocitoma) Lesões renais produtoras de eritropoietina (cistos, hidronefrose, estenose de artéria renal)	Hipoxemia por doenças pulmonares Apneia do sono Obesidade grave Altitude Intoxicação por monóxido de carbono	Uso de esteroides anabolizantes Uso de diuréticos Hemotransfusão autóloga Uso de eritropoietina injetável (em atletas)

Não há consenso quanto aos critérios diagnósticos ideais para PV. As principais referências são o *Polycythemia Vera Study Group (PVSG)*³, a Organização Mundial da Saúde (OMS)⁴ e o *British Committee for Standards in Hematology Criteria (BCSHC)*⁵. Como se pode ver na tabela 2, as recomendações desses organismos apresentam semelhanças entre si.

Tabela 2 – Principais critérios diagnósticos da PV segundo consensos de especialistas

PVSG*	OMS	BCSHC
Massa sanguínea aumentada: $\geq 36\text{mL/kg}$ em homens e $\geq 32\text{mL/kg}$ em mulheres	Hemoglobina $> 18,5$ em homens e $> 16,5\text{g/dL}$ em mulheres	Hematócrito $> 52\%$ em homens e $> 48\%$ em mulheres
Saturação de oxigênio $\geq 92\%$	Ausência de causas secundárias	Ausência de causas secundárias
-	Presença de mutação do gene JAK-2	Presença de mutação do gene JAK-2
-	Hiperplasia na medula óssea, com proeminente proliferação das linhagens sanguíneas	-
-	Níveis de eritropoietina normais ou baixos	Níveis de eritropoietina normais ou baixos
-	Presença endógena de fator formador de eritroide	Presença endógena de fator formador de eritroide
Leucócitos $> 12 \times 10^9/\text{L}$ ou plaquetas $> 400 \times 10^9/\text{L}$	-	Leucócitos $> 10 \times 10^9/\text{L}$ em não fumantes e $> 12,5 \times 10^9/\text{L}$ ou plaquetas $> 450 \times 10^9/\text{L}$
Evidência ao exame físico ou de imagem de esplenomegalia	-	Evidência ao exame físico ou de imagem de esplenomegalia

* O PVSG foi criado na década de 60, portanto, não chegou a incorporar métodos diagnósticos mais modernos em seus critérios

SOBRE O EXAME DE DETECÇÃO DE MUTAÇÕES DO GENE JAK-2 POR ANÁLISE MOLECULAR DO DNA

O gene Janus kinase 2 é conhecido como JAK-2 e se localiza no braço curto do cromossomo 9. É responsável por fornecer instruções para produção de proteínas necessárias à proliferação e divisão celular. A via JAK/STAT, da qual o JAK-2 faz parte, transmite sinais químicos que vêm do meio extracelular para o núcleo celular. As proteínas formadas a partir do JAK-2 são especialmente importantes para o controle da produção de células tronco hematopoiéticas na medula óssea⁶.

Mutações no JAK-2 estão associadas a doenças hematológicas como a PV, a trombocitemia essencial e a mielofibrose. No caso da PV, a mutação V617F (substituição do aminoácido fenilalanina por valina no códon 617) no JAK-2 é encontrada em 96% dos casos e em 3%, constata-se a mutação na região do exon 12 (troca de um nucleotídeo guanina por uma timina) do gene. Essas mutações causam aumento na produção de proteínas ativadas pelo JAK-2, com consequente aumento na sobrevivência celular e na produção de hemácias⁶.

A confirmação das mutações no JAK-2 é dada pelo exame de análise do DNA por reação em cadeia da polimerase em tempo real (PCR) em amostra de sangue periférico ou de medula óssea do paciente. No exame, realiza-se a síntese de fragmentos do DNA, usando a enzima DNA-polimerase, que replica o material genético bilhões de vezes. Compostos fluorescentes se acoplam a regiões específicas do material genético, formam um padrão de cor e determinam se o exame é positivo para presença das mutações⁷.

AVALIAÇÃO DA SOLICITAÇÃO

Com base na petição e exames apresentados, evidenciam-se

- 1)** Aumento do número de hemácias entre o período de fevereiro a novembro de 2014, sem configurar critérios maiores para PV.

- 2) Não foram apresentados relatórios médicos ou exames complementares que comprovem que foram afastadas causas secundárias para elevação das hemácias.
- 3) Uma vez constatada a elevação do hematócrito ou da hemoglobina em níveis compatíveis com PV, níveis esses definidos a partir dos consensos de especialistas (Tabela 2) e afastadas causas secundárias de eritrocitose, o exame de detecção de mutações da JAK-2 estaria indicado.
- 4) A pesquisa de mutações no JAK-2, por análise molecular de DNA, encontra-se prevista no rol de procedimentos da Agência Nacional de Saúde Suplementar⁸ e sua indicação, no caso, é aderente à diretriz de utilização sugerida pelo referido órgão, como se vê a seguir

“Diretrizes De Utilização Dos Procedimentos Análise Molecular De DNA e Pesquisa De Microdeleções e Microduplicações Por FISH - *Fluorecence In Situ Hybridization*

1. Cobertura obrigatória quando for solicitado por um geneticista clínico, puder ser realizado em território nacional e for preenchido pelo menos um dos seguintes critérios:

(...)

b. na assistência/tratamento/aconselhamento das condições genéticas não contempladas nas Diretrizes do item a, quando o paciente apresentar sinais clínicos indicativos da doença atual ou história familiar e, permanecerem dúvidas acerca do diagnóstico definitivo após a anamnese, o exame físico, a análise de heredograma e exames diagnósticos convencionais.”⁹

CONCLUSÃO

O aumento do número de hemácias é sempre patológico e pode representar fase inicial da PV. Após serem afastadas causas secundárias de eritrocitose, está indicada a pesquisa de mutações do JAK-2 . Não está configurada urgência na realização do procedimento. O

exame é de cobertura obrigatória no tipo de plano do autor, previsto no rol de procedimentos da ANS e preenche diretrizes de utilização do referido órgão.

REFERÊNCIAS

1. Tam C, Verstovsek S. Policitemia vera. BMJ Best Practice. 2014. Disponível em <<http://brasil.bestpractice.bmj.com/>>. Acesso em: 8/4/15.
2. Tefferi A. Clinical manifestations and diagnosis of polycythemia vera. UpToDate. Disponível em <www.uptodate.com>. Acesso em: 8/4/15.
3. Berlin NI. Diagnosis and classification of the polycythemias. *Semin Hematol.* 1975;12(4):339
4. Spivak JL, Silver RT. The revised World Health Organization diagnostic criteria for polycythemia vera, essential thrombocytosis, and primary myelofibrosis: an alternative proposal. *Blood.* 2008;112(2):231.
5. McMullin MF, Reilly JT, Campbell P, Bareford D, Green AR, Harrison CN, Conneally E, National Cancer Research Institute, Myeloproliferative Disorder Subgroup, Ryan K, British Committee for Standards in Haematology. Amendment to the guideline for diagnosis and investigation of polycythaemia/erythrocytosis. *Br J Haematol.* 2007;138(6):821-2.
6. National Library of Medicine (US). Genetics Home Reference [Internet]. Bethesda (MD): The Library; 2014. JAK2; Disponível em: <<http://ghr.nlm.nih.gov/gene/JAK-2>>. Acesso em: 8/4/15.
7. Novais CM, Alves MP, Silva FF. PCR em tempo real. *Revista Biotecnologia, Ciência & Desenvolvimento.* 2004; 33:10-13.
8. Brasil. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Saúde Suplementar. Espaço do consumidor – ferramenta de verificação da cobertura de plano. Disponível em <<http://www.ans.gov.br/planos-de-saude-e-operadoras/espaco-do-consumidor/17-planos-de-saude-e-operadoras/espaco-do-consumidor/1149-verificar-cobertura-de-plano>>. Acesso em: 8/4/15.

9. Brasil. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Saúde Suplementar. Disponível em Diretrizes De Utilização Dos Procedimentos Análise Molecular De DNA e Pesquisa De Microdeleções e Microduplicações Por Fish - Fluorecence In Situ

Hybridization.

<http://www.ans.gov.br/images/stories/Plano_de_saude_e_Operadoras/Area_do_consumidor/rol/b_rol_2014_nota_tecnica_analise_molecular_de_dna.pdf
f> Acesso em: 8/4/15.

