

## Caso 4/19: “Uma lição de esperança”

*Miguel Angelo Fabrin<sup>1</sup>, Luís Felipe Mondardo Spengler<sup>1</sup>, Jean Felipe Muniz Medeiros<sup>1</sup>, Matheus Cercal Lazzaris<sup>1</sup>, David Cavalcanti Ferreira<sup>2</sup>*

- 1- Estudante do curso de graduação em Medicina, Centro de Ciências da Saúde, Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC), Campus Reitor João David Ferreira Lima, Florianópolis, Brasil.
- 2- Médico hematologista, professor do Departamento de Clínica Médica, Centro de Ciências da Saúde, Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC), Campus Reitor João David Ferreira Lima, Florianópolis, Brasil.

### RESUMO

*Caso relatado na Reunião de Discussão de Casos Clínicos do Hospital Universitário Prof. Polydoro Ernani de São Thiago, iniciada pelos Profs. Jorge Dias de Matos, Marisa Helena César Coral e Rosemeri Maurici da Silva, em julho de 2017. No dia 12 de setembro de 2019, no bloco do curso de medicina, realizou-se a apresentação e discussão do caso cujo registro é apresentado a seguir: um paciente masculino de 36 anos desenvolve grave e insidiosa doença, que se caracteriza por emagrecimento, fadiga e esplenomegalia volumosa. Qual é o diagnóstico? Quais são as perspectivas de tratamento? E como paciente e médico viveram essa relação com a doença? Este relato de caso, baseado em entrevistas pessoais, é escrito na perspectiva principal do paciente, com inserções explicativas de caráter técnico, formuladas pelos autores. Pretende trazer um novo estilo para a apresentação de casos clínicos, tendo como público alvo os alunos iniciantes na graduação e o público leigo.*

DOI: <https://doi.org/10.32963/bcmufsc.v5i6.3844>

Indexadores: Esplenomegalia; Diagnóstico diferencial; Mielofibrose primária

Submetido em 21/11/19; aceito para publicação em 4/12/19

Autor para correspondência: David Cavalcanti Ferreira. E-mail: [davidcavalcanti1983@gmail.com](mailto:davidcavalcanti1983@gmail.com)

### ESCLARECIMENTOS INICIAIS

**Este relato tem como principal objetivo mostrar a perspectiva de um paciente jovem, pai de família, enfrentando uma doença de difícil diagnóstico e tratamento. As informações oferecidas foram transcritas e adaptadas para uma narrativa em primeira pessoa, redigida pelos autores da publicação. Todas as informações foram coletadas diretamente do paciente, consentindo sobre o uso de suas informações para a escrita do caso.**

Faz 2 anos e 8 meses que a maior reviravolta da minha vida aconteceu. Fui diagnosticado com um tipo de câncer de medula óssea: a mielofibrose. Doença que, além de ser por si só muito rara, é ainda mais incomum em pessoas jovens. Minha história, no entanto, vai muito além de um “não tão simples diagnóstico”. Após conhecê-la, espero que essa jornada possa ajudar demais pacientes e profissionais a encarar e a manejar essa doença tão desafiadora.

### O INÍCIO DOS SINTOMAS

Foi no mês de janeiro de 2017 que tudo começou. Aos meus 36 anos de idade, levava uma vida corrida - de muitas viagens e muito trabalho. Com uma esposa e com um

filho de 5 anos em casa, era necessário trabalhar duro para garantir uma boa vida para minha família. Há algum tempo, já notava alguns sintomas que vieram tomando parte do meu dia-a-dia. No mês de janeiro, havia presenciado um episódio sorrateiro de febre, de 38,4°C, o qual não fui capaz de explicar. Em março, comecei a apresentar fraqueza, além de um desconforto abaixo das costelas, no lado esquerdo, e uma sensação de que meu abdômen aumentava a cada dia que passava. Para completar, esses sintomas se somaram a um forte impacto emocional repentino: um rompimento de contrato com a empresa pela qual trabalhava, gerando-me um *stress* muito forte. A insegurança de um mercado de trabalho competitivo e o início das modificações que meu corpo apresentava só acrescentavam mais preocupação aos

meus dias. Sufoco. Precisava correr atrás de um meio de sustento para a família, mas, ao mesmo tempo, o emagrecimento de cerca de 8kg e os demais sintomas me obrigavam a procurar um médico que pudesse me confortar.

Para piorar, um novo episódio de febre e sudorese no mês de abril, sem explicação alguma, gerou grande apreensão e ansiedade.

**A mielofibrose é um distúrbio clonal da medula óssea, dentro do espectro de neoplasias mieloproliferativas cromossomo Filadélfia negativo, que afeta as células pluripotentes, geralmente de causa idiopática. Ela é caracterizada por fibrose na medula óssea e perda da capacidade funcional da mesma. É uma doença crônica muito pouco comum, com incidência de 0,5/100.000 pessoas, e tipicamente afeta homens em sua sexta década de vida ou mais velhos <sup>1,3</sup>.**

## AS INVESTIGAÇÕES, AS CRISES E A INCERTEZA

Em meio a tantos acontecimentos e da necessidade de saber o que acontecia com meu corpo, busquei amparo com um amigo gastroenterologista, o doutor C., que solicitou exames e passou noites em claro, realizando reuniões com equipe multidisciplinar, para discutir meu caso. Após muita investigação, fui encaminhado para um infectologista, por suspeita de esquistossomose. Afinal, o trabalho como engenheiro agrônomo me obrigava adentrar em terrenos alagados, fazendo sentido uma possível contaminação que explicaria as massas que cresciam no meu abdome. Até a consulta, a desesperança e o medo eram grandes inimigos diários. A sensação de vazio e o sentimento de que poderia morrer se tornavam tão graves quanto o cansaço e as coisas que cresciam dentro da minha barriga. A minha fonte de energia para lutar contra um período tão delicado, no entanto, foi encontrada na família e na religião. Minha esposa e meu filho me apoiavam incondicionalmente, oferecendo o amor, a compreensão e a fortaleza que eu necessitava em um momento tão instável. Já dentro da igreja católica, busquei refúgio e força em Deus para o enfrentamento dessa condição de saúde tão sensível.

A tão aguardada consulta com o infectologista aconteceu no mês de julho, em 2017. Já eram 4 meses que os sintomas haviam começado, e a perda de cerca de dez quilos me assustava, mesmo com minha barriga crescendo - era paradoxal. Ao exame físico, tanto meu fígado quanto meu baço eram facilmente palpáveis, o que foi confirmado, após, com exames de imagem (tomografia e ultrassonografia) que mostravam um aumento enorme de ambos os órgãos. A suspeita de esquistossomose levou ao pedido de exames - estes que causaram uma pequena confusão no diagnóstico. Lembro que eu tinha as plaquetas em contagem aumentada (um quadro que já vinha progressivamente ocorrendo desde o ano de 2015), e o LDH (lactato desidrogenase) no sangue em concentração aumentada. Desta vez, o exame parasitológico de fezes buscando os ovos do *Schistosoma Mansoni* - o agente da esquistossomose - veio negativo, enquanto a sorologia para *Schistosoma Mansoni* veio positiva (IgM + na titulação 1:32). Esse dilema levou o infectologista a indicar o tratamento para esquistossomose, que me ofereceu esperança de resolução dos meus problemas de saúde. Foi um momento de alívio em meio a tanta desesperança.

**A esquistossomose é uma doença infecciosa causada pelo parasita trematódeo *Schistosoma mansoni*, geralmente adquirida por sua penetração através da pele quando se entra em contato com águas contaminadas com caramujos infectados por esses parasitas. Qualquer indivíduo de qualquer faixa etária pode se infectar com o verme e desenvolver a doença, porém são poucos os casos de contaminação na região sul do Brasil, contanto existem casos e focos registrados nos estados do Pará, Maranhão, Piauí, Ceará, Rio Grande do Norte, Paraíba, Pernambuco, Alagoas, Sergipe, Bahia, Minas Gerais, Espírito Santo, Rio de Janeiro, Distrito Federal, Mato Grosso, Goiás, São Paulo, Paraná, Santa Catarina e Rio Grande do Sul (Figura 1) <sup>2</sup>. O diagnóstico da esquistossomose pode ser feito através do exame da urina e das fezes à procura de ovos do parasita. É possível também biopsiar a mucosa intestinal na tentativa de encontrar esses ovos, sendo este o método com maior acurácia. Os métodos sorológicos são tema de diversas discussões na literatura, porém é consenso que os valores preditivos positivos destes são baixos em áreas não endêmicas da doença, podendo ser positivos por reação cruzada com outros parasitas.**



**Figura 1.** Mapa da incidência de Esquistossomose no Brasil. FONTE: BRASIL. Ministério da Saude<sup>2</sup>

## A PERMANÊNCIA DOS SINTOMAS E UM ENCONTRO AO ACASO

Medo, incertezas, sobrecarga emocional e falta de esperança. Após a falha no tratamento para esquistossomose, a doença trazia ainda mais sofrimento e tirava o sossego dos meus dias. A falta de um diagnóstico, de um pilar, de um ponto de partida para algo ser feito era desesperadora. Nesse ponto, os familiares e amigos já buscavam ajuda para tentar descobrir o que acontecia comigo. E, como em um dos encontros aleatórios que a vida nos proporciona e que, repentinamente, mudam tudo, uma nova esperança entrou na minha vida. Por intermédio da minha cunhada, profissional da saúde, tive contato com um médico que, sem eu saber, mudaria minha vida e traria alívio para os meus maiores sofrimentos. Em uma conversa informal de corredor de hospital, minha cunhada contou meu delicado caso para o doutor D, médico hematologista, que se interessou pelo quadro e pediu para que marcasse uma consulta com ele. Era uma especialidade médica muito

diferente do que eu esperaria encontrar. Mas cada nova esperança era uma nova chance de viver, e isso me trazia força.

Ao ser avaliado pelo médico, após contar minha história e todos os serviços que havia passado até então, em sete meses de sufoco, e uma nova fase na história da doença se iniciava. Na mente do hematologista, era clara a importância do aumento excepcional do baço no meu quadro, algo que delimita o conjunto de condições que podem ser pesquisadas e testadas. Nessa linha de raciocínio, foram solicitados diversos exames, dentre eles uma biópsia de medula óssea, um teste genético para uma mutação do gene JAK2, que é associada ao grupo de neoplasias mieloproliferativas crônicas - onde está contida a mielofibrose, bem como a pesquisa do rearranjo gênico BCR/ABL para descartar a possibilidade de leucemia mieloide crônica. Assim, no mês de outubro, uma fase de incertezas foi superada, enquanto o diagnóstico de mielofibrose era firmado. Aqui, se dava início a uma nova fase - e a novos desafios.

**A esplenomegalia de grande monta (Figura 2) é um achado ao exame físico que pode ocorrer em algumas condições patológicas, como por exemplo: leishmaniose, trombose de veia porta, leucemia mieloide crônica/leucemia linfocítica crônica, tricoleucemia, mielofibrose, Doença de Gaucher e linfoma esplênico<sup>1, 4, 5</sup>.**



Figura 2. Imagem de tomografia computadorizada do abdome do paciente com o baço em destaque

Um exame que pode ser peça-chave nos casos de esplenomegalia de grande monta é a biópsia da medula óssea, já que diversas alterações que refletem esse achado se dão justamente no tecido hematogênico. No caso em questão, a biópsia de medula óssea demonstrou os seguintes achados: “Biópsia de medula óssea representada por arcabouço ósseo subcortical espessado, exibindo oito espaços intertrabeculares, com celularidade geral em torno de 60-70% (...). A série megacariocítica é intensamente hipercelular (...) a série granulocítica está representada por elementos em diferentes estágios de maturação, com eosinofilia. A série vermelha exhibe formas megalobastóides ocasionalmente. Presença de monócitos/histiócitos ativados. Série linfoplasmocitária sem particularidades. O arcabouço reticulínico está focalmente e discretamente aumentado por trama de fibras delicadas. MF grau 1 (de 3). Não foram identificados microabscessos ou granulomas na presente amostra. Conclusão: alterações histopatológicas compatíveis com a proposição clínica de neoplasia mieloproliferativa, na fase inicial de mielofibrose primária (pre-MFP) – WHO 2017. Para conclusão definitiva, correlacionar com os demais parâmetros clínicos, laboratoriais e pesquisa de BCR-AB, JAK-2.”

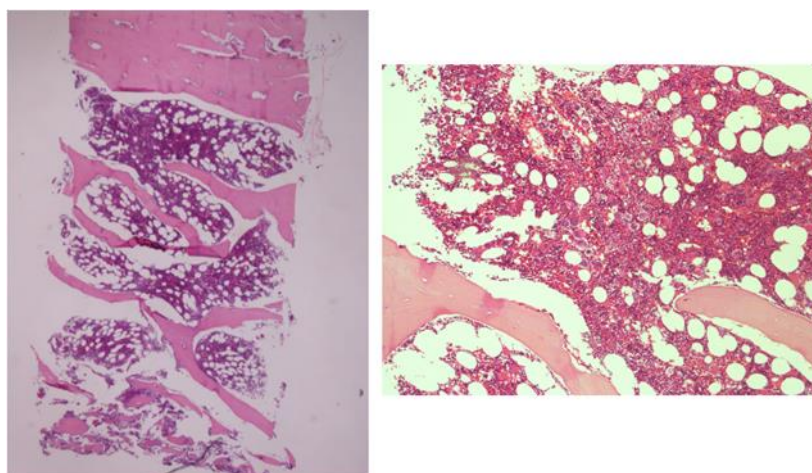


Figura 3. Anatomopatologia da biópsia de medula óssea.

Somado ao resultado da biópsia verificou-se a presença de mutação no gene JAK2. A proteína JAK2 está ligada a regulação do ciclo proliferativo das células e sua mutação predispõe a uma série de distúrbios mieloproliferativos. Ela é classicamente associada aos casos de policitemia vera, na qual é positiva em cerca de 90% dos pacientes, porém também

**tem papel importante no quadro da mielofibrose, já que é presente em até 50% dos pacientes e atualmente representa um critério maior para o diagnóstico da doença <sup>5</sup>.**

## O DIAGNÓSTICO FIRMADO E OS NOVOS DESAFIOS

Queria eu que meus problemas tivessem acabado após o diagnóstico. Afinal, já havia descoberto o que causava tanto sofrimento, e pensava que seria simples tratar e tirar essa doença de dentro de mim. No entanto, com a vinda do diagnóstico, da boca de um profissional preparado e íntegro, ouvi que vários desafios estavam chegando à minha vida. A doença mielofibrose é uma doença progressiva, e o sangue que antes era formado por células tronco funcionais, agora, estava num processo de substituição por fibrose - ou seja -

pelo tecido da cicatriz. Com muita responsabilidade, o médico informou todas as possibilidades de tratamento, de expectativa de vida de cada tratamento e de expectativa de gastos e possíveis complicações que a condição poderia me trazer. A honestidade, a preocupação e a presença do médico durante o processo de tratamento foram especiais. O realismo balanceado com o amparo geraram confiança, evitando qualquer tipo de omissão de possíveis desfechos da doença. E com esse esclarecimento, eu iniciava a luta pela cura de uma doença que agora tinha rosto - mesmo que um rosto não tão amigável.

**A hepatoesplenomegalia é um achado bastante comum na mielofibrose e geralmente evolui de maneira progressiva. Ela ocorre por conta do estímulo exacerbado à hematopoese extramedular, já que a medula óssea é insuficiente. As células tronco clonais infiltram os sinusóides hepáticos podendo levar a uma hipertensão portal secundária.**

**No hemograma, as alterações hematológicas podem ser bastante discretas na fase inicial da doença: a anemia pode ser branda, leucocitose e/ou trombocitose podem aparecer de maneira discreta, devido aos distúrbios de linhagens da medula óssea, que podem responder à doença apresentando-se hiperclulares. Posteriormente, à medida que o processo de fibrose progride na medula óssea, invariavelmente o paciente evolui com citopenias (contagens baixas destas células). O nível de LDH é classicamente aumentado em diversas doenças da medula óssea, e a mielofibrose segue este mesmo padrão.**

**As complicações clínicas vêm principalmente da hipertensão portal secundária, e dos distúrbios tardios das citopenias, como infecções e sangramentos pela leucopenia e plaquetopenia, respectivamente. A transformação em leucemia aguda também é uma complicação possível.**

**O prognóstico da doença é relativamente pobre, a tendência é da falência cada vez mais significativa da produção hematológica na medula óssea, e de agravo da hipertensão portal, com uma sobrevida de aproximadamente seis anos após o diagnóstico. <sup>1, 3, 7</sup>.**

## A LUTA PELA VIDA, REFLEXÕES E MEDIDAS DRÁSTICAS

Depois dessa jornada pelo diagnóstico, um novo objetivo de vida era adicionado: permanecer vivo e saudável - dentro do possível - até encontrar um doador de medula que pudesse me curar. Apesar de já ter um plano de saúde, que me ajudou muito no acesso aos médicos e equipes que passei, tive que entrar com processo judicial, para conseguir que o plano de saúde pagasse o medicamento que garantiria minha sobrevivência por mais tempo. E ruxolitinibe era o nome desse inovador medicamento que, por conta da raridade da sua recomendação, não é oferecido pelo SUS e nem pelo plano de saúde. Frente a isso, eu tinha duas escolhas: sofrer por mais tempo, até esperar a chegada do medicamento via pedido judicial; ou tomar medidas drásticas e iniciar a compra do medicamento por conta própria, o que iria aumentar minha sobrevida. A decisão mais óbvia parece ser a segunda, no entanto, não significou se tratar de uma decisão fácil. O tratamento referente a um mês com o medicamento custava aproximadamente 25 mil reais, uma

fortuna. Resolvi tomar as medidas drásticas, assim, vendendo meu carro e equipamentos de esportes que praticava antes da doença, para a compra dos primeiros comprimidos. Foi então que no mês seguinte uma nova chama de esperança surgiu. A Agência Nacional de Saúde (ANS) divulgou uma lista com diversos medicamentos que deveriam receber cobertura dos planos de saúde a partir de então. Ruxolitinibe era um deles. Desse momento em diante, a preocupação com a medicação não era mais um problema.

Reflexões sobre vida e morte me fizeram correr atrás de coisas que antes nunca havia pensado. Corri atrás de INSS, de seguros de vida e afins, me preparando para algo que, imprevisivelmente, poderia chegar - a morte. Desde o período de início dos sintomas, também, deixei de praticar esportes, *hobbies* e mudei muito minha alimentação, coisas que interferiram de maneira expressiva na minha qualidade de vida. No entanto, todas as dificuldades eram batalhas voltadas a um objetivo, a uma luta contra uma doença com rosto conhecido, o que possibilitou que eu pudesse “parar e pensar a vida novamente”, coisa que era inimigável nos 7

meses que fiquei sem diagnóstico. Era possível enxergar uma luz no fim do túnel.

Até recentemente não existia tratamento específico para a mielofibrose, fora o transplante de medula óssea alogênico, que é uma opção de terapia curativa naqueles pacientes que preenchem os critérios para a elegibilidade do transplante. Porém, em 2011 foi aprovado nos EUA e em 2016 no Brasil, a droga conhecida como ruxolitinibe. Ela inibe a ação das proteínas JAK1 e JAK2 disfuncionantes, já discutidas anteriormente como fatores de gênese na mielofibrose primária. A estabilização dessas vias é a única forma de terapia contra a mielofibrose que mostrou superioridade ao placebo em diversos estudos, porém não se trata de uma terapia curativa, e somente tem o efeito de atenuação da doença e aumento da sobrevida <sup>4,7</sup>.

## COMPLICAÇÕES DA DOENÇA

Além de todo o sofrimento já passado, enfrentei complicações da doença. O aumento de pressão no sistema de drenagem venosa do fígado e do baço, devido à grande resistência que a fibrose causada pela doença ofertava à passagem do sangue, causavam sintomas de hipertensão portal (basicamente, sangue congestionado nas veias do esôfago) e eu comecei a apresentar anemia ferropriva por perda sanguínea. Quando da realização de uma endoscopia digestiva alta, o gastroenterologista contraindicou a ligadura das varizes devido ao alto risco de sangramento - ele havia comentado que foram as piores varizes eu vira em todos os anos de formado. Neste momento, a preocupação de uma hemorragia digestiva alta letal era iminente e era necessário então realizar a instalação do dispositivo chamado TIPS (*transjugular intrahepatic portosystemic shunt*), o qual faz uma passagem direta do sangue da veia porta do fígado para

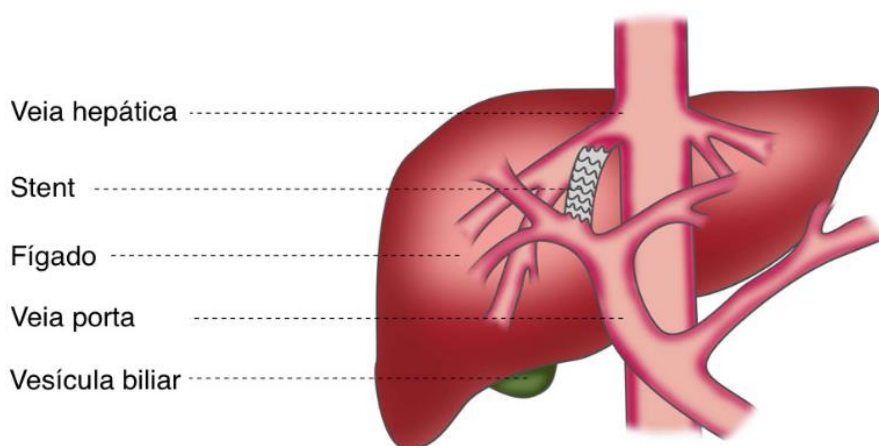
a veia cava inferior. A colocação desse dispositivo foi planejada após muitas reuniões e avaliações cuidadosas, visto que a chance de hemorragias e trombose de veia porta hepática eram consideráveis. Os médicos D. e C., muito cautelosos, procuraram uma equipe capacitada para a realização do procedimento, que foi um sucesso. Após a colocação desse dispositivo, minha qualidade de vida mudou muito. Eu já havia diminuído uns 10% do meu baço com o ruxolitinibe e, após o implante do TIPS, ele diminuiu mais cerca de 40% - eu estava praticamente com metade do tamanho do meu baço antes do início do tratamento, de 23cm para 13 cm no maior diâmetro. Hoje, para manter minha integridade física, evito esforço físico desnecessário e tenho maior cuidado com minha imunidade, evitando locais suscetíveis a infecções. Apesar de continuar sem conseguir praticar exercícios físicos, consegui ganhar peso (10kg) e mais disposição para enfrentar a doença.

A mielofibrose leva à hipertensão portal devido à infiltração de células hematopoiéticas clonais nos sinusóides hepáticos.

A hipertensão portal é uma complicação que traz como consequência a presença de varizes de esôfago e gástricas, as quais, por sua vez podem apresentar ruptura e manifestação clínica de hemorragia digestiva alta.

Neste caso, uma terapia possível é o implante do TIPS (*shunt portossistêmico intra-hepático via transjugular*). Trata-se da criação de uma passagem para que o fluxo do sangue saia direto da veia porta, para a circulação sistêmica, atenuando assim os efeitos da hipertensão portal (Figura 3) <sup>6</sup>.

### Shunt portossistêmico intra-hepático transjugular (TIPS)



**Figura 3.** Ilustração mostrando o modo de funcionamento do TIPS. FONTE: SOBRICE (Sociedade Brasileira de Radiologia Intervencionista e Cirurgia Endovascular)<sup>6</sup>.

## VIDA: UMA NOVA INTEGRANTE NA FAMÍLIA E MUITA ESPERANÇA

Entremeio a tantas reviravoltas, a tanto sofrimento, a tanta incerteza e a tanto sufoco, a vida me agraciou com dois lindos presentes: a vida e a esperança. Quando se trata de vida, me refiro ao nascimento da minha filha, como um clarão de luz em meio a uma tempestade. E quando falo de esperança, me refiro às minhas expectativas para o futuro. Pretendo voltar a trabalhar com as consultorias em engenharia, pretendo ver meus filhos crescerem de maneira

saudável e vencer definitivamente essa doença. Para isso, por último, mas não menos importante, me refiro à esperança de conseguir um doador de medula óssea compatível, que possa dar fim a esse sofrimento e garantir ainda muito mais vida para um jovem pai, marido, engenheiro e guerreiro. Para o meu caso e demais outros casos, é de grande importância que pessoas saudáveis cadastrem suas medulas nos bancos. O cadastramento é rápido, por meio de uma amostra de sangue, e pode dar esperança a histórias como a minha, que ainda têm muitos capítulos pela frente a serem explorados.

**O transplante de medula óssea (TMO) alogênico é a única terapia curativa para a mielofibrose primária e é o tratamento de escolha principalmente para os casos em pacientes mais jovens.**

**O TMO é a modalidade terapêutica para diversas doenças, não só a mielofibrose primária, e consiste na substituição da medula doente pela medula saudável de um doador compatível.**

**O cadastramento dos doadores é parte crucial para disponibilizar a oportunidade do tratamento e pode ser feita em qualquer hemocentro através de uma coleta de sangue periférico. Após selecionado, a coleta das células tronco pode ser feita em bloco cirúrgico sob a anestesia geral, ou então por aférese, na qual o doador toma um remédio para estimular a proliferação da sua medula óssea e depois as células pluripotentes são coletadas pela aférese do sangue periférico.**

**Antes de receber a medula (células tronco hematopoéticas) do doador, o receptor precisa fazer uma quimioterapia chamada de Regime de Condicionamento com o objetivo de erradicar as células da sua própria medula óssea.** <sup>4,7</sup>

### **Diagnóstico diferencial da esplenomegalia de grande monta**<sup>8,9</sup>

- Esquistossomose
- Leishmaniose visceral
- Trombose de veia porta
- Leucemia mielóide crônica
- Leucemia linfocítica crônica
- Tricoleucemia
- Mielofibrose
- Policitemia vera
- Doença de Gaucher
- Linfoma esplênico

### **Critérios diagnósticos para Mielofibrose primária (WHO 2016) - Mielofibrose primária inicial/"Early PMF"** <sup>10</sup>

(O diagnóstico necessita de todos os três critérios maiores e ao menos um dos critérios menores)

#### **Critérios maiores**

- 1 - Proliferação de megacariócitos e atipia, sem fibrose reticulínica de grau > 1, acompanhada por aumento da celularidade da medula óssea ajustada à idade, proliferação granulocítica e com frequência a eritropoiese diminuída
- 2 - Não atendendo aos critérios da WHO para BCR-ABL1 + Leucemia mielóide crônica, Policitemia vera, Trombocitemia essencial, síndrome mielodisplásica ou outra neoplasia mieloproliferativa
- 3 - Presença de mutações no *JAK2*, *CALR*, *MPL* ou na ausência dessas mutações, a presença de outro marcador clonal ou ausência de uma menor fibrose reticulínica reativa da medula óssea

#### **Critérios menores**

Presença de um ou mais dos seguintes: Anemia não atribuída a outra comorbidade; leucocitose maior ou igual a 11.000 mm<sup>3</sup>; esplenomegalia palpável; níveis de LDH séricos acima do limite normal

### **Referências**

1. Arber DA, Orazi A, Hasserjian R et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood* 2016; 127:2391-405.
2. Distribuição da esquistossomose na área endêmica, por faixa de positividade, por município. Brasil. 2009 - 2017. [Internet]; [cited 2019 Nov 25]; Disponível em: <http://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2019/janeiro/25/Mapa-distribuicao-esquistossomose-2009-2017.pdf>
3. Guglielmelli P, Pacilli A, Rotunno G et al. Presentation and outcome of patients with 2016 WHO diagnosis of prefibrotic and overt primary myelofibrosis. *Blood* 2017;129: 3227-36.
4. Mesa RA, Silverstein MN, Jacobsen SJ, Wollan PC, Tefferi A. Population-based incidence and survival figures in essential thrombocythemia and agnogenic myeloid metaplasia: An Olmsted County Study, 1976-1995. *Am J Hematol* 1999; 61:10-5.
5. Popat U, Frost A, Liu E et al. High levels of circulating CD34 cells, dacrocytes, clonal hematopoiesis, and JAK2 mutation differentiate myelofibrosis with myeloid metaplasia from secondary myelofibrosis associated with pulmonary hypertension. *Blood* 2006; 107:3486-8.
6. Shunt portossistêmico intra-hepático via transjugular (TIPS) [Internet]. [cited 2019 Nov 25]; Disponível: <http://www.sobrice.org.br/paciente/procedimentos/shunt-portossistêmico-intra-hepático-via-transjugular-tips>
7. Visani G, Finelli C, Castelli U et al. Myelofibrosis with myeloid metaplasia: clinical and haematological parameters predicting survival in a series of 133 patients. *Br J Hematol* 1990; 75: 4-9.
8. Raftery AT. Splenomegaly. In: Raftery AT, Andrew T, Lim E; Ostor AJK. *Churchill's Pocketbooks of Differential Diagnosis*. 3. ed. Edinburgh: Churchill Livingstone Elsevier, 2010. Cap. 86. p. 410-415.
9. Zago MA. O paciente com esplenomegalia. In: Zago MA Falcão RP; Pasquini R. *Tratado de Hematologia*. São Paulo: Atheneu, 2013. Cap. 9. p. 67-71.
10. Barbui T, Thiele J, Gisslinger H, et al. The 2016 WHO classification and diagnostic criteria for myeloproliferative neoplasms: document summary and in-depth discussion. *Blood Cancer J* 2018; 8:15.