

TROMBOCITÉMIA ESSENCIAL E GRAVIDEZ

CARLA BALEIRAS, ANA SILVA, FÁTIMA SERRANO
Serviço de Medicina Materno-Fetal. Maternidade Dr. Alfredo da Costa. Lisboa.

RESUMO/SUMMARY

A trombocitémia essencial constitui uma forma rara de doença mieloproliferativa crónica de etiologia desconhecida caracterizada por uma produção exagerada de plaquetas (> 600 000/ ml). Afeta mais frequentemente o sexo feminino e a faixa etária acima dos 50 anos, podendo estar associada a tendência hemorrágica ou trombótica. Com base num caso clínico de trombocitémia essencial diagnosticada na sequência de vários abortos de repetição, os autores efectuaram uma revisão da literatura e discutem aspectos relacionados com a sua forma de apresentação, diagnóstico diferencial, complicações e modo de procedimento durante a gravidez. Uma abordagem individualizada e multidisciplinar, assim como a administração de ácido acetilsalicílico, associado ou não ao α -interferon, parecem constituir as melhores opções terapêuticas para a grávida com trombocitémia essencial.

Palavras-chave: Trombocitémia Essencial, diagnóstico, terapêutica, complicações na gravidez, Aborto recorrente

ESSENCIAL THROMBOCYTHEMIA AND PREGNANCY

Essencial Thrombocytemia is a rare chronic myeloproliferative disease of unknown etiology, characterized by markedly elevated platelet production (> 600 000/ ml). It is more frequent among women above 50 years of age and may be associated with hemorrhagic or thrombotic tendencies. The authors report a case of Essencial Thrombocytemia diagnosed after several consecutive spontaneous abortions. Some clinical aspects, complications, differential diagnosis and management of this condition in pregnancy are also reviewed. An individualized, multidisciplinary approach and the treatment with acetylsalicylic acid, associated with interferon- α if necessary, will be the best therapeutic options for these patients.

Key words: Essencial Thrombocytemia, diagnosis, treatment, complications in pregnancy, Recurrent abortion

INTRODUÇÃO

A Trombocitémia Essencial (TE), caracterizada por uma elevada produção de plaquetas, é a forma mais rara de doença mieloproliferativa crónica clonal (0,1/100 000/ano). A sua etiologia é desconhecida, sabendo-se apenas que, tal como acontece nas outras doenças mieloproliferativas crónicas (Leucemia Mielóide Crónica, Policitemia Vera e a

Mielofibrose Idiopática), o processo clonal tem origem ao nível da *stem-cell* hematopoiética pluripotencial.¹

A idade média do diagnóstico situa-se nos 60 anos e é mais frequente no sexo feminino (1,3:1). Embora a maioria dos doentes se encontrem assintomáticos na altura do diagnóstico, um terço deles apresentam sintomas vasomotores (enxaquecas, alterações visuais, eritromelalgia,

parestésias distais e acrocianose)². Os eventos trombóticos são mais frequentes do que os hemorrágicos e podem ocorrer em cerca de 20 a 50% dos doentes¹. As trombozes ocorrem preferencialmente ao nível da microcirculação e território arterial (artérias cerebrais, coronárias e periféricas). As complicações hemorrágicas graves são raras, afectando menos de 10% dos doentes².

A patogénese dos fenómenos tromboembólicos na TE não está bem compreendida, não existindo correlação entre estes e o grau de trombocitose. Alguns trabalhos sugerem que um defeito qualitativo das plaquetas ou um factor trombogénico não identificado possam ser responsáveis pelo risco trombótico verificado nesta doença. Curiosamente, existe uma maior tendência hemorrágica, se o número de plaquetas for superior a dois milhões por ml².

Laboratorialmente, para além da trombocitose, encontra-se leucocitose em 30% dos doentes². O esfregaço de sangue periférico mostra plaquetas de diferentes tamanhos e formas, muitas vezes com formas gigantes e hipogranularidade. Determinados testes contribuem para demonstrar anomalias funcionais das plaquetas. O exame da medula óssea revela aumento do número de megacariócitos, que podem apresentar alterações morfológicas, e fibrose ligeira, sendo esta última, mais frequente em fases avançadas da doença¹.

Como raramente se verifica progressão para mielofibrose ou para leucemia, e apesar das complicações tromboembólicas referidas, os doentes com TE têm uma esperança de vida semelhante à da população em geral^{1,2}.

A chave do tratamento da TE reside na profilaxia dos acidentes tromboembólicos e será discutida adiante. Pela sua raridade e pela controvérsia em torno da terapêutica na gravidez, julgamos ser oportuno descrever o único caso de TE que surgiu na Maternidade Dr. Alfredo da Costa (MAC) até aos dias de hoje.

CASO CLÍNICO

A. W. A., 39 anos, sexo feminino, raça caucasiana, casada, jornalista, natural da África do Sul, residente em Lisboa, recorre a uma consulta pré-concepcional da MAC para investigação de uma situação de aborto recorrente.

Tratava-se de um mulher aparentemente saudável que tinha, como antecedentes ginecológicos uma menarca aos 13 anos, ciclos menstruais regulares (28/5), usando métodos de barreira como anticoncepção. Nos seus antecedentes obstétricos, apresentava um parto distócico (cesariana) em 1985, do qual resultou um nado vivo, com 3250g. No período pós-parto, sofreu um acidente cerebral isquémico mal esclarecido, do qual resultaram dificuldades transitórias

na linguagem escrita e falada, as quais regrediram totalmente ao fim de um ano. No período compreendido entre 1987 e 1991, teve cinco abortos espontâneos consecutivos no primeiro e segundo trimestre, três dos quais com curetagem.

Como antecedentes familiares, referia falecimento do pai aos 46 anos por acidente vascular cerebral. A mãe é asmática, tendo sido submetida a histerectomia total com anexectomia bilateral por neoplasia uterina. Referia ainda uma tia materna com neoplasia da mama e duas tias-avós maternas com leucemia/mielofibrose. Tem cinco irmãos saudáveis.

Na primeira consulta na MAC a 25 de Março de 1994, encontrava-se assintomática e o exame objectivo geral, assim como a observação ginecológica, não revelaram alterações. Forneceu exames complementares de diagnóstico efectuados na África do Sul entre 1989 e 1991, no sentido de tentar determinar a causa dos abortos de repetição. Esses exames tornavam pouco provável um eventual factor genético (cariotipo do casal normal), assim como excluíram factor anatómico (histerossalpingografia e histeroscopia dentro da normalidade), factor infeccioso (grupo TORSCH negativo) e factor hormonal (doseamento de progesterona sérica e biópsia do endométrio normais). Apresentava ainda cross-match linfocitário negativo e a tipagem HLA (Antigénios de Histocompatibilidade) do casal era a seguinte: A1,3; B35,53; CW4 para o marido e A11,28; B35,53; CW4 para a mulher em estudo. As análises de rotina efectuadas também não apresentavam alterações (apenas uma ligeira elevação do n° de plaquetas - 447000/mm³, não valorizada). Não foi, portanto, possível, face aos resultados fornecidos, determinar o factor causal dos abortos de repetição.

Na consulta da MAC repetiu-se o estudo infeccioso que foi negativo, assim como o estudo imunológico (anticorpos anti-cardiolipina e lupus anticoagulante). No entanto, o resultado do hemograma revelou uma surpreendente trombocitémia (n° de plaquetas superior a 1 200 000/mm³), pelo que a doente foi imediatamente enviada à Consulta de Hematologia do Hospital de Santa Maria a 6 de Abril de 1994, com a hipótese diagnóstica de trombocitémia essencial. Nesta consulta, os exames complementares de diagnóstico efectuados - ecografia abdomino-pélvica, mielograma, determinação da fosfatase alcalina leucocitária e do cromossoma Filadélfia (estes dois últimos para fazer diagnóstico diferencial com leucemia mielóide crónica) - encontravam-se dentro dos parâmetros normais. A biópsia óssea mostrou um quadro morfológico compatível com trombocitémia essencial. Foi medicada com hidroxiureia e, posteriormente, por dificuldade no controlo do número de plaquetas, com α -interferon.

Trata-se, contudo, de uma doente que cumpre irregularmente a terapêutica, ausentando-se da consulta por longos períodos de tempo. À data da última consulta (28/5/99), não referia queixas e cumpria irregularmente a medicação, constituída por α -interferon 2B (duas injeções por semana) e ácido acetilsalicílico-AAS (150 mg/dia). As últimas análises, datando de 17/7/99, não revelavam alterações, com excepção de uma ligeira trombocitose ($478000/\text{mm}^3$).

DISCUSSÃO

No caso clínico descrito, a primeira gravidez decorreu sem incidentes, mesmo sem qualquer terapêutica. No entanto, parece ter ocorrido um acidente trombótico cerebral durante o puerpério. Dado a doente se ter mantido assintomática, não se suspeitou do diagnóstico, nem foi instituída medicação apropriada. O desfecho das gestações seguintes foi desastroso, sucedendo-se cinco abortos espontâneos (principal complicação da TE na gravidez). Os antecedentes familiares também não foram valorizados, pois desconhece-se o papel da transmissão hereditária em relação a esta doença mieloproliferativa.

O diagnóstico da TE é efectuado por suspeição e exclusão, sendo por vezes difícil distinguir esta doença de algumas situações relacionadas com trombocitose reaccional (Quadro I e II)². Em 1986, o grupo de estudos da Policitemia Vera propôs os seguintes critérios para o diagnóstico de TE: inexistência de condições associadas com trombocitose reaccional, plaquetas $> 600\ 000/\text{ml}$, reservas de ferro e massa eritrocitária normais, ausência de cromossoma Filadélfia e de fibrose da medula óssea (na ausência de esplenomegália e de leucoeritroblastose, a fibrose dever-se-á restringir a menos de um terço da área biopsada)².

Atendendo a que, mesmo com trombocitoses elevadas, os jovens podem permanecer assintomáticos por longos períodos de tempo, não está preconizado o tratamento

Quadro I – Causas de trombocitose reaccional

Doenças infecciosas ou inflamatórias
Intervenção cirúrgica ou lesão tecidual
Anemia ferropénica, hemolítica ou hemorragia aguda
Neoplasias malignas
Status pós-esplenectomia
Efeito “rebound” após quimioterapia/
/ trombocitopénia autoimune
Nefropatias

Quadro II: Diagnóstico diferencial entre trombocitemia essencial e trombocitose reaccional

	TE	TR
Trombocitose crónica	S	N
Causas de trombocitose reaccional	N	S
Trombose/ Hemorragia	S	N
Esplenomegalia	S	N
Fibrose da medula óssea	S	N
Agregados de megacariócitos na medula óssea	S	N
Citogenética anormal	S	N
Elevação dos reagentes de fase aguda	N	S
Formação espontânea de colónias *	S	N

TE=Trombocitemia Essencial; TR=Trombocitose Reaccional;
S=Sim; N=Não

* Colónias eritróides/megacariocitárias

destes (mesmo que a contagem plaquetária seja superior a $1\ 000\ 000/\text{ml}$). A terapêutica fica reservada para grupos de risco, como doentes com mais de 60 anos, antecedentes de complicações trombóticas, factores de risco cardiovascular, controlo inadequado da trombocitose ou sintomáticos². A hidroxuureia é o fármaco de primeira escolha para a TE. Em 20% dos casos tem efeitos colaterais indesejáveis ou não baixa o número de plaquetas, sem concomitantemente causar neutropénia. Para além disso, interfere com a síntese do DNA, sendo, portanto, um agente teratogénico^{1,2}. O α -interferon é eficaz no controlo da trombocitose, não é teratogénico e não causa leucemia a longo prazo, mas também pode ter efeitos secundários em 25% dos doentes tratados. Para além disso, é um medicamento dispendioso.³ O anagrelide encontra-se em investigação. Não tem potencial leucemogénico e é específico para a série plaquetária. Porém, também pode ocasionar efeitos colaterais, nomeadamente problemas cardíacos, pelo que parece estar mais indicado nos doentes jovens. O papel dos agentes anti-agregantes plaquetários (AAS/dipiridamol) é controverso. Aconselha-se o seu uso nos doentes jovens com sintomas vasomotores.^{1,2}

A TE é uma entidade rara, pelo que a bibliografia existente é escassa e controversa. Apesar de ser mais frequente na faixa etária dos 60 anos, verifica-se um pequeno pico de frequência na mulher com cerca de 30 anos. Pelo seu bom prognóstico, é natural que estas doentes tenham apenas um ligeiro encurtamento da sobrevida e que até pensem em engravidar. Quando isso acontece, o médico obstetra confronta-se com uma situação de alto risco, com a qual não está habituado a lidar.

A TE e a gravidez constituem duas situações que predispõem a trombose. Trombose essa que ocorre essencialmente ao nível da circulação utero-placentar.^{4,5} Consequentemente, surge associada a situações de aborto, morte fetal intra-uterina (MFIU), *abruptio placentae*, restrição de crescimento intra-uterino (RCIU) e parto pré-termo (PPT). O objectivo do tratamento na grávida é a prevenção de complicações trombóticas, sem causar hemorragia na mãe ou no feto. Nesse sentido, várias terapêuticas têm sido preconizadas durante a gravidez, incluindo AAS em baixas doses, dipiridamol, heparina e *plaqueto-férese*. Esta última deve ser reservada para a terapêutica sintomática transitória das situações agudas em que se pretende uma descida rápida das plaquetas.⁶

Na revisão da literatura efectuada, estão descritos casos isolados que demonstram o efeito benéfico do α -interferon^{4,7}, do AAS⁵ ou da associação entre o AAS e a hidroxiureia⁸.

Num estudo italiano de 1996, foram analisadas 15 gravidezes em mulheres com TE medicadas com AAS e heparina subcutânea, tendo sido obtida uma taxa de nados vivos que rondou os 60%, 20% de MFIU e 13% de aborto espontâneo. Foi necessário proceder a uma interrupção médica da gravidez por trombose materna. Os seus autores concluíram pelo efeito benéfico destes dois fármacos⁹. Na Clínica Mayo, durante um período de 15 anos (1975-1991), registaram-se 73 casos de TE em mulheres com idade inferior a 50 anos. Dezoito destas mulheres engravidaram, com um total de 34 gestações. Foram utilizados vários esquemas terapêuticos: antiagregantes plaquetários e/ou heparina, α -interferon, aferese plaquetária, sem medicação. A percentagem de perdas fetais situou-se nos 45%, 88% das quais durante o primeiro trimestre. Não se verificaram complicações tromboembólicas ou hemorrágicas. Os autores deste estudo (hematologistas) concluíram que a maioria das gestantes que ultrapassam o primeiro trimestre, consegue ter uma gravidez de termo com poucas ou nenhuma complicações. A ocorrência de aborto não se relacionou com complicações prévias, tipo de tratamento nem com o número de plaquetas. Parece, no entanto, ser mais frequente nas grávidas com antecedentes de abortos de repetição. Por outro lado, a história natural da doença não foi afectada pela gravidez, não tendo a terapêutica específica efectuada alterado o seu desfecho. Por isso, os autores deste artigo não recomendam terapêutica na grávida assintomática sem factores de risco¹⁰.

O maior estudo encontrado foi realizado pelo Serviço de Hematologia da Universidade de Ulm, na Alemanha, que analisou 106 gravidezes em 57 mulheres com esta patologia, as quais foram divididas em dois grupos (tratadas

com AAS/interferon *versus* não-tratadas). A taxa global de nados vivos foi de 57%. A complicação mais frequentemente encontrada, tal como no estudo da Clínica Mayo, foi o aborto espontâneo do primeiro trimestre (36%). A MFIU acima das 28 semanas ocorreu em 5% dos casos, PPT em 8%, pré-eclâmpsia e RCIU, ambos em 4% dos casos. Como complicações maternas, destaca-se a hemorragia (4%) e episódios trombóticos minor (2%). Cerca de 51% das grávidas foram medicadas com AAS, verificando-se uma taxa de nados vivos superior no grupo tratado (75% *versus* 43%). Os autores concluíram que o AAS e o interferon constituem modalidades terapêuticas promissoras¹¹.

Tal como já foi mencionado, a terapêutica da TE na grávida é tema de grande controvérsia, estando mesmo descritos alguns casos de remissão transitória e espontânea da trombocitose¹². Se a grávida não tiver sintomas nem factores de risco, as decisões relacionadas com a terapêutica devem basear-se na experiência clínica, sendo imperioso uma decisão caso-a-caso e integrada numa equipa multidisciplinar (obstetra, hematologista, internista e pediatra). Parece lícito defender que, quer haja ou não sintomas prévios (relacionados ou não com a gravidez), se deve administrar AAS em baixas doses (pelo risco trombótico adicional constituído pela gravidez só por si), excepto se contra-indicado. As doentes que necessitam de terapêutica citoreduzora, devem ser medicadas com AAS associado ao α -interferon⁶. No sentido de definir uma terapêutica ideal da TE durante a gravidez, mais estudos prospectivos e multicêntricos serão necessários.

AGRADECIMENTOS

Os autores agradecem ao Hospital de Dia de Hematologia do Hospital de Santa Maria a indispensável colaboração prestada na realização deste trabalho.

BIBLIOGRAFIA

1. Golde DW, Gulati SC. The myeloproliferative diseases. In: Isselbacher KJ, MD, Braunwald E, MD, Wilson JD, MD, Martin JB, MD, Fauci AS, MD, Kasper DL, MD, editors. Harrison's Principles of Internal Medicine. International edition: McGraw-Hill, Inc, 1994: 1757-63
2. Tefferi A, Silverstein MN, Hoagland HC: Primary Thrombocytopenia. Seminars in Oncology 1995 Aug; 22 (4): 334-40
3. Elliott MA, Tefferi A: Interferon-alfa therapy in polycythemia vera and essential thrombocythemia. Semin Thromb Hemost 1997; 23 (5): 463-72
4. Milano V, Gabrielli S, Rizzo N et al: Successful treatment of essential thrombocythemia in a pregnancy with recombinant interferon-alfa 2a. J Matern Fetal Med 1996 Mar; 5 (2): 74-8
5. Rossi G, Appiano G, Lapini L, Caremani M: Pregnancy in a patient with essential thrombocytosis. Clin Exp Obstet Gynecol 1997; 24 (2): 114-5

6. Eliyahu S, Shalev E: Essential thrombocythemia during pregnancy. *Obstet Gynecol Surv* 1997 Apr; 52 (4): 243-7
7. Delage R, Demers C, Cantin G, Roy J: Treatment of essential thrombocythemia during pregnancy with interferon-alfa. *Obstet Gynecol* 1996 May; 87 (5) Pt 2: 814-7
8. Dellisola A, Di Rosa G, Catalano D: [Essential thrombocythemia in pregnancy. A case report and general considerations]. *Minerva Ginecol* 1997 Apr; 49 (4): 165-72
9. Pagliaro P, Arrigoni L, Muggiasca ML, Poggio M, Russo U, Rossi E: Primary thrombocythemia and pregnancy: treatment and outcome in fifteen cases. *Am J Hematol* 1996 Sep; 53 (1): 6-10
10. Beressi AH, Tefferi A, Silverstein MN, Petitt RM, Hoagland HC: Outcome analysis of 34 pregnancies in women with essential thrombocythemia. *Arch Intern Med* 1995 Jun; 155 (1): 1217-22
11. Griesshammer M, Heimpel H, Pearson TC: Essential thrombocythemia and pregnancy. *Leuk Lymphoma* 1996 Sep; 22 Suppl 1: 52-63
12. Samuelsson J, Swolin B: Spontaneous remission during two pregnancies in a patient with essential thrombocythaemia. *Leuk Lymphoma* 1997 May; 25 (5-6): 597-600