

TROMBOCITEMIA ESSENCIAL

A Propósito de Um Caso de Acidente Vascular Cerebral

ANABELA S. OLIVEIRA, MARIA P. MIRANDA, PAULO C. DUARTE, JOSÉ N. SARMENTO

Serviço de Medicina I. Hospital Universitário de Santa Maria. Lisboa.

RESUMO

Os autores descrevem o caso de um homem de 60 anos, raça branca, com antecedentes de tuberculose pulmonar, hábitos tabágicos, hipertensão arterial, claudicação intermitente e eritromelalgia, internado por acidente vascular cerebral isquémico. A avaliação laboratorial inicial revelou trombocitose (plaquetas-950000/mm³) e anemia discreta. Excluídas as causas prováveis de trombocitose reactiva a investigação efectuada confirmou o diagnóstico de trombocitemia essencial, preenchendo todos os critérios pelo *Polycythemia Vera Study Group* em 1986. Iniciou terapêutica com α -2b-interferão (3M.U/m² três vezes por semana, subcutânea) e ácido acetilsalicílico (250 mg/dia), com controle das contagens plaquetárias. Nove meses depois, o aparecimento de toxidermia grave obrigou a suspender o α -interferão. Por aumento progressivo do número de plaquetas iniciou hidroxíureia, que mantém. O doente está assintomático, com plaquetas inferiores a 500000/mm³, sem manifestações de toxicidade, dois anos após o diagnóstico. Questiona-se a contribuição dos factores de risco cardiovascular *versus* trombocitemia na patogénese do acidente vascular cerebral neste doente e o benefício do controle plaquetário.

SUMMARY

Essential thrombocythemia presenting with cerebral thrombosis.

The authors report the case of a 60 year old white man with a previous history of pulmonary tuberculosis, smoking habits, hypertension, intermittent claudication and erythromelalgia, admitted to our ward with an ischemic cerebral event. Initial laboratory evaluation documented thrombocytosis (platelet - 950000/mm³) and discrete anemia. Additional studies confirmed the diagnosis of essential thrombocythemia, meeting all the criteria proposed by the Polycythemia Vera Study Group in 1986, after exclusion of the possible causes of reactive thrombocytosis. Therapy was initiated with alpha-2b interferon (3 MU/m² subcutaneously three times a week) and aspirin. Platelet count control was obtained and the patient remained asymptomatic. Nine months later cutaneous toxicity obliged the discontinuance of α -interferon. Due to a continuous increase of platelet count, hydroxyurea was introduced. The patient is asymptomatic, with platelet counts < 500000/mm³, without toxicity manifestations, two years after diagnosis. The contribution of cardiovascular risk factors versus thrombocythemia in the pathogenesis of the ischemic cerebral event and the benefit of platelet count control are discussed.

INTRODUÇÃO

A trombocitemia essencial (TE), a mais rara das quatro formas descritas de síndromas mieloproliferativos (SMP) crónicos, é caracterizada por proliferação clonal dos megacariócitos na medula óssea e elevação do número de plaquetas no sangue periférico¹.

Manifesta-se clinicamente por complicações hemorrágicas e/ou trombóticas, cuja incidência é muito variável nos estudos publicados, podendo ser detectada acidentalmente em doentes assintomáticos^{1,2}.

Em 1983, Jabaily³ chamou a atenção para a incidência de complicações neurológicas na TE. Estudos recentes^{4,5} atribuem importância crescente às manifestações trombóticas, particularmente neurológicas, como condicionantes do

prognóstico desta doença, cuja evolução natural, por si só, não parece encurtar significativamente a esperança de vida.

O tratamento da TE continua a ser controverso, dado que não há uma relação bem definida entre o número de plaquetas e a incidência de complicações. Há, no entanto, trabalhos publicados que demonstram o benefício do controle das plaquetas, com significativa redução da morbidade⁴. A hidroxíureia tem sido utilizada, desde 1985, como terapêutica de primeira escolha, estando os agentes alquilantes ou o P32 reservados para os casos resistentes^{1,2}. O α -interferão, cuja eficácia foi já demonstrada na tricoleucemia⁶, e no controle da trombocitose associada à leucemia mielóide crónica⁷, tem sido recentemente utilizada na T.E. com bons resultados e reduzida toxicidade⁸.

Os autores descrevem o caso de um doente internado por acidente vascular cerebral isquêmico, tendo-se diagnosticado trombocitemia essencial que foi bem controlada com α -interferão durante nove meses. O aparecimento de toxidermia obrigou a suspender essa terapêutica. Por subida progressiva do número de plaquetas quatro semanas após a interrupção do α -interferão (com valores $> 1000000/mm^3$) iniciou hidroxíureia, encontrando-se assintomático, com plaquetas $< 500000/mm^3$, dois anos após o diagnóstico.

CASO CLÍNICO

D.P., sexo masculino, 60 anos, caucasiano, natural de Cinfaes, operário da construção civil. recorreu ao serviço de urgência do H.S.M. em Fevereiro de 91 por hemiparesia esquerda e paresia facial central iniciada cinco dias antes do internamento, com um curso flutuante.

Antecedentes pessoais: hábitos tabágicos (20 cigarros/dia), tuberculose pulmonar há onze anos, hipertensão arterial conhecida há oito anos, claudicação intermitente dos membros inferiores há um ano, queixas sugestivas de eritromelalgia iniciadas uns meses antes do presente internamento. Antecedentes familiares: pais falecidos por acidente vascular cerebral.

Exame objectivo: doente lúcido, colaborante, bom estado geral; apirético; tensão arterial de 220/110 mmHg; xantelasma palpebrais; sem manifestações de discrasia hemorrágica. Auscultava-se um sopro sistólico na artéria carótida direita. Na auscultação pulmonar eram audíveis atritos pleurais na base direita. A auscultação cardíaca era normal. No abdómen não se palpavam hepatoesplenomegalia nem massas anormais. O exame neurológico revelava uma hemiparesia esquerda flácida com predomínio braquial e paresia facial central esquerda. A fundoscopia mostrou cruzamentos arteriovenozos, sem exsudados ou hemorragias, sem edema da papila (retinopatia hipertensiva grau II de Keith-Wagener-Barker).

Os valores laboratoriais na altura da admissão hospitalar eram: G.V-4190000/mm³, Hg-11,3g/dl, Htc-34,7%, VGM-82,1 GB-10800/mm³ (N-70, B-0, E-0, L-22, M-8), plaquetas-908000/mm³, VS-76 mm, triglicéridos-246 mg/dl; restantes exames laboratoriais de rotina não revelaram alterações Sideremia 111mg/dl, transferrina340mg/dl, ferritina sérica 150 μ g/dl. O ECG mostrava ritmo sinusal, hipertrofia ventricular esquerda por critérios de voltagem de Sokolow. A radiografia do tórax era normal. O ecocardiograma, efectuado para avaliar a repercussão cardíaca da hipertensão ou possível fonte embolígena, revelou hipertrofia ventricular esquerda concêntrica sem outras alterações. A Tomografia Axial Computorizada (TAC) Crânio-Encefálica, mostrou pequena lesão lacunar no núcleo lenticular direito. O Eco-Doppler carotídeo e transcraniano evidenciou imagens sugestivas de placas em ambas as bifurcações carotídeas, e aumento generalizado da velocidade do sangue na circulação intracraniana, mais evidente no hemisfério esquerdo, em especial no território da artéria cerebral média.

Confirmada a trombocitose em hemogramas seriados, iniciámos a sua investigação etiológica, excluindo as causas de trombocitose secundária mais prováveis neste doente, nomeadamente, a tuberculose e neoplasia do pulmão. Nesse sentido foi feita prova de Mantoux – indução de 10 mm; pesquisa de BK em várias amostras de expectoração

– negativas; TAC torácica – alterações residuais, compatíveis com tuberculose pulmonar antiga, sem qualquer sinal sugestivo de reactivação de processo tuberculose e/ou doença neoplásica; pesquisa de células neoplásicas na expectoração – negativa (3 colheitas).

O doente não apresentava sinais ou sintomas que sugerissem qualquer das outras causas descritas de trombocitose reactiva, pelo que iniciámos investigação de trombocitemia essencial ou outra forma de síndrome mieloproliferativa crónica. O esfregaço de sangue periférico mostrou moderada anisocitose plaquetária, com formas gigantes. No mielograma observou-se a série megacariocítica de volume superior ao normal (0,8% da celularidade total), predomínio de formas com grânulos; série eritrocítica e granulocítica sem alterações; sem células de tipo neoplásico; os depósitos de ferro pela coloração de Perls eram normais. A biopsia da medula óssea revelou um aumento moderado do número de megacariócitos, que se dispunham quer em grupos quer isolados; havia acentuação da rede de reticulina, mais proeminente na área com megacariócitos, sem aumento do colagénio tipo I, e ausência de alterações na série mielóide e eritróide (Fig. 1). A pesquisa do cromossoma de Philadelphia (Ph1) foi negativa.

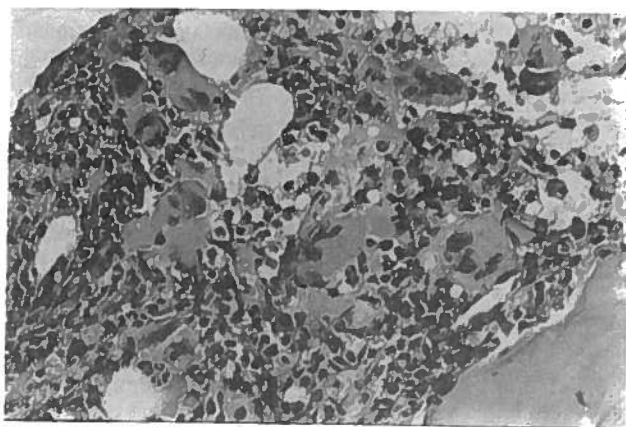


Fig. 1 – TE: Biopsia óssea – aumento moderado do número de megacariócitos, com dismorfias.

O estudo da agregação plaquetária mostrou ausência de indução da agregação pela epinefria, com agregação normal pelo colagénio e ADP (Fig. 2). A fosfatase alcalina leucocitária era de 24 (normal 15-100). A ecografia abdominal não revelou alterações, nomeadamente hepato ou esplenomegalia. O doseamento sérico da vitamina B12 era normal.

Os estudos efectuados permitiram-nos pôr o diagnóstico de trombocitemia essencial. Apesar dos factores de risco aterosclerótico apresentados por este doente, admitimos que o acidente vascular cerebral tenha sido uma complicação da trombocitemia, pelo que, e de acordo com estudos recentemente publicados, iniciámos terapêutica com interferão α -2b-3MU/m², 3x/semana, s.c., no sentido de controlar a trombocitose. Dado tratar-se de um doente com acidente vascular cerebral isquémico e eritromelalgia associámos ácido acetilsalicílico – 250mg/dia. Iniciou ainda programa de recuperação motora na fisioterapia.

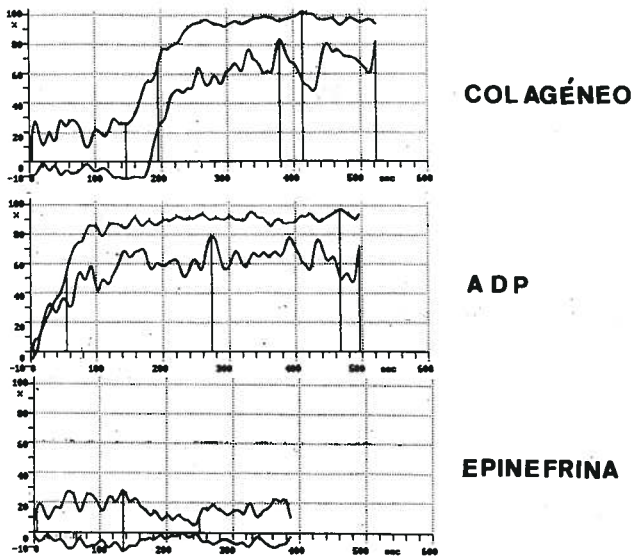


Fig. 2 - TE: Estudo da agregação plaquetária - ausência de indução de agregação pela epinefrina; agregação normal pelo colagêneo e ADP.

A situação clínica evoluiu favoravelmente, com recuperação neurológica completa e desaparecimento das queixas de eritromelalgia. Registámos nas primeiras semanas algumas manifestações de toxicidade pouco significativas: síndrome tipo gripal na primeira semana de terapêutica, controlada com paracetamol, quadro depressivo ligeiro, e algumas lesões cutâneas do tipo eritema marginado, exsudativas e limitadas, que não obrigaram à interrupção da terapêutica. O doente manteve-se assintomático com contagens plaquetárias inferiores a 500000/mm³ durante nove meses. Nesta altura houve acentuado agravamento das lesões cutâneas, com generalização do eritema marginado (Fig. 3 A e B), que levaram a interromper a terapêutica com α -interferão, com regressão completa do quadro descrito. Foi feita biopsia das lesões cutâneas, que mostrou alterações compatíveis com toxidermia.

Quatro semanas após a interrupção do α -interferão registou-se subida progressiva do número de plaquetas, atingindo valores superiores a 1000000/mm³, pelo que se decidiu iniciar terapêutica com hidroxiureia- 1500mg/dia, o que levou à normalização da contagem plaquetária. O doente encontra-se assintomático, com plaquetas inferiores a 500000/mm³, sob uma dose de manutenção de 500mg/dia de hidroxiureia, sem manifestações de toxicidade.

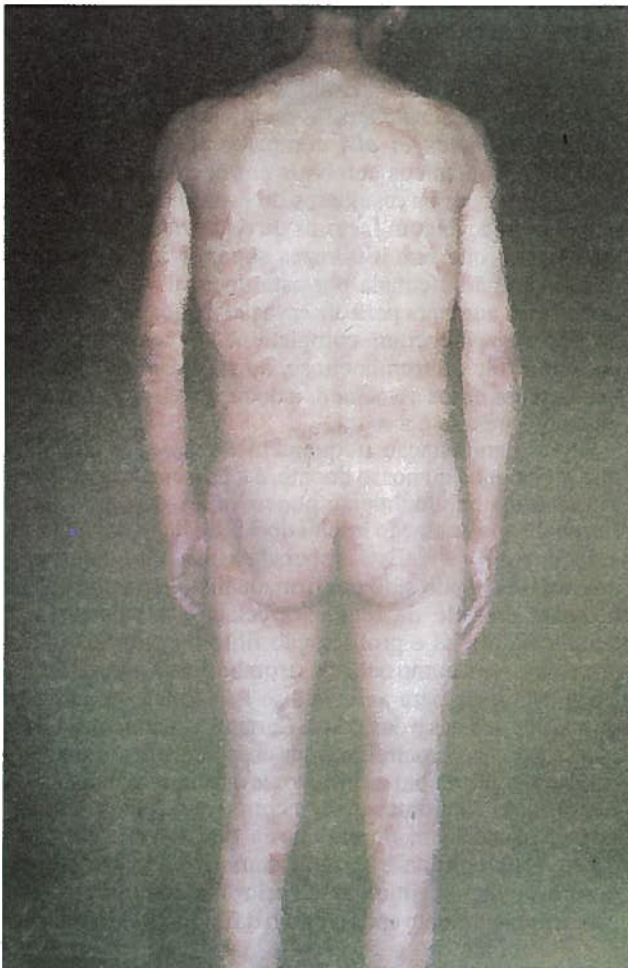


Fig. 3 - Toxidermia: A) lesões generalizadas de eritema marginado, exsudativas. B) pormenor das lesões.

DISCUSSÃO

Perante a persistência de trombocitose num doente inter-nado por acidente vascular cerebral isquémico, apresentando vários factores de risco para doença aterosclerótica, e excluídas com a segurança possível as causas de trombocitose reactiva, foram pesquisados os critérios que nos permitiram estabelecer o diagnóstico de TE.

A TE é considerada a mais rara das quatro formas de síndromes mieloproliferativas (SMP) crónicas e a de mais difícil diagnóstico. A principal dificuldade põe-se no diagnóstico diferencial com as outras formas de SMP crónicas actualmente reconhecidas, e é essencialmente devida ao facto de não haver *fronteiras* nítidas entre elas. O que há de comum entre todas é a natureza da proliferação das células hematopoiéticas, demonstrada por Fialkow em 1967 para a leucemia mielóide crónica (LMC)⁹, em 1976 para a policitemia vera (PV)¹⁰, em 1978 para a metaplasia mielóide/mielofibrose (MF)¹¹ e finalmente em 1981 para a TE¹², com base em estudos com a glicose - 6 - fosfato desidrogenase. A expressão que essa proliferação vai apresentar dependerá da posição do clone estimulado na hierarquia hematopoiética. Assim, teremos na LMC o atingimento da série mielóide, na PV está envolvida a série eritróide, condicionando o grande aumento da massa eritrocitária que caracteriza esta entidade, na MF há proliferação de fibroblastos e na TE é a série megacariocítica a predominantemente atingida. No entanto, raramente há atingimento exclusivo de apenas uma série, acabando por haver envolvimento maior ou menor de todos os elementos hematopoiéticos em cada uma destas entidades². No que se refere às plaquetas, a sua elevação é comum a praticamente todas as formas de SMP, particularmente na PV, na qual aparecem com valores superiores a 1.000.000/mm³ em 5 a 10% dos casos¹. Por outro lado, há casos de LMC que nas fases iniciais, subclínicas, se apresentam apenas com trombocitose¹. Este facto levou o *Polycythemia Vera Study Group* (PVSG), em 1982, a estabelecer critérios para o diagnóstico de TE, cujo objectivo visa fundamentalmente a exclusão de outras formas de SMP crónicas. Estes critérios foram revistos em 1986¹³, sendo actualmente os referidos no Quadro 1. O doente cujo caso descrevemos apresentava todos esses critérios.

QUADRO 1 - Trombocitemia essencial. Critérios de diagnóstico - *Polycythemia Vera Study Group* - 1986

- 1 - Plaquetas > 600000/mm³
- 2 - HGB < 13g/dl ou
Massa eritrocitária normal (H < 36ml/kg e M < 32ml/kg)
- 3 - Sideremia/Ferritina séricas normais ou
Ferro na medula normal ou
Prova terapêutica negativa
(aumento da hemoglobina < 1gr/dl após um mês de ferro).
- 4 - Ausência de cromossoma de Filadélfia.
- 5 - Fibrose na medula por biopsia óssea:
 - A) Ausente
 - B) < 1/3 da área de biopsia, sem esplenomegalia e sem reacção leucoeritoblástica.
- 6 - Ausência de causa reconhecida para trombocitemia reactiva.

Realçamos ainda a importância dos testes de agregação plaquetária, com típica ausência de respostas à epinefrina na TE (Fig. 1), sem alterações significativas na agregação induzida pelo ADP e colagénico, sendo considerados um bom método de discriminação entre trombocitemia primária e reactiva^{2,5,14}.

Questionámos a contribuição da TE na patogénese do acidente isquémico cerebral deste doente, que apresentava múltiplos factores de risco aterosclerótico, nomeadamente tabagismo e hipertensão arterial com evidência de repercussão cardíaca e retiniana; documentaram-se ainda por doppler carotídeo e transcraniano estenoses moderadas a nível da bifurcação de ambas as carótidas e estenoses múltiplas na circulação intracerebral, particularmente evidentes na artéria cerebral média esquerda. Este ponto seria fundamental para decidir a estratégia terapêutica.

Até há poucos anos, os estudos publicados apoiaram-se essencialmente no peso clínico das complicações hemorrágicas²; actualmente atribui-se importância crescente aos fenómenos trombóticos como condicionantes do prognóstico de uma doença que, por si só, não encurta significativamente a esperança de vida^{4,5}. Em 1983, Jabaily chamou pela primeira vez a atenção para as manifestações neurológicas na TE; a propósito de um caso diagnosticado durante a investigação de um acidente isquémico transitório, fez uma revisão de 33 doentes com TE incluídos num estudo prospectivo do PVSG, dos quais 21 apresentaram manifestações neurológicas nalguma fase da evolução da doença, incluindo 15 casos de acidentes isquémicos cerebrais³. Estudos mais recentes atribuem importância crescente a estas manifestações^{4,5}. Em 1988, Lahuerta-Palacios *et al.*⁴ compararam a incidência de acidentes isquémicos cerebrais em doentes com TE não controlada, com os resultados do estudo de Framingham numa população com factores de risco vascular, sem TE, verificando que era 180 vezes superior à observada na população não afectada por esta doença. A importância deste facto aumenta pela observação de que estas complicações desapareceram completamente nessa casuística após controle da trombocitose, ao contrário da evolução habitual dos casos associados a uma doença aterosclerótica, em que a progressão é a regra.

Outra manifestação frequentemente associada à TE, e que registámos no nosso doente, é a eritromelalgia. Sendo um sintoma habitualmente pouco valorizado, pode ser a forma de apresentação inicial de TE ou de trombocitemia associada à PV^{2,6,15}. Está associada a trombos plaquetários arteriulares, tendo sido confirmada histologicamente, em biopsias da pele de regiões afectadas, a existência de edema endotelial e proliferação fibromuscular da íntima arteriolar, bem como oclusões trombóticas a esse nível^{12,15}. Pode progredir para acrocianose isquémica ou gangrena dos dedos dos pés e das mãos. Caracteristicamente, a dor e as alterações microcirculatórias desaparecem rapidamente após terapêutica com os inibidores da ciclooxigenase, como a aspirina e a indometacina, e com o controle da trombocitose; não cedem, no entanto, a outros antiagregantes, como a ticlopidina e o dipiridamol^{2,15}. No doente que descrevemos, os sintomas de eritromelalgia desapareceram completamente após o início da terapêutica com ácido acetilsalicílico.

O tratamento da TE é ainda hoje muito controverso. Tendo esta patologia uma sobrevida longa, mas com

elevada morbidade, o tratamento deverá ser sempre encarado como um compromisso entre a necessidade de se prevenir as complicações trombóticas e/ou hemorrágicas e a toxicidade dos fármacos utilizados. Embora se tenha verificado uma maior incidência de fenómenos hemorrágicos nos casos com contagens de plaquetas mais elevadas¹⁴, facto provavelmente relacionado com maior grau de disfunção plaquetária, não se tem demonstrado, no entanto, haver relação entre o grau de trombocitose e a incidência de complicações trombóticas, pelo que o benefício do controlo do número de plaquetas nestes casos não está claramente estabelecido⁵. O tratamento do doente assintomático tem sido o ponto mais controverso na abordagem desta doença. Alguns autores são da opinião de que não se justifica o tratamento de doentes nos quais não se verificam contagens muito elevadas de plaquetas e que não apresentam complicações associadas¹⁴. Os antiagregantes plaquetários, nomeadamente o ácido acetilsalicílico, têm-se mostrado eficazes nesses casos, sendo também usados com bons resultados no tratamento sintomático das manifestações isquémicas da doença e no alívio da eritromelalgia, como já foi referido. Estão contra-indicados nos casos que se apresentam com manifestações hemorrágicas.

A generalidade dos autores concordam que a plaquetafrese constitui uma boa abordagem nos casos de complicações agudas graves como a isquémia aguda cerebrovascular ou digital, embora o seu efeito seja transitório^{2,14}. A hidroxiureia é hoje a terapia de primeira escolha dada a sua elevada eficácia e fraca toxicidade¹⁴. Os agentes alquilantes e o P32, dado o seu potencial mutagénico, deverão ser apenas reservados para os casos resistentes. O α -interferão pela eficácia demonstrada no controlo da trombocitose associada à leucemia mielóide crónica, tem sido recentemente utilizada na trombocitemia essencial com bons resultados. Embora os mecanismos de acção não sejam completamente conhecidos, verificou-se que na trombocitose associada aos SMP o interferão induz não só supressão da megacariopoese por um efeito antiproliferativo directo mas também actua na redução da semivida plaquetária⁸. Para além disso, tem uma acção imunomoduladora, podendo aumentar ou suprimir as respostas de imunidade humoral e celular que têm um papel importante na vigilância tumoral⁷. O efeito colateral mais frequentemente associado com a administração do α -interferão é um síndrome «influenza-like», que tende a desaparecer com a continuação da terapêutica e responde rapidamente ao paracetamol; outros efeitos colaterais incluem uma mielossupressão dose dependente, elevação das transaminases, parestesias, sonolência, depressão, fadiga e impotência no homem; todos estes efeitos são habitualmente pouco significativos, permitindo manter a terapêutica. O nosso doente, no entanto, apresentou um quadro de toxidermia grave, que regrediu rapidamente com a suspensão da terapêutica com α -interferão. Não encontramos no entanto referências na literatura a manifestações cutâneas associadas a tal terapêutica.

CONCLUSÃO

A história natural desta doença parece associar-se a sobrevida longa, mas com elevada morbidade. As complicações trombóticas, particularmente os acidentes isquémicos cerebrais, são objecto de crescente atenção como

factor condicionante do prognóstico na TE. Apesar dos factores de risco aterosclerótico deste doente, pensamos que o acidente vascular cerebral que sofreu foi uma complicação da TE.

O tratamento da TE continua controverso, particularmente no doente assintomático, porque não há relação definida entre as contagens plaquetárias e a incidência de complicações, sobretudo as trombóticas. Todavia, estudos recentemente publicados, sugerem redução significativa das complicações com o controlo da trombocitose. Para tanto a hidroxiureia tem sido usada como terapêutica de primeira escolha. Apesar da toxidermia registada neste caso, o α -interferão parece ser uma alternativa terapêutica promissora, permitindo o controlo da trombocitose com baixa toxicidade na generalidade dos doentes em que tem sido utilizado.

AGRADECIMENTOS

Ao Colega Afonso Fernandes, que amavelmente cedeu as fotografias da biopsia óssea, e Sousa pelo apoio dermatológico.

BIBLIOGRAFIA

- JANDL J.H.: Chronic myeloproliferative syndromes. In: Blood - Textbook of Haematology. Boston/Toronto, Little Brown, 1987; 671-725.
- MITUS A.J., CHAFER A.I.: Thrombocytosis and thrombocythemia. Hematol/Oncol Clin N Am, 1990; 4: 157-178.
- JABAILY J., ILAND H.J., LASZLO J. et al.: Neurologic manifestations of essential thrombocythemia. Ann Int Med, 1983; 99: 513-8.
- LAHUERTA-PALACIOS J.J., BORNSTEIN R., FERNANDEZ-DEBORA F.J. et al.: Controlled and uncontrolled thrombocytosis. Cancer, 1986; 61: 1207-12.
- HEHLMANN R., JAHN M., BAUMANN B., KOPCKE W.: Essential thrombocythemia. Clinical characteristics and course of 61 cases. Cancer, 1988; 61: 2487-96.
- BERMAN E., HELLER G., KEMPIN S. et al.: Incidence of response and long-term follow-up in patients with hairy cell leukemia treated with recombinant interferon alpha-2a. Blood, 1990; 75: 839-45.
- ROTH M.S., FOON K.A.: Alpha-interferon in the treatment of hematologic malignancies. Am J Med, 1986; 81: 871-82.
- GILES F.J., GRAY A.G., BROZOVIC M. et al.: Alpha-interferon therapy for essential thrombocythemia. Lancet, 1988; 9: 70-2.
- FIALKOW P.J., GARTLER S.M., JOSHIDA A.: Clonal origin of myelocytic leukemia in man. Proc Natl Acad Sci USA, 1967; 58: 1468.
- ADAMSON J.N., FIALKOW P.J., MURPHY J. et al.: Polycythemia vera: Stem-cell and probable clonal origin of the disease. N Eng J Med, 1976; 295: 913.
- JACOBSON R.J., SALO A., FIALKOW P.J.: Agnogenic myeloid metaplasia: a clonal proliferation of hematopoietic stem cells with secondary myelofibrosis. Blood, 1978; 51: 189.
- FIALKOW P.J., FAQUET G.B., JACOBSON R.J. et al.: Evidence that essential thrombocythemia is a clonal disorder with origin in a multipotent stem-cell. Blood, 1981; 58: 916.
- MURPHY J., ILANO H., ROSENTHAL D., LASZLO J.: Essential thrombocythemia interim report from Polycythemia Vera Study Group. Semin Hematol, 1986; 23: 177-82.
- BELLUCCI S., JANVIER M., TOBELEM G. et al.: Essential thrombocythemias: clinical evolutionary and biological date. Cancer, 1986; 58: 2440-7.
- MICHIELS J.J., ABELS J., STEKETEE J. et al.: Erythromelalgia caused by platelet mediated arteriolar inflammation and thrombosis in thrombocythemia. Ann Int Med, 1985; 102: 466-71.