

# TROMBOCITEMIA ESSENCIAL. TERAPÊUTICA COM ALFA INTERFERÃO\*

LUÍS LEBRE, ANTÓNIO SOUSA, JOÃO SAMPAIO, LUÍS NOVAIS, ESMERALDINA JUNIOR, RUFINA COELHO, JACINTO SIMÕES

Serviço de Medicina Interna, Nefrologia. Anatomia Patológica. Hospital S.<sup>ª</sup> Cruz. Carnaxide.

## RESUMO

Os autores apresentam um caso clínico de trombocitemia essencial que teve boa resposta terapêutica com Alfa-2b Interferão, na dose  $3 \times 10^6$  U, administrada três vezes por semana, via subcutânea. Baseados neste caso e na revisão da literatura concluíram que este medicamento pode ser uma alternativa aos agentes alquilantes e fósforo radioactivo, com igual eficácia terapêutica e menor efeito Leucemogénico.

## SUMMARY

### Treatment of essential thrombocythaemia by Alfa Interferon

A clinical case of essential thrombocythaemia is presented to demonstrate good therapeutic response to subcutaneous Alpha-2b Interferon in a dosage of  $3 \times 10^6$  units, three times a week. Based on this case and on a literature research we propose that Alpha-2b Interferon is a legitimate alternative to alkylating agents or radioactive phosphorus ( $^{32}\text{P}$ ), showing identical efficacy and less Leukemogen effect.

## INTRODUÇÃO

A trombocitemia essencial é um síndrome mieloproliferativa caracterizado por um aumento do número das plaquetas ( $> 600\,000/\text{mm}$ ), no sangue periférico e dos megacariócitos na medula óssea. A proliferação é clonal<sup>1</sup> das *stem cell* e ainda hoje é considerada uma doença rara. O diagnóstico diferencial faz-se com os outros síndromas mieloproliferativos (policitemia vera, leucemia mieloide crónica e metaplasia mieloide agnógena), baseando-se nos critérios do grupo de estudo para a policitemia vera<sup>2</sup>. As principais complicações e causa de morte são as tromboembolia e hemorragia.

Até 1984 o tratamento da trombocitemia essencial fazia-se com os agentes alquilantes e fósforo radioactivo que, quando usados em doentes com tumores malignos e não malignos causam aumento de incidência de leucemia. A hidroxiureia por ser potencialmente menos leucemogénica, também tem sido utilizada com boa resposta terapêutica<sup>3</sup>.

A eficácia do Alfa-2b Interferão na tricoleucemia e na leucemia mieloide crónica encorajou alguns autores a administrar esse agente noutros síndromas hematológicos. Assim surgiu o seu uso no tratamento da trombocitemia essencial<sup>4</sup> com bons resultados e menores efeitos secundários. Por isso em 1987 tratámos uma doente com trombocitemia essencial com Alfa-2b Interferão, com boa resposta ao fim de 2 meses de tratamento. Neste momento e com 2 anos de follow-up encontra-se com valores normais de plaquetas e sem terapêutica há 9 meses.

## CASO CLÍNICO

E.C., 62 anos de idade, raça branca, sexo feminino, doméstica, internada no Serviço de Medicina Interna do Hospital de Santa Cruz, em Agosto de 1987 para esclarecimento de trombocitose ( $900\,000/\text{mm}$ ), detectada em exames laboratoriais na consulta de cardiologia onde era seguida

regularmente por estenose mitral reumatisal, tendo sido submetida a comissurotomia mitral aos 19 anos. Desde os 37 anos de idade, agravamento progressivo de dispneia para grandes esforços e ortopneia, que motivou o internamento em Setembro de 1986 no Serviço de Cardiologia por insuficiência cardíaca congestiva em classe III da N.Y.H.A. O cateeterismo revelou estenose mitral moderada. Foi instituída terapêutica médica, com regressão da sintomatologia. Dois meses antes do internamento no nosso Serviço referia o aparecimento de cefaleias pulsáteis violentas refractárias aos analgésicos, epistaxis e gengivorragias. Negava hábitos tabágicos e etílicos e estava medicada com digoxina (0,25 mg/dia), furosemida (40 mg/dia). Ao exame objectivo apresentava-se com bom estado geral, lúcida, orientada e ansiosa. A tensão arterial medida no braço esquerdo era de 100/65 mm Hg, o pulso rítmico e amplo com uma frequência de 90 pp/m e a temperatura axilar de 36,5°C. Apresentava hiperemia conjuntival no globo ocular esquerdo.

O tórax tinha cicatriz de toracotomia à esquerda e à auscultação cardíaca apresentava um sopro sistólico II/VI e um distólico IV/VI com rodado e ruído de abertura, audíveis predominantemente na área mitral e à auscultação pulmonar discretos ferveores de estase em ambas as bases. Abdómen depressível, não se palpando organomegalias. Membros não apresentavam alterações. Não tinha linfadenomegalias. Fundos oculares normais. Exame neurológico normal.

Os estudos laboratoriais efectuados revelaram: Hematócrito 36%; Hemoglobina 12,5 g/dl; VGM 82,4; Leucócitos 13.500/mm<sup>3</sup>; (N-65, E-O, B-0, L-33, M-2); Plaquetas 1.100.000/mm<sup>3</sup>; V.S. 2 mm (1.<sup>ª</sup> hora); Glicose 98 mg/dl; Ureia 43/dl; Creatinina 1,2 mg/dl; Bilirrubina total 1,1 mg/dl; GGT 13 UI/L; Fosfatase Alcalina 73 UI/L; TGO 11 UI/L; TGP 14 UI/L; Sódio 134 mmol/L; Potássio 4,1 mmol/L; Cloro 101 mmol/L; Tempo de Protrombina 86%; Proteínas Totais 7,7 g/dl; Urina tipo II normal. O estudo imunológico efectuado mostrava; ANA (-); Anti-DNA (-); RA test (-); Waller Rose (-); Fenómeno LE (-); e C3 e C4 normais; Fosfatase Alcalina Leucocitária 39 UI/L (N 15-100 UI/L); Sideremia 48 mcg/dl; Transferrina 314 mgR/dl. Estudo da agregação plaquetária revelava velocidade de

\* Caso clínico apresentado na VI.<sup>ª</sup> Reunião da Sociedade Portuguesa de Medicina Interna, Maio de 1989, Hospital de São João, Porto.

reação lenta à adrenalina. Teleradiografia do tórax em incidência posteroanterior mostrava aurícula esquerda dilatada. No electrocardiograma, o ritmo era sinusal com bloqueio incompleto de ramo direito. Ecocardiograma (bidimensional e módulo M) revelava estenose mitral moderada e possível insuficiência aórtica.

Mielograma e biópsia óssea efectuados na crista ilíaca posterior mostraram medula de celularidade normal à excepção do número de megacariócitos que estavam aumentados em todas as idades maturativas, sem alterações morfológicas, o ferro medular era normal, série linfóide (10%) com morfologia normal. O cariotipo não apresentava atipias cromossómicas. Fizemos o diagnóstico de trombocitemia essencial utilizando os critérios propostos pelo *Polycthemia Vera Study Group*. Assim a nossa doente apresentava: Plaquetas 1 100 000/mm; Hemoglobina 12,5 gr/dl; Depósito de Ferro Medular Normais; Ausência de Cromossoma Philadelphia; Ausência de Fibrose da Medula Óssea; e Exclusão de causas de Neoplasia, situações de Inflamação Crónica e Esplenectomia (Quadro 1).

#### QUADRO 1 — Critérios Diagnósticos — Trombocitemia Essencial

Número de plaquetas > 600.000/mm.
Hemoglobina < 13 g/dl ou massa eritrocitária normal.
Presença de ferro na medula óssea ou ausência de resposta a ensaio terapêutico com ferro.
Ausência de cromossoma Philadelphia.
Fibrose medular
a) Ausência
b) 1/3 da área da biópsia sem esplenomegália ou reação leucoeritroblástica.
Ausência de trombocitose reactiva.

Feito o diagnóstico, após informação detalhada dos benefícios/custo e prévia autorização da doente iniciamos terapêutica com Alfa-2b Interferão na dose de  $3 \times 10^6$  U via subcutânea três vezes por semana com controlo clínico e laboratorial (hemogramas semanais no primeiro mês e posteriormente mensais; avaliação mensal das funções renal hepática e cardíaca). A doente teve alta hospitalar ao fim de um mês após o início do tratamento, mantendo a terapêutica em regime ambulatorio. Ao fim do segundo mês o valor das plaquetas desceu a 400 000 m, oscilando entre as 300 e 550 000/mm, até aos 24 meses, altura em que se suspendeu o Alfa-2b Interferão (Fig. 1). A doente apresentou como efeitos secundários atribuídos à terapêutica: na primeira semana *síndrome pseudogripal* com febre acompanhada de calafrios e mal estar que regrediram com a administração de paracetamol na dose de 1 000 mg no dia da administração, síndrome

depressivo surgido ao fim de seis meses, que regrediu espontaneamente; baixa do número de leucócitos (valor mínimo de 3 400 ao fim da décima segunda semana). Qualquer dos efeitos secundários atrás descritos não foram suficientemente importantes para nos levar a suspender o tratamento.

#### DISCUSSÃO

Em 1957 Isaacs e Lindeman, descobriram uma substância libertada por vírus em tecidos previamente infectados que tinha a capacidade de interferência na replicação vírica e impedia a proliferação em tecidos sãos<sup>5</sup>, tendo-lhe chamado Interferão Pertence a uma família de proteínas e glicoproteínas que, além da sua marcada actividade antiviral, são potentes reguladores da estrutura e função celular possuindo efeitos antiproliferativos directos<sup>6</sup>. Três tipos de Interferão baseados na sua origem celular foram até agora identificados: Alfa Interferão produzido por leucócitos (célula B, célula T e macrófagos) quando expostos a vírus, células tumorais e mitogénios; Beta Interferão produzidos por fibroblastos, quando expostos a vírus e ácidos nucleicos; Gama Interferão produzido por linfócitos T activados e antigénios específicos ou interleucina 2<sup>7</sup>. Dos três tipos de Interferão o primeiro é o mais conhecido e estudado, tendo pelo menos 14 subtipos.

O desenvolvimento da produção e comercialização do Interferão tem mais de 15 anos. A primeira tentativa da sua produção em grande escala, foi efectuada em 1977, pela Cruz Vermelha Filandesa, expondo leucócitos humanos a um vírus parainfluenza, que obtinha Interferão natural após 24 horas de incubação<sup>8</sup>. Tratava-se de um processo dispendioso e de difícil execução, sendo o Interferão obtido apenas 1% puro, pelo que este método foi abandonado. O recente desenvolvimento da biotecnologia, utilizando técnicas com DNA recombinante veio revolucionar a síntese do Interferão, permitindo obter uma molécula 99% pura, tornando possível a sua produção em grandes quantidades e a mais baixos custos. O modo de actuação do Interferão, continua em grande parte desconhecido. Sabe-se que dois enzimas (2-5 oligoadenil sintetase e proteínquinase), implicados na inibição da síntese de RNA e DNA, são activados pelo Interferão, levando a alterações enzimáticas na síntese de polipéptidos. Reconhecida a sua marcada actividade antiviral, rapidamente os estudos efectuados revelaram outras acções: Efeito Antiproliferativo Directo; Actividade Imunomoduladora; Acção na Diferenciação Celular; Indução de Reversão Fenotípica; Regulação Oncogénica<sup>9,10</sup>.

Baseados nestes conhecimentos rapidamente se multiplicaram os estudos com o uso do Interferão em várias neoplasias<sup>11-16</sup>. Como todos os fármacos inovadores, o Interferão gozou de um período crescente de entusiasmo, seguido de algum cepticismo. No entanto o êxito inegável no tratamento da tricoleucemia e da leucemia mieloide crónica, encorajou o seu uso noutras doenças hematológicas. Após resultados satisfatórios obtidos por Talpaz<sup>17</sup>, no tratamento da trombocitose associada à leucemia mieloide crónica, Veluit<sup>18</sup>, iniciou o seu uso na trombocitemia essencial.

Mais recentemente foi demonstrado que o Interferão inibia *in vitro* o crescimento dos CFU-MK (megacariocitic colony forming units), assim como os progenitores da série mieloide e eritroide em doentes com síndromas mieloproliferativos<sup>19</sup>. O efeito antiproliferativo inibindo a megacariocitopoiese nas várias fases em doentes com trombocitemia essencial, também foi demonstrado.

A terapêutica convencional na trombocitemia essencial com bussulfan, clorambucil e fósforo radioactivo suprime a actividade megacariocítica e leva à baixa no número de plaquetas. No entanto os efeitos leucemogénicos destes fármacos não são desprezíveis, atingindo valores de 13,5% em

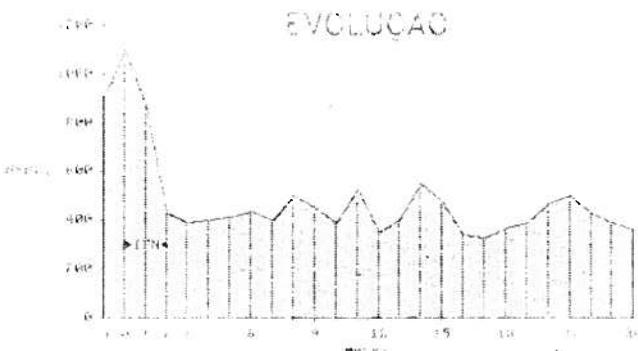


Fig. 1 — Evolução

algumas séries. Aparentemente a vantagem do Interferão é a eliminação deste risco, mantendo o mesmo efeito terapêutico. É controverso o momento em que se deve iniciar o tratamento da trombocitemia. Alguns autores preconizam-no quando o número de plaquetas é 600 000/mm, enquanto outros só quando existe sintomatologia neurológica. No nosso caso iniciamos de imediato a terapêutica com normalização do número de plaquetas à sexta semana. Os efeitos secundários surgidos *síndrome pseudogripal* regrediram rapidamente sem necessidade de parar o medicamento.

Uma vez que os ensaios clínicos com interferão ainda são recentes, não há dados seguros, no sentido de se avaliar a duração da terapêutica, sendo discutível a altura da sua interrupção. Alguns autores fazem-no ao fim de 6-12 meses e no caso de haver recaídas voltam a empregá-lo obtendo bons resultados<sup>20,21</sup>. No caso da nossa doente utilizamos um protocolo terapêutico semelhante ao empregado na tricoleucemia, mantendo a administração do Interferão até aos 24 meses. Nove meses após a sua suspensão a doente continua em remissão com valores de plaquetas à volta de 400 000/mm.

Em conclusão, podemos dizer que o Interferão pode substituir os agentes alquilantes nos doentes com trombocitemia essencial, com igual eficácia e menos risco leucemogénio. A dose de  $3 \times 10^6$  U, por via subcutânea, 3x semana, afigura-se-nos suficiente. Os efeitos secundários são moderados e manifestam-se sobretudo nos primeiros dias. São necessários mais estudos no sentido de se avaliar melhor a duração da terapêutica nos doentes que tenham boa resposta.

#### BIBLIOGRAFIA

1. FIALKOW P.J., FAGNET G.B., JACOBSONRY VAIDYA K., MURPHYS.: Evidence that essential trombocythaemia is a clonal disorder with origin in a multipotent stem cell. *Blood*, 1981; 58: 916-919.
2. SCOTT MURPHY, HARRY HAIVD, DAVID ROSENTHAL AND JOHN LASZLO.: Essential Trombocythaemia: an intern report from the polycythaemia vera study group. *Sem. in Hemat.*, 1986; 23: 177-182.
3. FRED ROSNER.: Acute Leukemia as a delayed consequence of cancer chemotherapy. *Cancer*, 1976; 37: 1033-1036.
4. THIEARY VELU, FRANCIS DELWICHE.: Treatment of essential trombocythaemia by Alpha Interferon (letter). *Lancet*, 1988; 10: 628.
5. ISAACS A., LINDENHAN J.: Virus interference I. the Interferon. *Proc. R. Soc. Lond. (Bio 2)*, 1957; 147: 258-267.
6. STEWART WE II, BLALOCK LE, BURKE DC. et al.: Interferon nomenclature (letter). *J. Immunol.*, 1980; 125: 23-53.
7. HAWKINS M.J., BORDEN E.C., MERRIT J.A. ET AL.: Comparison of the biologic effects of two recombinant Human Interferons Alpha (Vc and RD) in Humans. *J. Clin. Oncol.*, 1984; 2: 221-226.
8. CANTEL K., HIRVONEN S.: Preparation of Human Interferon for Clinical use. *Tex. Dep. Biol. Med.*, 1977; 35: 138-144.
9. MARK S. ROTH, KENNETH A. FOON.: Alpha Interferon in the treatment of hematologic malignancies. *The Am. Journ. of Med.*, 1986; 81: 871-882.
10. BISCHOFF JR., SAMUEL LE.: Mechanism of Interferon Action. *J. Biol. Chem.*, 1985; 260: 8237-8239.
11. SHERWIN S.A., KNOTT J.A. et al.: A multiple-dose phase I trial of recombinant interferon in cancer patients. *Jama*, 1982; 248: 2461-2466.
12. QUESADA JR., REUBEN J., MANNING JT., HERSH EM., LUTTERMAN JV.: Alpha Interferon foi induction of remission in hair cell leukemia. *New Engl. Journ. Med.*, 1984; 310: 1518.
13. QUESADA JR., HERSH EM., MANNING JT. et al.: Treatment of Hair Cell Leukemia with recombinant Alpha Interferon. *Blood*, 1986; 68: 493-497.
14. MERIGAN TC., SIKORA K., BREDDEN JM., LEVY R., ROSENBERG S.A.: Preliminary observations on the effect of human leucocyte interferon in non-Hodgkin's Lymphoma. *New Engl. Journ. Med.*, 1978; 299: 1449-1453.
15. OHNO R., KIMURA K.: Treatment of Multiple Myeloma with recombinant Interferon Alpha 2a. *Cancer*, 1986; 57: 1685-1688.
16. TALPAZ M., KANTARJIAN M., MCCREDIE MJ., et al.: Clinical Study of Human Alpha Interferon in Chronic Myelogenous Leukemia (Abst.). *Blood*, 1985; 66 (suppl. 1): 209a.
17. TALPAZ M., MAVLIGIT G., KEATING M., WALTERS RS., GUTTERMAN JU.: Human Leucocyte Interferon to Control Trombocytosis in Chronic Myelogenous Leukemia. *Ann. Intern. Med.*, 1983; 89: 789-792.
18. T. VELU, F. DELWICHE, J. FLAMENT, et al.: Therapy of Essential Trombocythaemia (ET) with Human Alpha 2 recombinant Interferon (IFN). *Blood*, 1984; 64 (suppl. 1): 176a.
19. LUIGI GUGLIOTTA, GIAN BAGNARD, LÚCIA CATANI, et al.: In vivo and vitro inhibitory effect of Alpha-Interferon and Mecacaryocyte colony growth in Essential Trombocythaemia. *Br. J. Heamatol.*, 1989; 71: 177-181.
20. F.J. GILES, CR. J. SINGEN, et al.: Alpha Interferon therapy for Essential Trombocythaemia. *Lancet*, 1988; July 9: 70-72.
21. S. BELLUCI, J.L. HAROUSSEAU, P. BRICE, G. TOBELEM.: Treatment of Essential Trombocythaemia by Alpha 2a Interferon. *Lancet*, 1988; October 22: 960-961.

Pedido de Separatas:  
Luís Lebre  
Serviço de Medicina Interna  
Hospital de Santa Cruz  
2795 Carnaxide