

Trombocitemia Essencial, Causa de Múltiplas Tromboses

I. Miranda*, E. Torre*, R. C. Silva*, C. Rodrigues**, D. Guerra***

■ Resumo

A trombocitemia essencial (TE) é uma doença mieloproliferativa, que se manifesta preferencialmente com trombose, distúrbios microvasculares e hemorragia. Apresenta-se o caso de uma mulher de 64 anos, com antecedentes de hipertensão arterial, que desenvolve acidente vascular cerebral (AVC) isquêmico com disartria e parésia facial central. Três dias depois inicia dor abdominal e anorexia. Estava apirética, anictérica, com dor à palpação abdominal e sem organomegalias palpáveis. Analiticamente com anemia, leucocitose, trombocitose, hiperbilirrubinemia e lactato desidrogenase elevada. Ecografia e Tomografia Computorizada abdominopélvica mostram trombose espleno-portal, esplenomegalia com áreas de enfarte e enfarte renal direito. Ecocardiograma sem evidência de trombos ou massas intracavitárias. Holter com fibrilhação auricular paroxística. Estudo medular compatível com TE. Presença da mutação JAK2 (V617F). Iniciou hipocoagulação oral e redução da contagem plaquetária com hidroxiureia. Salienta-se neste caso a forma de apresentação da TE com tromboses múltiplas e simultâneas e consequentes enfartes cerebral, esplênicos e renal.

■ Abstract

Essential Thrombocythemia (ET) is a myeloproliferative disease preferably manifesting by thrombosis, micro vascular disorders and hemorrhage. We present the case of a 64 years woman with a clinical history of arterial hypertension that developed an ischemic stroke with dysarthria and central facial paresis. Three days after she initiates abdominal pain and anorexia. She was afebrile, anicteric, with pain on abdominal palpation and without palpable organomegaly and analytically with anemia, leukocytosis, thrombocytosis, hyperbilirubinemia and elevated lactate dehydrogenase. Ultrasound and abdominal-pelvic CT scan showed splenic-portal thrombosis and splenomegaly with areas of infarction and right kidney infarction. Echocardiography without evidence of thrombi or intracavitary masses. Holter with paroxysmal atrial fibrillation. Bone marrow biopsy compatible with ET. Presence of JAK2 (V617F) mutation. Started oral anticoagulation and reduced platelet count with hydroxyurea. It should be noted in this case the presentation of ET with multiple simultaneous thrombosis and subsequent cerebral, splenic and renal infarcts.

■ INTRODUÇÃO

As doenças mieloproliferativas crônicas incluem distúrbios com uma heterogeneidade fenotípica significativa. A policitemia vera (PV), a mielofibrose idiopática e a trombocitemia essencial (TE) são neoplasias mieloproliferativas cromossoma-Philadelphia negativas, caracterizadas pela expressão de uma mutação no gene da Janus kinase 2 (JAK2).

A TE é um distúrbio clonal de etiologia desconhecida, incomum, com uma incidência anual de 1,5/100.000, e predomínio nas mulheres entre

os 50-60 anos de idade ⁽¹⁾. Caracteriza-se pela hiperproliferação megacariocítica e consequente trombocitose periférica. O diagnóstico é feito com base nos critérios da Organização Mundial de Saúde (OMS), devendo estar presentes os quatro:

- contagem plaquetária $>450 \times 10^9/L$, mantida (> 2 meses);
- biopsia medular com número aumentado de megacariócitos maduros e grandes, sem aumento significativo ou desvio para a esquerda da granulopoiese ou eritropoiese;
- sem critérios da OMS para PV, mielofibrose primária, leucemia mielóide crônica, síndrome mie-

lodisplásico, ou outras neoplasias mielóides; - identificação da mutação JAK2 V617F ou MPL W515L/K ou outro marcador clonal; se ausentes, sem evidência de trombocitose reativa ⁽²⁾.

As manifestações clínicas dominantes são trombóticas (arteriais ou venosas) e/ou hemorrágicas. A angina, enfarte do miocárdio, acidente vascular cerebral (AVC) ou embolia pulmonar podem representar a primeira manifestação de TE. O risco de trombose aumenta com a idade, trombose prévia, duração da doença ou existência de outras comorbidades.

Serviço de Medicina 1, Unidade Local de Saúde do Alto Minho, EPE, Hospital de Santa Luzia – Viana do Castelo.

* Interno Complementar de Medicina Interna.

** Assistente Hospitalar de Medicina Interna.

*** Diretora de Serviço de Medicina Interna.

Quadro 1 - Estudo analítico da doente.

Estudo analítico	Resultado	Valores de referência
Hb(g/dL)/Ht (%)	10,7/31,7	13,2-17,2 / 41,0-51,0
VGM (fL)/MCHC (g/dL)	84,1/33,8	80,1- 96,1 / 31,7-35,7
Leucócitos (10 ⁹ /L)	11 730	4 000 – 10 000
Neutrófilos (% - 10 ⁹ /L)	75% - 8 800	55,0-75,0
Linfócitos (% - 10 ⁹ /L)	17% - 2 010	17-33
Plaquetas (10 ⁹ /L)	756	150 - 400
Ureia/Creatinina (mg/dL)	69/0,82	17-43 / 0,8-1,3
Sódio/Potássio (mmol/L)	136/5,0	136-145 / 3,5-5,1
Glicose(mg/dL)	81	70 – 110
AST/ALT(UI/L)	25/25	8-35 / 10-45
GGT/FA (UI/L)	73/ 105	<38 / 30 - 120
Desidrogenase láctica (UI/L)	401	110 – 295
Bilirrubina Total/Bilirrubina directa (mg/dL)	1,86/ 0,66	0,3 -1,2
Taxa de protrombina (%)/INR	80/1,17	–
Anticorpos anti-fosfolipídeos	Negativos	–
Proteína C e S livre/ Antitrombina	Normais	–
Resistência à proteína C activada	Negativa	–
ANA/ANCA	Negativos	–

CASO CLÍNICO

Mulher de 64 anos, com antecedentes de hipertensão arterial (HTA), medicada com amlodipina. Inicia subitamente disartria e parésia facial central. É diagnosticado AVC isquémico, sendo internada. Três dias depois surge dor no hipocôndrio esquerdo contínua, associada a anorexia. Sem vômitos ou alterações do trânsito intestinal. Sem queixas respiratórias, urinárias, perdas hemáticas ou febre.

Ao exame físico apresenta-se consciente e orientada, apirética, corada e anictérica. Disartria e parésia facial central direita ligeira. Tensão arterial: 148/98mmHg; frequência cardíaca: 98bpm; Auscultação cardíaca rítmica, sem sopros e pulmonar sem alterações. Dor à palpação do hipocôndrio esquerdo, sem organomegalias palpáveis. Sem sopros abdominais audíveis. Sem adenopatias palpáveis.

Analicamente (Quadro 1): anemia normocítica e normocrômica, leucocitose com neutrofilia, trombocitose, hiperbilirrubinemia e lactato desidrogenase (LDH) elevada. Electrocardiograma: ritmo sinusal. Tomografia Computorizada (TC) cerebral:

sem lesões de isquemia ou hemorragia recentes. Ecografia e TC abdomino-pélvica (Figura 1) mostram trombose espleno-portal, esplenomegalia com diversas áreas de enfarte, enfarte no pólo superior do rim direito e fígado ligeiramente globoso. Perante trombozes arteriais (AVC, enfarte renal e esplênico) e venosa (trombose espleno-portal) e achados analíticos descritos, foram colocadas como hipóteses etiopatogénicas: doença mieloproliferativa (TE), cardioembolismo, doença linfoproliferativa ou trombofilia hereditária. Ecocardiograma sem evidência de trombos ou

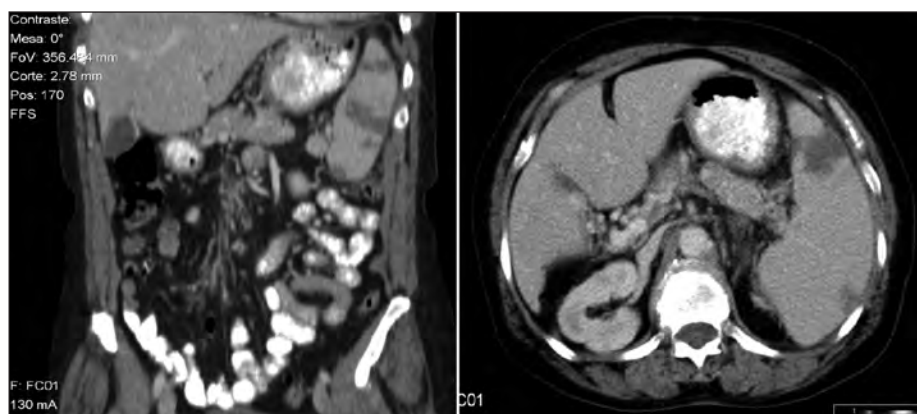


Figura 1 - - Imagens de TC abdomino-pélvica onde se verifica esplenomegalia e enfartes esplênicos e renal direito.

outras massas intracavitárias. Holter com fibrilhação auricular (FA) paroxística. Estudo de trombofilia negativo. A biopsia óssea revelou medula hiperclular com proliferação de megacariócitos hiper e hipolobados e micromegacariócitos, acompanhados de mielócitos e ocasionais mieloblastos e série eritróide sem alterações, compatível com provável TE. Mielograma com medula hiperclular, megacariócitos muito aumentados e em todas as fases de maturação; inúmeros lagos plaquetários; sem alterações de relevo nas outras séries; sugestivo de processo mieloproliferativo. Presença da mutação JAK2 (V617F).

Assumiu-se diagnóstico de TE, além de AVC isquémico, trombose venosa profunda (espleno-portal), enfartes esplênicos e renal e FA paroxística.

Iniciou hipocoagulação crónica e hidroxiureia, com melhoria da dor abdominal e da anorexia. Reavaliada em Consulta Externa de Medicina Interna, com recuperação neurológica, redução de contagem de plaquetas para valor normal e resolução da leucocitose e anemia.

DISCUSSÃO

No caso descrito a TE manifestou-se sob a forma típica de complicações trombóticas. Sabe-se que as complicações hemorrágicas associadas a esta patologia são raras (<10%)⁽³⁾. De facto, 20% das situações são trombozes *major*, como as que ocorrem nesta doente, com atingimento de territórios arteriais (cerebral, esplênico e renal) e venoso (trombose espleno-portal)⁽³⁾. Relativa-

Quadro II - Estratificação de risco da TE e terapêutica consoante o risco.

Risco	Idade > 60 anos/ História de trombose	Fatores de risco cardiovasculares*	Tratamento
Baixo	Não/Não	Não	AAS em baixa dose se patologia microvascular**
Intermédio	Não/Não	Sim	
	Sim/Não		
Alto	Ou	Irrelevante	AAS em baixa dose se patologia microvascular** + Hidroxiureia
	Não/Sim		
	Ou		
	Sim/Sim		
	Ou		
	Plaquetas > 1000x10 ⁹ /L [‡]		

AAS = ácido acetilsalicílico.

* HTA, dislipidemia, Diabetes Mellitus, tabagismo.

** Não usar AAS se contraindicado: hemorragia major ou síndrome de von Willebrand.

‡ Risco hemorrágico.

Adaptado a partir de: Koopmans SM, et al. Myeloproliferative neoplasia: a review of clinical criteria and treatment. *The Netherlands Journal of Medicine*. 2012.

mente ao AVC isquémico, primeira manifestação do caso descrito, estudos mostram que a TE constitui uma causa rara deste evento^(4,6).

Pode existir esplenomegalia, como observada na doente. As alterações analíticas verificadas no caso, nomeadamente leucocitose neutrofílica ligeira e LDH elevada, podem existir associadas à trombocitose. A anemia, como observada na nossa doente, raramente está presente na TE. O exame da medula óssea revela aumento do número de megacariócitos, que podem ter alterações morfológicas. A fibrose ligeira é mais frequente em fases avançadas da doença, que não é o caso da doente aqui apresentada.

A expressão da mutação JAK2 (V617F), identificada no caso descrito, ocorre em 40-50% dos casos de TE, sendo a alteração molecular mais frequente⁽²⁾. Em 3-5% das situações pode existir mutação no gene do recetor da trombopoietina ou do MPL (*myeloproliferative leukemia virus oncogene*)⁽²⁾. Se as mutações são negativas o diagnóstico é de exclusão, pois nenhum marcador clonal está disponível de forma consistente para se distinguir a TE das formas reativas mais comuns de trombocitose, não clonais. A mutação JAK2 em homozigotia é rara na TE, mas é considerada um fator de alto risco para trombose e de maior risco de eventos cardiovasculares⁽⁷⁾.

Nesta doente, apesar de ser impossível afirmar

contagem de plaquetas >450x10⁹/L por >2 meses, a presença dos restantes critérios de TE, associados à clínica compatível e sugestiva, levaram a assumir este diagnóstico.

O tratamento das neoplasias mieloproliferativas é apenas paliativo, porém verifica-se algum sucesso na redução da sintomatologia. Na TE, o tratamento deve ser feito segundo a estratificação de risco para manifestações da doença (Quadro II)⁽⁷⁻⁸⁾. Neste caso, a doente apresenta idade > 60 anos, AVC e restantes tromboembolismos, que são determinantes de alto risco nesta estratificação. A existência de plaquetas >1000x10⁹/L está associada a síndrome de von Willebrand adquirido e, conseqüentemente, alto risco hemorrágico. No caso descrito existem ainda fatores que parecem influenciar o risco tromboembólico (HTA, leucocitose e mutação JAK2), mas esta relação ainda é controversa.

Na TE de risco baixo/intermédio assintomática não é necessário qualquer tratamento. Em situações de alto risco, como no caso exposto, a terapêutica com citoredutores está recomendada, preferencialmente a hidroxiureia, exceto nas pessoas jovens ou grávidas em que está indicado o interferon- α (INF- α)⁽²⁾. O ácido acetilsalicílico (AAS) está recomendado se estiverem presentes distúrbios microvasculares, como eritromelalgia ou em associação com hidroxiureia nas situações

de risco elevado, se não existirem contra-indicações. Nesta doente, perante AVC, trombose venosa profunda e FA paroxística, existe indicação para hipocoagulação crónica em associação à hidroxiureia. Com esta terapêutica registou-se boa resposta clínica e analítica. A anagrelina é outro fármaco usado para controlar o número de plaquetas na TE em casos de intolerância, efeitos secundários ou resistência à hidroxiureia. A sua segurança e efeitos a longo-prazo são ainda pouco claros.

A sobrevida na TE é semelhante à da população geral. As tromboembolismos arteriais e venosas são as principais causas de morbidade e mortalidade (em 40% dos casos)⁽⁹⁾. Numa fase inicial a presença de reticulina na medula óssea é rara, e poucos doentes desenvolvem mielofibrose (<1% aos 10 anos)⁽⁸⁾. O risco para desenvolver leucemia mielóide aguda é de aproximadamente 2%, estando muitas vezes associado às terapêuticas citoreductoras⁽⁷⁾. Desta forma, o tratamento deve ser usado para evitar trombose e hemorragia, sem aumentar o risco de transformação.

CONCLUSÃO

No caso apresentado salienta-se a forma de apresentação da TE com tromboembolismos múltiplas e simultâneas, e conseqüentes enfartes cerebral, esplênicos e renal. Refere-se ainda que, se a investigação etiológica das várias tromboembolismos tivesse ficado apenas pelo estudo das alterações analíticas, não se teria identificado FA paroxística. Este achado foi importante pois identificou outra possível causa associada para o AVC (cardioembólica) e modificou a atitude terapêutica. ■

Correspondência:

Irene Miranda
Avenida Antero de Quental, n° 40, 1° esq.
4710-353 S. Victor, Braga
E-mail: miranda.irene14@gmail.com

BIBLIOGRAFIA

- Johansson P. Epidemiology of the myeloproliferative disorders polycythemia vera and essential thrombocy-

- themia. *Seminars in Thrombosis and Hemostasis*. 2006.
2. Cervantes F. Management of Essential Thrombocythemia. *American Society of Hematology*. 2011.
3. Tefferi A, Silverstein MN, Hoagland HC. Primary Thrombocythemia. *Seminars in Oncology*. 1995.
4. Bogousslavsky J, Van Melle G, Regli F. The Lausanne Stroke Registry: analysis of 1.000 consecutive patients with first stroke. *Stroke*. 1988.
5. Arboix A, Besses C, Acín P, Massons JB, Florensa L, Oliveres M, et al. Ischemic stroke as first manifestation of essential thrombocythemia. Report of six cases. *Stroke*. 1995.
6. Richard S, Perrin J, Baillot PA, Lacour JC, Ducrocq X. Ischaemic stroke and essential thrombocythemia: a series of 14 cases. *European Journal Neurology*. 2010.
7. Koopmans SM, van Marion AMW, Schouten HC. Myeloproliferative neoplasia: a review of clinical criteria and treatment. *The Netherlands Journal of Medicine*. 2012.
8. Tefferi A. Polycythemia vera and essential thrombocythemia: 2012 update on diagnosis, risk stratification, and management. *American Journal of Hematology*. 2012.
9. Vianello F et al. Defining the Thrombotic Risk in Patients with Myeloproliferative Neoplasms. *The Scientific World Journal*. 2011.