

ACIDENTE VASCULAR CEREBRAL ISQUÊMICO SECUNDÁRIO À TROMBOCITEMIA ESSENCIAL: UM RELATO DE CASO

ISCHEMIC STROKE SECOND TO ESSENTIAL THROMBOCYTHEMIA: A CASE REPORT

Mariana Eugênia Zacharias Bonfim¹

Letícia Kremer Scudeler²

Vanessa Kamizake de Freitas³

RESUMO: A trombocitemia essencial (TE) é uma neoplasia mieloproliferativa caracterizada por trombocitose periférica devido à hiperplasia megacariocítica. É uma doença rara, com incidência de 1 a 2 casos/100.000 habitantes/ano. As manifestações clínicas dominantes são trombóticas e/ou hemorrágicas. Porém, cerca de 25% a 35% dos pacientes são assintomáticos. Mas apesar de silenciosa, complicações trombóticas podem ocorrer em 10 a 20% dos pacientes. Angina, infarto do miocárdio, acidente vascular cerebral (AVC) e embolia pulmonar podem representar a primeira manifestação da doença. Apesar disso, poucos casos associando eventos trombóticos com a TE tem sido descritos na literatura. Deste modo, foi relatado um caso de AVC isquêmico secundário à TE em uma paciente de 85 anos, diagnosticada com a neoplasia mieloproliferativa há 8 anos, em uso de hidroxiureia 2 vezes por semana pelo mesmo período, porém com abandono de acompanhamento hematológico há 2 anos.

2160

Palavras-chave: Trombocitemia essencial. Neoplasia mieloproliferativa. Acidente vascular cerebral isquêmico. Trombocitose.

ABSTRACT: Essential thrombocythemia (ET) is a myeloproliferative neoplasm characterized by peripheral thrombocytosis due to megakaryocytic hyperplasia. It is a rare disease, with an incidence of 1 to 2 cases/100,000 habitants/year. The dominant clinical manifestations are thrombotic and/or hemorrhagic. However, around 25% to 35% of patients are asymptomatic. But despite being silent, thrombotic complications can occur in 10 to 20% of patients. Angina, myocardial infarction, cerebrovascular accident (CVA) and pulmonary embolism may represent the first manifestation of the disease. Despite this, few cases associating thrombotic events with ET have been described in the literature. Thus, a case of ischemic stroke secondary to ET was reported in an 85-year-old patient, diagnosed with myeloproliferative neoplasia 8 years ago, using hydroxyurea twice a week for the same period, but abandoning hematological follow-up 2 years ago.

Keywords: Essential thrombocythaemia. Myeloproliferative neoplasm. Ischemic stroke. Thrombocytosis

¹Graduada do Curso de Graduação em Medicina da UNINGÁ - Centro Universitário Ingá. Residência Médica em Área Cirúrgica Básica pelo Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná.

²Graduada do Curso de Graduação em Medicina da UNINGÁ - Centro Universitário Ingá.

³Graduada do Curso de Graduação em Medicina da UNINGÁ - Centro Universitário Ingá.

INTRODUÇÃO

A trombocitemia essencial (TE) é uma doença hematológica do grupo das neoplasias mieloproliferativas (NMP) cromossomo Philadelphia (Ph) negativas. A nota característica desta enfermidade é o elevado número de plaquetas com hiperplasia megacariocítica e, conseqüente, trombocitose periférica (MAIA et al., 2015; LOPES et al., 2011; BITTENCOURT et al., 2010; CHAUFFAILLE, 2010).

Nesse contexto, é possível observar através de biópsia de medula óssea, megacariócitos maduros e com núcleos hiperlobulados (BITTENCOURT et al., 2010; CHAUFFAILLE, 2010). Além disso, denota-se que as provas de função plaquetária são consistentemente anormais (MAIA et al., 2015).

A incidência desta doença é de 1 a 2 casos por 100.000 habitantes/ano e a idade média ao diagnóstico é de 60 anos (CHAUFFAILLE, 2010). Extraí-se, outrossim, que há uma discreta prevalência no sexo feminino, na proporção de 2:1 (BITTENCOURT et al., 2010).

As manifestações clínicas dominantes são trombóticas e/ou hemorrágicas (MAIA et al., 2015; BITTENCOURT et al., 2010; CHAUFFAILLE, 2010). Entretanto, cerca de 25% a 35% dos pacientes são assintomáticos, sendo que no restante a sintomatologia costuma ser tênue (BITTENCOURT et al., 2010). Assim, a maioria dos diagnósticos são descobertos acidentalmente pelo hemograma de rotina, o qual a plaquetometria deve ser $> 450.000/\mu\text{L}$ (LOPES et al., 2011; BITTENCOURT et al., 2010; HARRISON et al., 2010; CHAUFFAILLE, 2010).

Tem-se, então, que apesar de silenciosa, angina, infarto do miocárdio, acidente vascular cerebral (AVC) e embolia pulmonar podem representar a primeira manifestação da doença (BITTENCOURT et al., 2010). Deste modo, verifica-se que o tratamento é a resposta para a efetiva prevenção de novos eventos com impacto significativo na morbimortalidade (MAIA et al., 2015).

Posto isto, o objetivo do presente artigo é relatar e examinar um caso clínico de um paciente com acidente vascular cerebral isquêmico secundário à trombocitemia essencial após o abandono de acompanhamento hematológico.

METODOLOGIA

Trata-se de um estudo do tipo “relato de caso” referente a um caso clínico de acidente vascular cerebral isquêmico secundário à trombocitemia essencial após a renúncia de acompanhamento hematológico. Para tanto, retratou-se a história clínica, abordagem, procedimentos e evolução do paciente, com discussão e revisão bibliográfica sobre os principais aspectos relacionados ao tema quanto a relação da síndrome mieloproliferativa e eventos trombóticos.

Relato de caso

R. C. V, 85 anos, sexo feminino, branca, do lar, hipertensa controlada em uso de antagonista do receptor de angiotensina II, portadora de glaucoma em uso de acetazolamida, diagnosticada por médico hematologista com trombocitemia essencial há 08 anos, em uso de hidroxiureia 02 vezes na semana desde então. No entanto, sem acompanhamento médico há 02 anos por opção própria. Não apresentou histórico clínico prévio de doenças cardiovasculares e eventos tromboembólicos.

Compareceu ao Pronto Socorro acompanhada por familiares, queixando-se de “*perda da mobilidade de membro superior e inferior direitos*”, a qual iniciou-se de modo abrupto no dia anterior, associada a confusão mental e perda de equilíbrio. Segundo um familiar, a paciente anteriormente independente, após o ocorrido, tornou-se incapacitada, não conseguindo mais deambular sozinha e realizar suas atividades rotineiras.

No exame físico, a paciente demonstrou bom estado geral (corada, hidratada, anictérica, acianótica, afebril, eupneica, comunicativa, Glasgow 14). Todavia, embora reconhecesse seus familiares, mostrava-se confusa, não sabendo identificar qual o tipo de parentesco. Ademais, apresentou pupilas isocóricas e fotorreagentes, sem desvio de rima bucal, disartria e dislalia, index nariz prejudicado, dificuldade de manter-se em pé mesmo com apoio, alteração da marcha ao deambular com auxílio, Cincinatti positivo com perda de força de membro superior direito e força diminuída em membro inferior direito.

A pressão arterial sistêmica era de 160/80 e a paciente mantinha saturação de oxigênio de 98% em ar ambiente, sem sinais de desconforto respiratório, ausência de sinais meníngeos, ausculta pulmonar e cardíaca sem alterações, exame abdominal

dentro da normalidade, pulsos periféricos presentes, cheios e simétricos, membros inferiores sem edema e sem empastamento de panturrilha.

Efetuada tomografia computadorizada de crânio sem contraste, o exame revelou área hipodensa envolvendo o lobo parietal e hipodensidade da substância branca periventricular, mas sem sinais de hemorragia intracraniana, conforme observa-se na Figura 1.

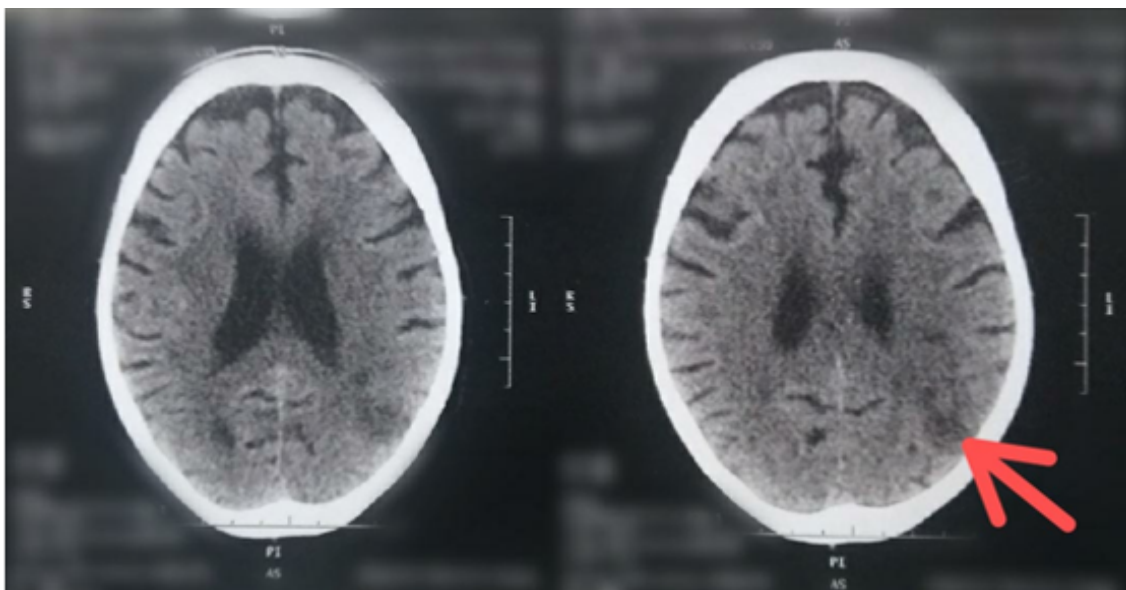


Figura 1 - Tomografia computadorizada de crânio sem contraste, revelando área hipodensa envolvendo o lobo parietal e hipodensidade da substância branca periventricular, após 24 horas de início do quadro clínico, sugerindo AVC isquêmico.

Fonte: as autoras (2019).

Quanto aos exames laboratoriais solicitados, as plaquetas encontravam-se em $566.000/\text{mm}^3$, enquanto o tempo de tromboplastina parcial ativado (TPPa), tempo de protrombina (TP) e INR de 1,32 apresentaram níveis levemente elevados, contudo, sem demais alterações.

O eletrocardiograma não registrou arritmias e a ultrassonografia com doppler de artérias carótidas comum, interna, externa e vertebral também não evidenciou alterações, estando dentro dos limites regulares. Sendo assim, iniciou-se terapia anticoagulante dupla com ácido acetilsalicílico e Clopidogrel, conduta expectante e medidas de suporte.

Durante o período de internamento, a paciente evoluiu com recuperação total da força muscular de membro inferior direito, mas o mesmo não ocorreu quanto ao membro superior direito. Desse modo, apenas teve alta do serviço de clínica médica

após a estabilização do quadro. Por conseguinte, fora encaminhada para o serviço de hematologia para ajuste de terapia medicamentosa para TE, seguindo estável e em acompanhamento ambulatorial.

DISCUSSÃO

A trombocitemia essencial, também conhecida como TE, é uma neoplasia mieloproliferativa silenciosa, requerendo averiguação por parte dos profissionais da área da saúde para o seu diagnóstico.

Esta patogenia ainda não foi totalmente elucidada, mas algumas mutações genéticas já foram identificadas e concluíram que há o envolvimento do gene da tirosina quinase citoplasmática (JAK2 V617F) e do gene receptor da trombopoetina (MPL W515K/ W515L) nesta enfermidade. Este estudo serviu de subsídio para uma reformulação dos critérios de diagnósticos propostos pela Organização Mundial da Saúde (OMS) em 2008, onde o número de plaquetas utilizados para o diagnóstico da desordem passou de $600 \times 10^9/L$ para $450 \times 10^9/L$ (BITTENCOURT et al., 2010).

O paciente com trombocitemia essencial necessita de acompanhamento médico adequado para o controle da evolução clínica desta síndrome, mas em geral, seu curso é benigno e a sobrevida estimada é longa (BITTENCOURT et al., 2010; TEFFERI; VANNUCCHI; BARBUI, 2018). Em casos mais graves, a taxa de transformação em policitemia vera, mielofibrose primária e leucemia mieloide aguda é de 2,7%, 4% e 1,4%, respectivamente, podendo, inclusive, ocorrer transformação em síndrome mielodisplásica (CHAUFFAILLE, 2010).

Ao lado destas considerações, tem-se que apesar da maioria dos casos serem assintomáticos, podem ocorrer sintomas vasomotores inespecíficos, como por exemplo, cefaleia, síncope, dor torácica, eritromelalgia, distúrbios visuais ou parestesias das extremidades (MAIA et al., 2015; BITTENCOURT et al., 2010; CHAUFFAILLE, 2010). Complicações trombóticas podem também ocorrer em 10 a 20% dos pacientes (TEFFERI; VANNUCCHI; BARBUI, 2018).

Os eventos trombóticos podem, inclusive, afetar órgãos-alvos, levando a quadros de angina, infarto do miocárdio, acidente vascular cerebral, embolia pulmonar, entre outros (MAIA et al., 2015; BITTENCOURT et al., 2010). Ademais, embora possam haver manifestações hemorrágicas, essas são menos comuns e estão

associadas à contagem de plaquetas superior à 1.000.000/mm (MAIA et al., 2015; LOPES et al., 2016; BITTENCOURT et al., 2010).

A respeito, extrai-se que as manifestações trombo-hemorrágicas podem ser fatais, com impacto significativo na morbimortalidade desses pacientes. No entanto, ainda é difícil estabelecer o risco preciso entre eventos trombóticos e TE. Estudos retrospectivos e prospectivos, o aumento da idade e a ocorrência de trombose prévia emergiram como importantes fatores de risco (PEARSON, 2002; TEFFERI; VANNUCCHI; BARBUI, 2018). Além disso, a mutação no gene JAK2 em portadores de TE também os deixam propensos à trombose. (TEFFERI; VANNUCCHI; BARBUI, 2018).

Diante do exposto, Regev et al. (1997) relata a ocorrência de uma associação de manifestações trombóticas e hemorrágicas em 22% dos pacientes com trombocitemia essencial com contagens plaquetárias inferiores a $600 \times 10^9/L$. Por sua vez, Pearson (2002) destaca que existem evidências de que o controle adequado da contagem de plaquetas reduz a frequência de trombose.

Cortelazzo et al. (1990) detectou trombozes em 15,1% dos pacientes/ano após os 60 anos de idade. Todavia, poucos casos associando eventos trombóticos com a trombocitemia essencial tem sido descritos na literatura.

Inegavelmente, o tratamento é a resposta efetiva para a prevenção de novos eventos (MAIA et al., 2015). Indicado, principalmente, para prevenir complicações trombóticas (TEFFERI; VANNUCCHI; BARBUI, 2018). A hidroxureia tem sido o agente de escolha no tratamento das síndromes mieloproliferativas (BITTENCOURT et al., 2010). Há evidências de que pacientes tratados com mielossupressão adequada com a normalização completa de seus hemogramas apresentam menor índice trombótico (PEARSON, 2002).

Tefferi; Vannucchi e Barbui (2018) classificam os pacientes com TE em quatro grupos de risco e, de acordo com cada risco, recebem o tratamento que pode diversificar entre somente observação, aspirina em monoterapia, aspirina com hidroxureia até hidroxureia com anticoagulantes sistêmicos (TEFFERI; VANNUCCHI; BARBUI, 2018). Bittencourt et al. (2010) sustentam que os pacientes de menor risco podem ficar sem terapia, já outros defendem benefícios com o uso de aspirina em baixas doses.

CONCLUSÃO

A trombocitemia essencial (TE) é uma doença rara e que não tem cura, mas de sobrevida longa, apresentando bons resultados quanto ao tratamento medicamentoso. No entanto, embora seja uma enfermidade silenciosa, onde a maioria dos diagnósticos provem de achado laboratorial, está diretamente relacionada com eventos potencialmente fatais, principalmente, os de caráter trombótico, como o acidente vascular cerebral isquêmico.

Verifica-se, outrossim, que pelo fato de ser uma doença silente, o diagnóstico precoce é dificultado. Deste modo, mostra-se fundamental que durante a realização do diagnóstico, ainda que tardio, seja instituído terapia medicamentosa profilática de acordo com a necessidade do paciente, bem como enfatize-se a necessidade de acompanhamento hematológico contínuo, com o fim de diminuir o risco de eventos trombo-hemorrágicos.

REFERÊNCIAS

BITTENCOURT, R. I. et al. Trombocitose essencial: o que é essencial saber. Rev. Bras. Hematol. Hemoter., São Paulo, v. 32, n. 2, p. 162-170, 2010.

CHAUFFAILLE, M. L. L. F. Neoplasias mieloproliferativas: revisão dos critérios diagnósticos e dos aspectos clínicos. Rev. Bras. Hematol. Hemoter., São Paulo, v. 32, n. 4, p. 308-316, 2010.

CORTELAZZO, S. et al. Incidence and factors for thrombotic complications in a historical cohort of 100 patients with essential thrombocythemia. J. Clin. Oncol., n. 8, v. 3, p. 556-62, 1990.

HARRISON, C. N. et al. Guideline for investigation and management of adults and children presenting with a thrombocytosis. British Journal Haematology, n. 149, p. 352-75. 2010.

LOPES, R. et al. Caso hematológico. Nascer e Crescer, Porto, v. 20, n. 4, p. 296-298, 2011.

MAIA, Lara A. et al. AVC como forma de apresentação de síndrome mieloproliferativa. In: XXI Congresso Nacional de Medicina Interna. Centro Hospitalar do Médio AVE, 2015.

PEARSON, T. The risk of thrombosis in essential thrombocythemia and polycythemia vera. Semin Oncol., n. 29, p. 16-21, 2002.

PEREIRA, M. et al. Enfartes Esplénicos – quando a etiologia é multifactorial: Mutação do gene MTHFR e Trombocitose Essencial. *Galicia Clin*, v. 77, n.2, p. 75-77, 2016.

TEFFERI, A.; VANNUCCHI, A.; BARBUI, T. Essential thrombocythemia treatment algorithm. *Blood Cancer Journal*, n. 8, v. 2, 2018.

REGEV, A. et al. Thrombotic complications in essential thrombocythemia with relatively low platelet counts. *Am. J. Hematol.*, n. 56, v. 3, p. 168-72, 1997.