

Trombocitemia essencial incipiente: caso clínico

Tiago Costa-Freitas,¹ Pedro Filipe Tavares,² Leonor Ferreira da Silva,¹ Madalena Braga,¹ Nuno Mendanha Pereira,¹ Felicidade Malheiro,² Gustavo Fernandes,² Miguel Magalhães²

RESUMO

Introdução: A trombocitemia essencial (TE) é uma condição pouco comum e assintomática na maioria dos casos. No entanto, podem surgir sintomas como cefaleias, síncope, vertigem, dor torácica, eritromelalgia e distúrbios visuais transitórios. Os eventos hemorrágicos e tromboembólicos são os grandes riscos desta patologia. O objetivo da partilha deste caso clínico é alertar para uma patologia rara que pode passar despercebida e causar eventos potencialmente graves.

Descrição do caso: Sexo feminino, 43 anos, raça caucasiana, antecedentes de hepatite B crónica, sem antecedentes cirúrgicos nem medicação habitual, incluindo método contraceptivo hormonal. Recorreu a consulta com queixas de enfartamento precoce, dispepsia e epigastralgia com três dias de evolução, negando alterações do trânsito intestinal, características das fezes, náuseas ou vômitos. Exame físico e endoscopia digestiva alta recente sem alterações de relevo. Foi consultado o estudo analítico que a utente realizava regularmente no hospital, verificando-se que o valor do número de plaquetas se encontrava consistentemente a rondar os 500.000/uL desde há três anos. Pediu-se ecografia abdominal que descrevia trombose parcial da veia porta e do seu ramo esquerdo. A doente foi medicada com enoxaparina 60 mg 12h/12 h. Foi realizado angio-TC abdominal, estudo pró-trombótico e estudo genético e iniciou varfarina 5 mg 1x/dia, inicialmente sobreposta com enoxaparina 60 mg 12/12h. O angio-TC viria a confirmar a trombose da veia porta e confirmou-se positiva a mutação JAK2 V617F. Assumido o diagnóstico de TE e iniciado tratamento citorredutor com hidroxiureia 500 mg em dias alternados.

Comentário: Este caso chama a atenção pelo excesso de plaquetas secundário à TE, ainda que ligeiramente acima do valor de referência, ter originado uma trombose da veia porta. Pretende-se alertar os médicos de família para a importância de realizar um estudo atento, valorizando pequenas variações sustentadas fora dos intervalos da normalidade e fazer uma referência correta e atempada quando necessário.

Palavras-chave: Caso clínico; Trombocitemia essencial; Trombose; Janus kinase 2; Veia porta.

INTRODUÇÃO

A trombocitemia essencial (TE) é uma neoplasia mieloproliferativa crónica caracterizada pela proliferação clonal de células mieloides que origina produção plaquetária excessiva.¹ Trata-se de uma condição pouco comum, tendo uma incidência estimada de 0,38 a 1,7 novos casos por 100.000 habitantes por ano na União Europeia.² A incidência aumenta com a idade e a idade média ao diagnóstico ronda os 60 anos. No entanto, em cerca de 20% dos casos os indivíduos têm menos de 40 anos.¹⁻²

Alguns indivíduos são assintomáticos.¹ Contudo, a TE pode manifestar-se através de sintomas como cefa-

leias, síncope, vertigem, dor torácica, parestesias acrais, livedo reticular, eritromelalgia e distúrbios visuais transitórios.¹ Encontram-se descritos sintomas mais raros e inespecíficos, como fadiga, enfartamento precoce e desconforto abdominal.³ Os eventos hemorrágicos e tromboembólicos são os grandes riscos desta patologia.¹ Na maioria dos casos verifica-se a presença de mutações nos genes JAK2, MPL ou CALR.⁴ Embora não exista nenhum marcador 100% específico, mais de metade dos casos têm a mutação JAK2 V617F presente.⁵⁻⁶ De referir que a presença de uma neoplasia mieloproliferativa com mutação JAK2 V617F aumenta em 27,7 vezes o risco de desenvolver uma trombose da veia porta.⁴

A partilha do presente caso clínico tem como objetivo alertar para uma patologia que, embora rara, pode passar despercebida e causar eventos potencialmente

1. Médico Interno de Medicina Geral e Familiar. USF Arca D'Água. Porto, Portugal.

2. Médico Especialista em Medicina Geral e Familiar. USF Arca D'Água. Porto, Portugal.



graves. A importância de um estudo mais atento, descartando outras causas de trombocitemia, revela-se importante para a prática clínica de um médico de família, bem como a referência atempada.⁷

DESCRIÇÃO DO CASO

Utente do sexo feminino, 43 anos, caucasiana, solteira, habilitada com o 12.º ano de escolaridade, escriturária, natural do Funchal e residente no Porto, pertencendo a uma família unitária.

Antecedentes pessoais de hepatite B crónica diagnosticada em 2013, mantendo seguimento em consulta de Infeciologia. Negava antecedentes cirúrgicos ou outras doenças crónicas. Negava medicação habitual, incluindo método contraceptivo hormonal. Não se encontrava grávida nem mantinha atividade sexual. Negava hábitos tabágicos, alcoólicos ou abuso de substâncias psicotrópicas. O plano nacional de vacinação encontrava-se atualizado.

Recorreu a consulta aberta na unidade de saúde, a 20/agosto/2020, referindo queixas de enfartamento precoce, dispepsia e epigastria com três dias de evolução. Negava alterações gastrointestinais, nomeadamente náuseas, vômitos ou alterações das características habituais das fezes. Ao exame físico apresentava-se com bom estado geral e anictérica. Abdómen sem evidência de circulação colateral, ruídos hidroaéreos presentes e sem alterações, timpânico na zona da fossa ilíaca esquerda, mole, depressível, indolor e sem massas ou organomegalias. No contexto do seguimento hospitalar supracitado, a utente realizava regularmente estudo analítico. Os parâmetros avaliados encontravam-se dentro dos valores de referência, exceto o valor absoluto de plaquetas (Tabela 1). Desde há três anos que a utente apresentava sistematicamente valores a rondar as 500.000 plaquetas por mm³. A utente tinha uma endoscopia digestiva alta realizada no início do mesmo ano com resultado normal. No sentido de estudar esta sintomatologia foi solicitada ecografia abdominal.

Em 15/setembro/2020 é reavaliada na unidade de saúde com o resultado da ecografia abdominal que descrevia o seguinte: “Observa-se trombose parcial da veia porta e praticamente completa do seu ramo esquerdo, que tem calibre já ligeiramente reduzido. É difícil avaliar se este trombo apresenta vascularização no estudo

doppler. O fígado revela morfologia globosa e dimensões ligeiramente aumentadas, medindo 15,6 cm de eixo longitudinal na linha medio-clavicular. Apresenta textura parenquimatosa difusamente heterogénea, em particular no lobo esquerdo. Há vários quistos hepato-biliares dispersos peri e infracentimétricos. Baço de dimensões aumentadas de textura homogénea, medindo 15 cm de eixo longitudinal. Pequeno baço acessório adjacente ao hilo esplénico com 14 mm. Na vesícula biliar visualiza-se um pequeno pólipo parietal com 2 mm, posteriormente a reavaliar. Sem ascite.” A utente refere que, perante alteração da ecografia, optou por recorrer a médico particular, tendo sido medicada com enoxaparina 60 mg 12/12horas. Como tinha consulta agendada para infeciologia para o próprio dia optou-se por delegar a continuação do estudo para a consulta hospitalar.

Posteriormente verificou-se que, na consulta de infeciologia, foi feito um pedido de angiotomografia computadorizada (angio-TC) abdominal superior e estudo pró-trombótico, incluindo pesquisa de mutação do fator V Leiden e de polimorfismo G20210A da protrombina, bem como doseamentos de proteína C e S, anti-trombina, anticoagulante lúpico, anticorpo anticardiolipina, anti-β2-glicoproteína e homocisteína. Foi também realizado pedido de estudo genético com pesquisa de mutação JAK2 V617F. Por fim, a utente foi referenciada internamente para a consulta de hematologia clínica.

Em 06/outubro/2020 a utente foi reavaliada em consulta de infeciologia, em que o angio-TC abdominal superior apresentava o seguinte relatório, confirmando a presença de trombose ao nível do sistema venoso portal: “O fígado apresenta morfologia globosa e dimensões no limite superior da normalidade, com textura heterogénea incluindo múltiplos quistos simples dispersos por ambos os lobos, o maior dos quais à direita no segmento VII, medindo 24 mm. Não há lesões nodulares sólidas ou com captação suspeita do produto de contraste. Observa-se um aumento do calibre do tronco da veia porta que mede 16 mm, vendo-se a este nível um trombo no seu interior. Há também amputação do ramo esquerdo da porta por trombose crónica deste segmento. O ramo direito apresenta calibre conservado com esboço de diminutas imagens hipodensas/defeitos de preenchimento no seu interior,



TABELA 1. Estudo analítico

| | Parâmetro analítico | Valor obtido | Valor de referência |
|--------------------------------|--|--|--|
| Hemograma | Eritrócitos | 4,75 x 10 ⁶ /mm ³ | 3,5 - 5,5 x 10 ⁶ /mm ³ |
| | Hemoglobina | 14,3 g/dL | 12 - 16 g/dL |
| | Hematócrito | 43,3% | 36 - 46% |
| | Volume globular médio | 91,2 fL | 80 - 100 fL |
| | Hemoglobina globular média | 30,1 pg | 25 - 35 pg |
| | Concentração de hemoglobina globular média | 33,0 g/dL | 31 - 36 g/dL |
| | Leucócitos | 7,8 x 10 ³ /mm ³ | 4,5 - 11 x 10 ⁶ /mm ³ |
| | Neutrófilos | 66,8% | 40 - 65% |
| | Eosinófilos | 4,2% | 0 - 5% |
| | Basófilos | 1,3% | 0 - 2% |
| | Linfócitos | 21,7% | 20 - 50% |
| | Monócitos | 6,0% | 0 - 12% |
| | Plaquetas | 573 x 10 ³ /mm ³ * | 150 - 450 x 10 ³ /mm ³ |
| | Índice de anisocitose (RDW) | 12,9% | 11,5 - 15% |
| | Glicose | 70 mg/dL | 70 - 110 mg/dL |
| | Creatinina | 0,61 mg/dL | 0,6 - 1,2 mg/dL |
| | Sódio | 140 mEq/L | 134 - 146 mEq/L |
| | Potássio | 4,7 mEq/L | 3,5 - 5,0 mEq/L |
| | Cloretos | 100 mEq/L | 95 - 105 mEq/L |
| | Gama-glutamil transferase | 17 U/L | 8 - 78 U/L |
| | Aspartato-aminotransferase | 35 U/L | 15 - 40 U/L |
| | Alanina-aminotransferase | 33 U/L | 10 - 40 U/L |
| | Fosfatase alcalina | 62 U/L | 45 - 115 U/L |
| | Bilirrubina total | 0,96 mg/dL | 0,1 - 1,0 mg/dL |
| | Bilirrubina direta | 0,18 mg/dL | 0 - 0,3 mg/dL |
| | Colesterol total | 167 mg/dL | <200 mg/dL |
| | Colesterol HDL | 58 mg/dL | >45 mg/dL |
| | Colesterol LDL | 91 mg/dL | <160 mg/dL |
| Triglicérides | 90 mg/dL | 35 - 160 mg/dL | |
| Hormona estimulante da tiroide | 1.871 mU/L | 0,5 - 5,0 um/L | |

Legenda: *valor anormal.

sobretudo no ramo anterior, indiciando incipiente trombose a este nível. Baço com dimensões aumentadas medindo 13,7 cm maior diâmetro longitudinal com densidade homogênea sem evidência de lesões focais.

Observam-se colaterais porto-sistêmicos incluindo incipientes varizes gástricas. Restante exame dentro dos parâmetros da normalidade". À data da consulta ainda não havia resultados do estudo genético e o restante es-



tudo apresentava-se sem alterações. Perante a confirmação da suspeita de trombose da veia porta e resultados do estudo analítico foi iniciada varfarina 5 mg 1x/dia coadjuvante à enoxaparina 60 mg 12/12 horas e a utente foi orientada para a consulta de imuno-hemoterapia.

Em 09/dezembro/2020 a utente foi avaliada em consulta de hematologia. No estudo genético foi confirmada a existência da mutação V617F no gene JAK2, pelo que foi assumido o diagnóstico de TE. Iniciou tratamento de citorredução com hidroxiureia 500 mg em dias alternados.

Foi mantido o seguimento nas consultas hospitalares durante os meses seguintes, com estudo analítico de controlo com valores de plaquetas ainda acima do valor recomendado (520.000 plaquetas/mm³ em 23/maio/2021).

Em agosto/2021 foi repetido o angio-TC abdominal, que evidenciou nova trombose, com o seguinte resultado: “O fígado tem dimensões preservadas, com contornos ligeiramente lobulados e ligeira hipertrofia do lobo esquerdo. Identificam-se múltiplos quistos simples (...) mas sensivelmente sobreponíveis. (...) Observa-se trombo na veia porta de aspeto alongado e cuja extensão é sobreponível ao exame de confronto. Trombose da veia esplénica com extensa circulação colateral no abdómen superior, destacando-se presença de varizes gástricas. A veia mesentérica superior encontra-se patente. O tronco celíaco e artéria mesentérica superior encontram-se patentes. Os rins têm normal morfologia e dimensões (...). Não se observa líquido livre ou adenomegalias nos planos abdominais abrangidos”.

Dado o diagnóstico de nova trombose sob citorredução com hidroxiureia, em novembro/2021 foi feita mudança para interferão peguilado (IFN-Peg) 45 microgramas 1xsemana via subcutânea. A utente manteve-se com este tratamento até setembro/2022, apesar da baixa tolerância, altura em que voltou a fazer hidroxiureia em dias alternados.

COMENTÁRIO

A trombose venosa é um dos riscos associados à TE. O caso apresentado pelos autores reveste-se de relevância uma vez que a utente em causa apresentava um valor absoluto de plaquetas ligeiramente superior ao li-

mite superior do intervalo de referência. Além disso, apesar de a utente se apresentar sintomática, o sintoma cardinal não era dos mais comumente descritos. As queixas abdominais poderiam facilmente ser associadas a uma causa gastrointestinal. Contudo, a deteção de um valor anormal de plaquetas precipitou a investigação, que levou à deteção da trombose da veia porta, que poderia justificar as queixas abdominais, e posteriormente ao diagnóstico de TE.⁸

Mediante a presença de uma trombocitemia, mesmo que ligeira, revela-se importante o estudo e diagnóstico diferencial com trombofilias adquiridas ou hereditárias e outras neoplasias da linhagem mieloide, de forma a orientar o tratamento.⁹ Um estudo inicial, feito nos cuidados de saúde primários (CSP), passa por um hemograma completo com avaliação do esfregaço de sangue periférico, perfil hepático, função renal, ionograma, LDH, ácido úrico e cinética do ferro.¹⁰ Posto isto, é indispensável a referenciação a consulta hospitalar de hematologia na suspeita de trombofilia hereditária e após despiste de trombofilia adquirida, visto que a confirmação diagnóstica implica meios auxiliares de diagnóstico não existentes ao nível dos CSP (e.g., mielograma e estudo genético).⁹⁻¹⁰ No caso de utentes com hepatite B crónica, a trombose da veia porta pode ser surgir como consequência de um carcinoma hepatocelular, pelo que é imperativa a sua exclusão.¹¹ Nesta utente, essa possibilidade foi excluída tanto pela ecografia como pelo angio-TC abdominal. Não foi encontrada evidência de que a existência desta infeção crónica hepática viral afete o prognóstico da TE.¹²

Note-se que a suspeita da trombocitemia essencial ocorre ao nível dos CSP; no entanto, é importante a referenciação para os cuidados de saúde secundários, não só para a confirmação diagnóstica como também para o tratamento, visto apenas estar disponível ao nível hospitalar.

A anticoagulação é a base do tratamento da trombose da veia porta. O tratamento habitual inicia-se com heparina não fracionada ou, mais comumente, com heparina de baixo peso molecular (tipicamente enoxaparina na dose de 1 mg/kg 12 h/12 h), seguindo-se um período intermédio de sobreposição com varfarina, ficando por fim esta última em monoterapia a longo prazo para um INR entre 2 e 3.⁴ Os anticoagulantes orais diretos têm vindo a ganhar destaque pela facilidade de



administração e ausência de necessidade de monitorização.⁴

O tratamento da TE é orientado mediante a estratificação do risco de cada utente.^{1,10,13} Consideram-se de risco médio-alto utentes em qualquer idade com TE e que apresentam evento tromboembólico documentado.^{1,13} Nestes utentes está preconizado realizar tratamento citorredutor com hidroxiureia, com ajuste de dose para manutenção de contagem de plaquetas entre 100.000 e 400.000/microL e evitando neutropenia e anemia, acompanhado de anticoagulação por seis meses.^{1,9}

A partilha do presente caso clínico pretende alertar os médicos de família para a importância de valorizar a sintomatologia e realizar um estudo atento, valorizando pequenas variações sustentadas fora dos intervalos da normalidade e, na necessidade de aprofundá-lo, fazer uma referência correta e atempada de modo a evitar desfechos graves.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Brière JB. Essential thrombocythemia. *Orphanet J Rare Dis.* 2007;2:3.
2. Moulard O, Mehta J, Fryzek J, Olivares R, Iqbal U, Mesa RA. Epidemiology of myelofibrosis, essential thrombocythemia, and polycythemia vera in the European Union. *Eur J Haematol.* 2014;92(4):289-97.
3. Emanuel RM, Dueck AC, Geyer HL, Kiladjian JJ, Slot S, Zweegman S, et al. Myeloproliferative neoplasm (MPN) symptom assessment form total symptom score: prospective international assessment of an abbreviated symptom burden scoring system among patients with MPNs. *J Clin Oncol.* 2012;30(33):4098-103.
4. Wu M, Schuster M, Tadros M. Update on management of portal vein thrombosis and the role of novel anticoagulants. *J Clin Transl Hepatol.* 2019;7(2):154-64.
5. Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, Thiele J, Borowitz MJ, Le Beau MM, et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood.* 2016;127(20):2391-405.
6. Tefferi A, Lasho TL, Finke CM, Knudson RA, Ketterling R, Hanson CH, et al. CALR vs JAK2 vs MPL-mutated or triple-negative myelofibrosis: clinical, cytogenetic and molecular comparisons. *Leukemia.* 2014;28(7):1472-7.
7. Santhosh-Kumar CR, Yohannan MD, Higgy KE, al-Mashhadani SA. Thrombocytosis in adults: analysis of 777 patients. *J Intern Med.* 1991;229(6):493-5.
8. Primignani M. Portal vein thrombosis, revisited. *Dig Liver Dis.* 2010;42(3):163-70.
9. Tefferi A, Pardanani A. Essential thrombocythemia. *N Engl J Med.* 2019;381(22):2135-44.
10. Bleeker JS, Hogan WJ. Thrombocytosis: diagnostic evaluation, thrombotic risk stratification, and risk-based management strategies. *Thrombosis.* 2011;2011:536062.
11. Quirk M, Kim YH, Saab S, Lee EW. Management of hepatocellular carcinoma with portal vein thrombosis. *World J Gastroenterol.* 2015;21(12):3462-71.
12. Accurso V, Santoro M, Mancuso S, Napolitano M, Carlisi M, Mattana M, et al. The essential thrombocythemia in 2020: what we know and where we still have to dig deep. *Clin Med Insights Blood Disord.* 2020;13:2634853520978210.
13. Barbui T, Vannucchi AM, Buxhofer-Ausch V, De Stefano V, Betti S, Rambaldi A, et al. Practice-relevant revision of IPSET-thrombosis based on 1019 patients with WHO-defined essential thrombocythemia. *Blood Cancer J.* 2015;5(11):e369.

CONTRIBUTO DOS AUTORES

Conceptualização, TCF, PFT, LFS, MB, NMP, FM, GF e MM; metodologia, TCF, PFT, LFS, MB, NMP, FM, GF e MM; investigação, TCF, PFT, LFS, MB, NMP, FM, GF e MM; recursos, TCF, PFT, LFS, MB, NMP, FM, GF e MM; redação do *draft* original, TCF, PFT, LFS, MB, NMP, FM, GF e MM; revisão, edição e validação do texto final, TCF, PFT, LFS, MB, NMP, FM, GF e MM; visualização, TCF, PFT, LFS, MB, NMP, FM, GF e MM; supervisão, TCF, PFT, LFS, MB, NMP, FM, GF e MM; administração do projeto, TCF, PFT, LFS, MB, NMP, FM, GF e MM.

CONFLITO DE INTERESSES

Os autores declaram não possuir quaisquer conflitos de interesse.

ENDEREÇO PARA CORRESPONDÊNCIA

Tiago António Costa Freitas

E-mail: tiagocostafreitas94@gmail.com

<https://orcid.org/0000-0003-0044-6435>

Recebido em 16-11-2022

Aceite para publicação em 07-10-2023



ABSTRACT

INCIPIENT ESSENTIAL THROMBOCYTHEMIA: CASE REPORT

Introduction: Essential thrombocythemia (ET) is an asymptomatic rare condition in most cases. Nonetheless, symptoms like headache, syncope, vertigo, thoracic pain, erythromelalgia, and transient visual disturbances may surge. The major concerns of this pathology are hemorrhagic and thromboembolic events. The aim of sharing this case report is to alert for the existence of this rare pathology that can go unnoticed and cause potentially serious events.

Case description: Female, 43-year-old, Caucasian. Background of chronic B hepatitis, without surgical background nor usual medication, including the contraceptive pill. She appealed to a medical appointment with an early feeling of fullness when eating, dyspepsia, and epigastric pain in the last three days. She denied changes in intestinal habits, feces characteristics, nausea, or vomiting. Physical examination and recent upper endoscopic study were normal. The hospital medical record was examined, verifying that platelet levels were consistently rounding 500,000/uL for the past three years. An abdominal ultrasonography was requested, and it described a partial portal vein and left branch thrombosis. The patient started enoxaparin 60 mg every 12 hours. It was conducted an abdominal angiotomography, prothrombotic, and genetic study, including the JAK2 V617F mutation. The patient started warfarin 5 mg one time daily, initially overlaid with enoxaparin 60 mg 12h/12h. The abdominal angiotomography would confirm the portal vein thrombosis and the JAK2 V617F mutation study was positive. It was assumed the diagnosis of ET and was initiated cytoreductive therapy with hydroxyurea 500 mg on alternated days.

Comment: This case report shows that the excessive platelet count, secondary to ET, even if slightly above the reference value, caused a portal vein thrombosis. We aim to alert family physicians to the importance of doing a careful study, valuing little sustained variations out of the normal intervals, and referring correctly and promptly when necessary.

Keywords: Case report; Essential thrombocythemia; Thrombosis; Janus kinase 2; Portal vein.
