

Trombocitopenia imune refratária e o desafio terapêutico

Refractory immune thrombocytopenia and the therapeutic challenge

Victória Cosentino Ribeiro, Perla Vicari
Hospital do Servidor Público Estadual "Francisco Morato de Oliveira", HSPE-FMO, São Paulo, SP, Brasil
Publicação do Instituto de Assistência Médica ao Servidor Público Estadual (Iamspe)

RESUMO

A trombocitopenia imune é uma afecção benigna que se caracteriza por plaquetopenia isolada. O manejo terapêutico inclui, como drogas de primeira linha, os glicocorticoides e a imunoglobulina. Porém, frente à dependência de corticoterapia, alternativas mostram-se disponíveis, como a mais antiga delas, a esplenectomia. Pacientes não responsivos a este procedimento são caracterizados como portadores de doença refratária. Nesse contexto encontra-se o desafio de buscar drogas, de acordo com os principais "guidelines", que possam atuar neste subgrupo de maneira satisfatória, como os análogos da trombopoetina. O presente relato objetiva apresentar um caso de paciente com diagnóstico de trombocitopenia imune corticodependente e refratário à esplenectomia, o que possibilita uma discussão com relação às possibilidades terapêuticas atuais para prevenção de sangramentos graves e as taxas de remissão associadas.

Descritores: Trombocitopenia; trombocitopenia/diagnóstico; trombocitopenia/tratamento; esplenectomia; glucocorticoides; imunoglobulinas.

ABSTRACT

Immune thrombocytopenia is a benign condition that is characterized by isolated thrombocytopenia. Therapeutic management includes glucocorticoids and immunoglobulin as first-line drugs. However, in view of the dependence on corticotherapy, alternatives are available, as the oldest of which is splenectomy. Patients unresponsive to this procedure are characterized as having refractory disease. In this context, there is the challenge of seeking drugs, according to the main guidelines, which can act in this subgroup in a satisfactory way, such as thrombopoietin analogues. The present report aims to present a case of a patient diagnosed with steroid dependent immune thrombocytopenia and refractory to splenectomy, which allows a discussion regarding the current therapeutic possibilities for preventing severe bleeding in and the associated remission rates.

Keywords: Thrombocytopenia; thrombocytopenia/diagnosis; thrombocytopenia/treatment; splenectomy; glucocorticoids; immunoglobulins.

Correspondência:

Victória Cosentino Ribeiro
E-mail: viccristeibeiro@hotmail.com
Data de submissão: 28/09/2021
Data de aceite: 09/06/2021

Trabalho realizado:

Serviço de Hematologia do Hospital do Servidor Público Estadual "Francisco Morato de Oliveira", HSPE-FMO, São Paulo, SP, Brasil.
Endereço: Rua Pedro de Toledo, 1800, 13º andar - Vila Clementino - CEP: 04039-901, São Paulo, SP, Brasil.

INTRODUÇÃO

A trombocitopenia imune (PTI) é uma doença autoimune caracterizada por trombocitopenia isolada (contagem de plaquetas no sangue periférico $<100 \times 10^9 / L$) na ausência de outras causas ou distúrbios que possam estar associados à trombocitopenia. O diagnóstico de PTI primária permanece um diagnóstico de exclusão, não há qualquer parâmetro clínico ou laboratorial robusto atualmente disponível para estabelecer seu diagnóstico com precisão. Terapias para PTI incluem imunossupressão com corticosteroides, imunoglobulina intravenosa de alta dose (IVIg), anti-DIg, esplenectomia, anticorpo monoclonal anti-CD20, análogos da trombopoetina e outras terapias imunossupressoras que podem ser eficazes no aumento da contagem de plaquetas. No entanto, os benefícios dessas terapias nem sempre são equilibrados por seus riscos potenciais¹⁻².

A PTI refratária designa os casos que não responderam à esplenectomia ou tiveram recidiva depois disso e são suficientemente graves ou apresentam risco de sangramento que exige terapia contínua¹. O presente relato objetiva apresentar um caso de paciente com diagnóstico de PTI corticodependente e refratária à esplenectomia, o que possibilita uma discussão com relação às possibilidades terapêuticas atuais para prevenção de sangramentos graves na PTI e as taxas de remissão associadas.

RELATO DO CASO

Paciente do sexo feminino, 47 anos, diagnosticada com trombocitopenia imune em 2014. Início da investigação no setor de hematologia do Hospital do Servidor Público Estadual "Francisco Morato de Oliveira (HSPE-FMO) de São Paulo, devido a quadro clínico de hipermenorreia, gengivorragia e petéquias, associado a plaquetopenia. Foram

realizados exames adicionais que permitiram a exclusão de possíveis causas secundárias, tais como: pseudoplaquetopenias, infecções virais, colagenoses, hepatopatia e hiperesplenismo. Instituído tratamento com corticoterapia em junho de 2014 e realizadas 3 sessões de rituximabe em julho de 2014, com resposta completa (manutenção de plaquetas acima de $10 \times 10^9 / L$, sem episódios de sangramentos), sem uso de corticoterapia, até 2016. Em junho de 2016 a paciente apresentou quadro de plaquetopenia associada a petéquias em membros inferiores, e foi considerado o diagnóstico de reagudização.

Tendo em vista as constantes agudizações da patologia e a necessidade de manutenção de doses altas de corticoide associadas aos seus efeitos colaterais, a equipe de cirurgia geral do serviço indicou a esplenectomia por via laparoscópica, que foi realizada em julho de 2017. A cirurgia ocorreu sem complicações, com resposta completa. Em novembro de 2017 a paciente apresentou nova recaída, sendo reintroduzida a corticoterapia. Em ultrassom de abdome realizado nesse período, não foi caracterizado baço acessório, apenas estado pós cirúrgico de esplenectomia. Em 2018 ocorreram mais quatro crises de agudização, foi associada azatioprina 100 mg/dia em outubro de 2018 e suspensa em fevereiro de 2019 devido à ausência de resposta. Tendo em vista tal cenário clínico de refratariedade e, na indisponibilidade de análogo da trombopoetina, a equipe de hematologia manteve paciente com baixas doses de corticoide no aguardo da referida medicação.

Em outubro de 2020 a paciente evoluiu com sintomas gripais e sangramento gengival espontâneo e plaquetas de $5.000 / mm^3$, em uso de prednisona 5 mg/dia. Realizada internação hospitalar e verificado diagnóstico de pneumonia viral por COVID-19. Em tomografia de tórax foram evidenciados achados característicos e PCR com vírus detectado. Iniciado, na

internação, dexametasona 20 mg por 3 dias, realizado 50% da dose devido ao contexto de COVID-19, seguido de prednisona 40 mg e alta com orientações para retirada da droga.

Atualmente a paciente segue em acompanhamento ambulatorial, em diminuição gradual de prednisona. Iniciou em novembro

de 2020 análogo da trombopoetina, eltrombopag 50 mg/dia, com resposta completa, plaquetas de $493 \times 10^9/L$ em dezembro de 2020, sem episódios de sangramentos. A figura 1 demonstra a evolução da contagem plaquetária da paciente ao longo dos anos, junto com as terapias realizadas.

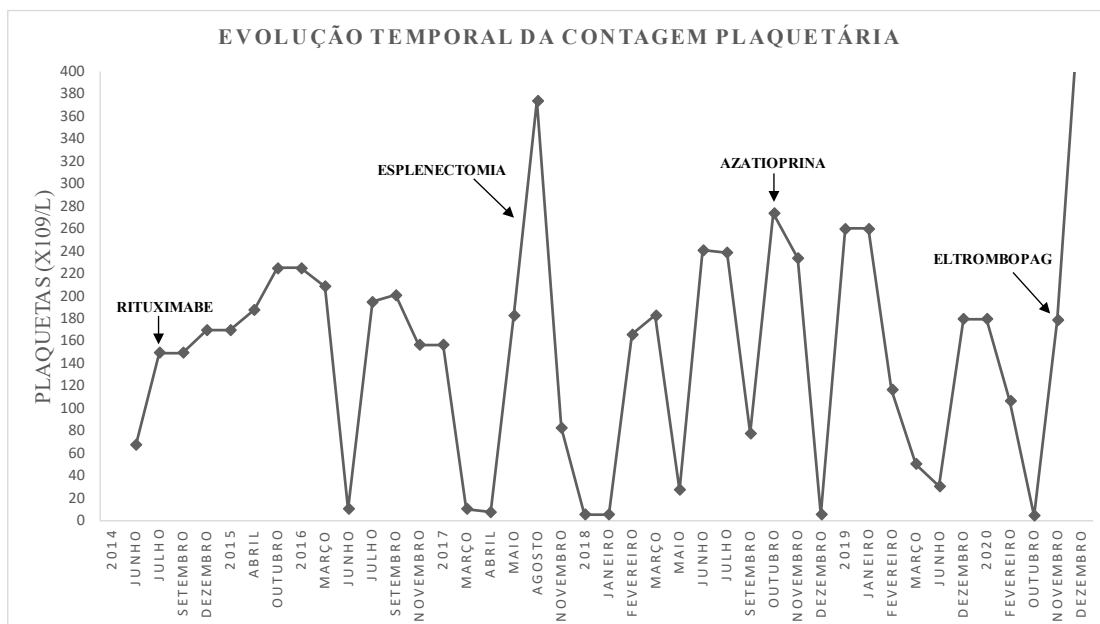


Figura 1 - Evolução temporal da contagem plaquetária. Destacadas as terapêuticas realizadas ao longo do acompanhamento da paciente.

DISCUSSÃO

Pacientes adultos com PTI têm morbidade e mortalidade aumentadas (RR 2,3; IC 95%, 1,8–3,0) em comparação com a população em geral, particularmente aqueles incapazes de manter uma contagem plaquetária adequada para hemostasia (maior que $30 \times 10^9/L$) apesar da terapia. O tratamento da PTI baseia-se no manejo de sangramentos ativos e na prevenção de novos e inclui como opções drogas de primeira e segunda linha (tabela 1). De acordo com o *guideline* da American Society of Hematology (2019), a recomendação para o início do tratamento com corticoterapia justifica-se para pacientes com PTI recém-diagnosticada e contagem de plaquetas inferior a $30 \times 10^9/L$. Frente à refratariedade ou dependência de corticoides (mais de 3 meses de uso) recomenda-se a in-

trodução de outra medida terapêutica, como esplenectomia, análogos da trombopoetina e, como alternativa, o rituximabe. A definição de remissão ou resposta completa é uma contagem de plaquetas após o tratamento maior que $100 \times 10^9/L$ e ausência de sangramento clinicamente relevante. Remissão ou resposta parcial é definida como uma contagem de plaquetas entre 30 e $100 \times 10^9/L$, que é o dobro da contagem basal, e nenhum sangramento clinicamente relevante³⁻⁶.

A paciente do caso relatado iniciou o tratamento com corticosteroide. Optou-se pela associação com rituximabe. A patogênese da PTI permanece obscura, embora a destruição das plaquetas mediada por anticorpos e / ou células T seja processo-chave. Agentes imunossuppressores (por exemplo, dexame-

tasona em dose alta e prednisona em dose baixa, junto com rapamicina ou rituximabe) realizados em pacientes com PTI crônica demonstraram modulação de células T, aumentando o número de Tregs periféricos, restaurando a relação Th1/Th2 e normalizando o Th17, subpopulação consistente com um aumento de IL-10 e TGF- β ⁷.

A transitoriedade da depleção das células B e o baixo perfil de toxicidade representaram a justificativa para seu uso no tratamento de doenças autoimunes, especialmente aquelas em que a atividade das células B foi considerada o principal mecanismo patogênico, como na PTI. Em metanálise que avaliou sua eficácia e segurança no tratamento de paciente com PTI, as taxas de resposta completa (contagem de plaquetas 150×10^9 células / L) e de resposta geral (contagem de plaquetas 50×10^9 células / L) com rituximabe foram de 43,6% (IC 95%, 29,5% a 57,7%) e 62,5% (IC, 52,6% a 72,5%), respectivamente. As respostas duram de 2 a 48 meses ^{6,8-9}.

Pacientes adultos com diagnóstico de PTI resistente ou recorrente podem ser submetidos à esplenectomia aberta ou laparoscópica. Apesar de ser considerado um tratamento padrão, metanálise publicada que incluiu 23 estudos e um total de 1.223 esplenectomias por via laparoscópica, evidenciou uma taxa de falha de curto prazo para esplenectomia laparoscópica de 8,2%. A definição de “curto prazo” variou desde o momento da alta até 24 semanas após a esplenectomia. A taxa de recidiva de longo prazo para esplenectomia laparoscópica foi de 43,6 por 1.000 pacientes-ano. No caso em

questão houve recorrência da plaquetopenia após esplenectomia, em um período inferior a um ano ^{6,10}.

Por fim, após a liberação do análogo da trombopoetina, a paciente iniciou uso do eltrombopag 50 mg/dia em novembro de 2020, com boa resposta clínica. Eltrombopag e romiplostim são agonistas do receptor de trombopoietina aprovados pela Food and Drug Administration (FDA) para pacientes com PTI refratários a outros tratamentos e com doença por mais do que 6 meses (eltrombopag) ou 12 meses (romiplostim). Ambos aumentam a produção de plaquetas após a ligação ao receptor de trombopoietina, c-Mpl, em megacariócitos, estimulando a proliferação de megacariócitos e diferenciação ¹¹⁻¹².

Em um estudo randomizado, duplo-cego, envolvendo pacientes com púrpura trombocitopênica idiopática (PTI) por um período maior do que 6 meses, contagem de plaquetas inferior a 30×10^9 /L de sangue e um ou mais tratamentos por PTI anteriores, foram selecionados 197 pacientes que receberam tratamento padrão associado ao eltrombopag 50-75 mg uma vez ao dia (n = 135) ou placebo (n = 62) por até 6 meses. 106 (79%) pacientes no grupo em uso de eltrombopag responderam ao tratamento pelo menos uma vez durante o estudo, em comparação com 17 (28%) pacientes do grupo placebo. Com relação a pacientes previamente esplenectomizados ou não em uso de eltrombopag foi observado que não havia diferença no efeito do medicamento nestes subgrupos ¹³.

São demonstrados na Tabela 1, os agentes terapêuticos, a ação e os efeitos colaterais para trombocitopenia imune.

O rituximabe é um anticorpo monoclonal anti-CD20. Seu uso em pacientes com PTI que não são responsivos ao tratamento de primeira linha pode levar à resposta completa ou parcial a médio prazo.

Tabela 1 - Agentes terapêuticos, a ação e os efeitos colaterais para trombocitopenia imune (adaptado de Cooper 2019) ¹

Agente	Dose	Início da ação	Duração do Efeito	Efeitos colaterais e cuidados
Glicocorticoides (primeira linha de tratamento)	1-2 mg/kg via oral por 1-2 sem., seguido de redução gradual	1-2 sem	Resposta em 60% a 80% dos pacientes; resposta sustentada após retirada em 30%-50%	Ganho de peso, insônia, mudanças de humor, aspecto cushingóide, intereletância à glicose, osteoporose, aumento do risco de infecções, sintomas gastrointestinais, sintomas neuropsiquiátricos
Dexametasona	20-40 mg via oral por 4 dias a cada 2-4 sem., máximo de 4 ciclos		Resposta em 60%-80% dos pacientes; resposta sustentada após retirada em 30-50%	Ganho de peso, insônia, mudanças de humor, aspecto cushingóide, intereletância à glicose, osteoporose, aumento do risco de infecções, sintomas gastrointestinais, sintomas neuropsiquiátricos
Imunoglobulina (primeira linha de tratamento)	0,4 g/kg IV por até 5 dias ou 1g/kg por 1-2 dias	1-4 dias	Resposta transitória durando de 1-4 sem., em menos de 80% dos pacientes; tratamento pode ser repetido	Dor de cabeça, meningite asséptica, lesão renal
Romiplostim	1-10 µg/kg SC 1x sem.	1-2 sem.	Resposta alcançada e mantida em 40-60% dos pacientes recebendo terapia contínua; resposta mantida após retirada em 10-30% dos pacientes	Dor de cabeça, dor muscular, possível aumento do risco de trombose e mielofibrose
Eltrombopag	25-75 mg via oral por dia	1-2 sem.	Resposta alcançada e mantida em 40-60% dos pacientes recebendo terapia contínua; resposta mantida após retirada em 10-30% dos pacientes	Sintomas gastrointestinais, aumento de transaminases, catarata, possível aumento do risco de trombose e mielofibrose, deve ser tomado 4 horas após e 2 horas antes de alimentos contendo cations (ferro, e cálcio do leite ou outros produtos)
Rituximabe	375 mg/m ² de superfície corpórea IV semanalmente por 4 sem; ou 1g administrado 2 vezes com 2 sem. de intervalo entre as doses. Doses inferiores (100-200mg) semanais por 4 sem. também mostraram ser efetivas	1-8 sem.	Resposta sustentada em 60% dos pacientes por 6 meses e 30% por 2 anos; tratamento pode ser repetido	Efeitos colaterais relacionados à infusão (calafrios, broncoespasmos), neutropenia, hipogamaglobulinemia, doença do sono, aumento do risco de infecções e leucoencefalopatia multifocal progressiva (muito raro). Não deve ser utilizado em pacientes com evidência de infecção ativa por HBV (HBsAg) ou infecção prévia (anti-HBc)

Agente	Dose	Início da ação	Duração do Efeito	Efeitos colaterais e cuidados
Fostamatinib	50-150 mg via oral 2 x ao dia	1-2 sem.	Resposta alcançada e mantida em 18-43% dos pacientes que recebem terapia contínua	Hipertensão, náusea, diarreia, elevação de transaminases
Azatioprina	1-2 mg/kg via oral (máx. 150 mg/dia)	6-12 sem.	Resposta em 30%-60% dos pacientes	Fraqueza, sudorese, neutropenia, elevação de transaminases, aumento do risco de câncer
Micofenolato	500 mg via oral 2 x ao dia por 2 sem., com aumento gradual até 1g 2x ao dia	4-8 sem.	Resposta em 30%-60% dos pacientes	Dor de cabeça, sintomas gastrointestinais, infecções de pele fúngicas, teratogênico, aumento do risco de câncer.
Danazol	400-800 mg/dia via oral	3-6 meses	Resposta em 30%-60% dos pacientes	Hirsutismo, acne, amenorreia, aumento de transaminases, não deve ser utilizado em pacientes com câncer de próstata
Dapsona	75-100 mg/dia via oral	3 sem	Resposta em 30%-60% dos pacientes	Sintomas gastrointestinais, metahemoglobinemia, rash, anemia (em pacientes com deficiência de G6PD)

CONCLUSÃO

A abordagem terapêutica da PTI é um desafio, principalmente em situações refratárias como a do caso clínico apresentado. Parte disso deve-se ao fato dos medicamentos ou a esplenectomia não promoverem a cura. Atualmente há alternativas promissoras, mesmo em casos que não respondem à esplenectomia, como o uso dos análogos da trombopoetina. Sendo assim, cabe à equipe médica buscar alternativas para manter um bom controle plaquetário, prevenindo sangramentos, baseado nos principais "guidelines" disponíveis atualmente. Além disso, é importante ressaltar o acompanhamento regular desses pacientes, evitando a ocorrência de efeitos colaterais medicamentosos, como por exemplo com uso prolongado de corticoides, e para a retirada de drogas que não promoveram resposta clínica satisfatória.

REFERÊNCIAS

1. Rodeghiero F, Stasi R, Gernsheimer T, Michel M, Provan D, Arnold DM, et al. Standardization of terminology, definitions, and outcome criteria in immune thrombocytopenic purpura of adults and children: report from an international working group. *Blood*. 2009;113(11):2386-93.
2. Rodeghiero F. First-line therapies for immune thrombocytopenic purpura: re-evaluating the need to treat. *Eur J Haematol Suppl*. 2008;(69):19-26.
3. Porteilje JE, Westendorp RG, Kluin-Nelemans, HC, Brand A. Morbidity and mortality in adults with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Blood*. 2001;97(9):2549-54.
4. Norgaard M, Jensen AO, Engebjerg MC, Farkas DK, Thomsen RW, Cha S, et al. Long-term clinical outcomes of patients with

- primary chronic immune thrombocytopenia: a Danish population-based cohort study. *Blood*. 2011;117(13):3514-20.
5. Neunert C, Terrell DR, Arnold DM, Buchanan G, Cines DB, Cooper N, et al. American Society of Hematology 2019 guidelines for immune thrombocytopenia. *Blood Adv*. 2019;3(23):3829–66.
6. Ozelo MC, Colella MP, de Paula EV, Nascimento AC, Villaça PR, Bernardo WM. Guideline on immune thrombocytopenia in adults: Associação Brasileira de Hematologia, Hemoterapia e Terapia Celular. Project guidelines: Associação Médica Brasileira – 2018. *Hematol Transfus Cell Ther*. 2018;40(1):50-74.
7. Zufferey A, Kapur R, Semple JW. Pathogenesis and Therapeutic Mechanisms in Immune Thrombocytopenia (ITP). *J Clin Med*. 2017;6(2):16.
8. Lucchini E, Zaja F, Bussel J. Rituximab in the treatment of immune thrombocytopenia: what is the role of this agent in 2019? *Haematologica*. 2019;104(6):1124-35.
9. Arnold DM, Dentali F, Crowthe MA, Meyer RM, Cook RJ, Sigouin C, Kelton JG. Systematic review: efficacy and safety of rituximab for adults with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Ann Intern Med*. 2007;146(1):25-33.
10. Mikhael J, Northridge K, Lindquist K, Kessler C, Deuson R, Danese M. Short-term and long-term failure of laparoscopic splenectomy in adult immune thrombocytopenic purpura patients: a systematic review. *Am J Hematol*. 2009; 84(11):743-8.
11. Cooper N, Ghanima W. Immune thrombocytopenia. *N Engl J Med*. 2019;381(10):945-55.
12. Stasi R, Bosworth J, Rhodes E, Shannon MS, Willis F, Gordon-Smith EC. Thrombopoietic agents. *Blood Rev*. 2010; 24(4–5):179–90.
13. Cheng G, Saleh MN, Marcher C, Vasey S, Mayer B, Aivado M, et al. Eltrombopag for management of chronic immune thrombocytopenia (RAISE): a 6-month, randomised, phase 3 study. *Lancet*. 2011; 377(9763):393-402.