



UNIVERSIDADE FEDERAL DA PARAÍBA
CENTRO DE CIÊNCIAS MÉDICAS

TRABALHO DE CONCLUSÃO DO CURSO

Marílila Izídio Montaña

Orientador:

Luis Fábio Barbosa Botelho

João Pessoa

Novembro de 2016

MARÍLILA IZÍDIO MONTAÑO

PLAQUETOPENIA HEREDITÁRIA EM PACIENTE DO SEXO FEMININO: RELATO DE CASO

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à Coordenação do Curso de Medicina, do Centro de Ciências Médicas da Universidade Federal da Paraíba, como parte dos requisitos à obtenção do grau de Bacharel em Medicina.

Data de Aprovação: ____/____/____

Nota: _____

BANCA EXAMINADORA:

João Pessoa

SUMÁRIO

Pág.

RELATO DE CASO A SER SUBMETIDO À REVISTA BRASILEIRA DE HEMATOLOGIA.

RESUMO	04
ABSTRACT.....	04
INTRODUÇÃO	06
RELATO DE CASO.....	07
DISCUSSÃO.....	08
CONCLUSÃO.....	11
REFERÊNCIAS.....	12

Plaquetopenia hereditária em paciente do sexo feminino: Relato de caso

RESUMO

Introdução: As alterações congênitas das plaquetas representam um grupo raro e heterogêneo que abrangem alterações tanto qualitativas quanto quantitativas. Alterações desse gênero são incomuns e às vezes podem ser erroneamente diagnosticadas como alterações adquiridas, que são muito mais frequentemente encontradas na prática clínica. **Casuística:** No presente trabalho, foi relatado um distúrbio de alteração plaquetária congênita em paciente do sexo feminino que apresentava sintomas como hipermenorragia, anemia e presença de petéquias que apareciam de forma esporádica. Foi inicialmente diagnosticada de forma equivocada como púrpura trombocitopenica idiopática. **Discussão:** O número de causas reconhecidas de trombocitopenias hereditárias tem crescido nos últimos dez anos. Existe um claro avanço com relação às terapias disponíveis que permitem melhorar tanto a sobrevivência como a qualidade de vida das pessoas com estas condições. Portanto, é importante reconhecer quando uma baixa contagem de plaquetas reflete uma doença hereditária, e estabelecer um diagnóstico correto. Levando em conta que a paciente não realizou exame genético de confirmação, mas apresentava exame que constatava macrotrombocitopenia e história positiva em mais de um familiar, acreditou-se que o distúrbio pode estar associado ao gene MYHA9 e com base nisso realizou-se o embasamento teórico. **Conclusão:** Reporta-se um caso de plaquetopenia hereditária diagnosticada após refratariedade com tratamento para púrpura trombocitopênica idiopática, chamando à atenção para importância de se estabelecer um diagnóstico definitivo o quanto antes para melhoria da qualidade de vida do paciente.

Descritores: hipermenorragia, petéquias, MYHA9, macrotrombocitopenia.

Hereditary Plaquetopenia in a Female Patient: Case Report

ABSTRACT

Introduction: Congenital changes in platelets represent a rare and heterogeneous group that encompass both qualitative and quantitative changes. Changes of this genus are uncommon and can sometimes be misdiagnosed as acquired changes, which are much more often found in clinical practice. **Methods:** In the present study, a congenital platelet alteration disorder was reported in a female patient with symptoms such as hypermenorrhagia, anemia and the presence of petechiae that appeared sporadically. It was initially misdiagnosed idiopathic thrombocytopenic purpura. **Discussion:** The number of recognized causes of hereditary thrombocytopenia has increased in the last ten years. There is a clear breakthrough with regard to the therapies available that can improve both the survival and quality of life of people with these conditions. Therefore, it is important to recognize when a low platelet count reflects a hereditary disease, and to establish a correct diagnosis. Taking into account

that the patient did not perform a confirmatory genetic test but presented an examination that confirmed macrothrombocytopenia and a positive history in more than one family member, it was believed that the disorder may be associated with the MYHA9 gene and thinking on this, the theoretical basis. **Conclusion:** A case of hereditary thrombocytopenia diagnosed after refractoriness with treatment for idiopathic thrombocytopenic purpura is reported, calling attention to the importance of establishing a definitive diagnosis as soon as possible to improve the patient's quality of life.

Descriptors: Hypermenorrhagia, petechiae, MYHA9, macrothrombocytopenia.

INTRODUÇÃO

As alterações congênitas das plaquetas representam um grupo heterogêneo e raro que abrangem alterações tanto qualitativas quanto quantitativas. Nas desordens plaquetárias causadas por redução no número de plaquetas ou defeitos na função das plaquetas, o sangramento geralmente ocorre imediatamente após alguma lesão, primariamente na pele, membranas mucosas, nasal, dos tratos gastrointestinal e urinário, e geralmente não envolve articulações e músculos.

Muitas vezes podem ser erroneamente diagnosticadas como alterações adquiridas, que são muito mais frequentemente encontradas na prática clínica. O diagnóstico diferencial entre alterações plaquetárias congênitas ou adquiridas é muitas vezes complexo e requer experiência médica e avaliação da presença de episódios de sangramentos nos antecedentes do paciente ou histórico familiar.

O presente trabalho trata-se de um relato de caso baseado na avaliação retrospectiva do prontuário de uma paciente acompanhada no ambulatório de hematologia no Hospital Universitário Lauro Wanderley (HULW) da Universidade Federal da Paraíba.

RELATO DE CASO

Paciente, 42 anos, feminina, parda, natural e procedente de Capim-PB, foi admitida no serviço de Hematologia do HULW com plaquetopenia de $2.000/\text{mm}^3$ e sangramento cutâneo. Negava, na primeira consulta, história de sangramentos na família ou hemopatias. Tabagista moderada. Referia episódio de hipermenorragia, mas sem sangramentos significativos após o parto. Gest III Par III A0. Fazia uso apenas de anticoncepcional hormonal e sulfato ferroso.

Exame físico com equimoses e petéquias esparsas, sem outras alterações. O restante do hemograma era normal. Foi coletado mielograma que veio sem alterações significativas e lâmina de sangue realizada para descartar malignidades ou Púrpura Trombocitopênica Trombótica (PTT) não evidenciou alterações morfológicas significativas em leucócitos ou plaquetas. Pela suspeita de Púrpura Trombocitopênica Idiopática (PTI), indicada pulsoterapia com metilprednisolona 1g/dia por 3 dias e imunoglobulina Humana 500mg/Kg/dia por 4 dias, tendo a paciente recebido alta com $23.000/\text{mm}^3$ de plaquetas.

Durante seguimento ambulatorial foram realizadas sorologias para hepatite C, HIV e hepatite B que vieram negativas, FAN que foi negativo e tomografias para rastreamento de doenças linfoproliferativas que não evidenciaram alterações significativas. Mantinha sempre níveis de plaquetas oscilando, e oito meses após a alta, reinternou com $12.000/\text{mm}^3$ plaquetas e epistaxe, momento no qual recebeu transfusão de plaquetas por aférese e indicada esplenectomia que resultou na discreta melhora do número de plaquetas para $28.000/\text{mm}^3$.

Após isso, a mesma informou que um filho e uma irmã, recentemente, tinham sido diagnosticados com plaquetas muito baixas. Analisando hemograma da irmã e do filho, ambos tinham plaquetas abaixo de $30.000/\text{mm}^3$ e, no da irmã, era evidente a presença de macroplaquetas, elevando o Volume Plaquetário Médio em 14. Após essa informação, foram realizadas quatro lâminas de sangue periférico da paciente, em dias distintos, e em todos, após observação mais detalhada, havia presença de plaquetas gigantes.

Baseado nesses resultados e na presença de condição semelhante em irmã e filho, a paciente recebeu a hipótese provável de macrotrombocitopenia familiar. Devido à indisponibilidade de exames mais acurados no serviço, não foi possível realizar avaliação mais específica. Os outros dois filhos da paciente têm plaquetometria normal e ela segue em observação, com sangramentos discretos, manejados com medidas locais e antifibrinolíticos.

DISCUSSÃO

O número de causas reconhecidas de trombocitopenias hereditárias tem crescido nos últimos dez anos e existem agora mais de 18 transtornos trombocitopênicos com mutações genéticas reconhecidos. Além disso, os mecanismos patogênicos de muitas formas de trombocitopenia hereditária foram identificados e prognósticos que variam de desfavorável a muito bom, foram definidos. Existe ainda um claro avanço com relação às terapias disponíveis que permitem melhorar tanto a sobrevivência como a qualidade de vida das pessoas com estas condições. Portanto, é importante reconhecer quando uma baixa contagem de plaquetas reflete uma doença hereditária, e estabelecer um diagnóstico correto. Entretanto, isso permanece um desafio porque as evidências documentadas sobre estas doenças são escassas e a disponibilidade dos exames diagnósticos também.

Nurden e Nurden (2007) relatam que em estudo recente de pacientes com macrotrombocitopenia no Centro de Referência em Bordéus foi visto que em uma coorte de 38 pacientes não relacionados, 27 não se enquadram nas categorias de plaquetopenia hereditária sugerindo, assim, outras causas.

É comumente aceito que as formas hereditárias de trombocitopenia devem ser consideradas no diagnóstico diferencial de indivíduos com contagem plaquetária inferior a $150 \times 10^9 / L$, particularmente quando não se pode estabelecer que as contagens plaquetárias anteriores eram normais. A suspeita é ainda mais forte quando existem outros membros da família que são trombocitopênicos. Uma análise clínica exige uma avaliação cuidadosa dos membros da família para distinguir entre pacientes que tenham herdado trombocitopenia e indivíduos com contagem de plaquetas "fisiologicamente baixa".

Assim como ocorreu com a paciente em questão, o reconhecimento clínico de trombocitopenias hereditárias é muitas vezes atrasado e frequentemente são inicialmente diagnosticados como PTI. Tais diagnósticos são bem ilustrados por um estudo que avaliou 58 crianças que tinham sido diagnosticadas com PTI crônica e descobriram que sete delas tinham alguma forma hereditária de trombocitopenia. Em um outro estudo, sete de 46 pacientes consecutivos com uma trombocitopenia hereditária haviam sido previamente esplenectomizados para PTI diagnosticada erroneamente. Assim, esses erros diagnósticos não são raros uma vez que o diagnóstico de PTI ainda é de exclusão e as trombocitopenias hereditárias são comumente ignoradas (BALDUINI et al., 2013).

Aproximadamente metade das trombocitopenias hereditárias caracterizadas são distúrbios sindrômicos (BALDUINI et al., 2013). A história médica e o exame físico são cruciais para a identificação desses transtornos. No entanto, a idade pode influenciar a aparência dos defeitos adicionais. Por exemplo, na doença relacionada a o MYH9 (MYH9-RD), que é a principal suspeita diagnóstica da paciente relatada, a glomerulonefrite, a surdez e as cataratas geralmente não estão presentes no parto, mas se desenvolvem na infância ou na vida adulta.

Os transtornos plaquetários relacionados à cadeia pesada da miosina 9 (MYH9) pertencem ao grupo de macrotrombocitopenias herdadas. O gene MYH9 codifica a miosina não muscular Cadeia pesada IIA (NMMHC-IIA), uma proteína contrátil citoesquelética e é expresso em diferentes tecidos, incluindo além das plaquetas e leucócitos, rins e cóclea. Por isso estudos genéticos sugerem que mutações no MYH9 estão envolvidas na patogênese da macrotrombocitopenia, sangramento, surdez, catarata e nefrite. O transtorno relacionado a esse gene tem sido observado principalmente em mulheres que inicialmente apresentam quadro de menorragia e anemia ferropriva, associada a macroplaquetas e presença de familiares com a plaquetopenia (NEUNERT e JOURNEYCAKE, 2007).

Um algoritmo de diagnóstico para trombocitopenias hereditárias foi apresentado em 2003 pelo Grupo de Estudo de Plaquetas (BALDUINI et al., 2013). Em 2004, a aplicação deste algoritmo a 46 pacientes consecutivos confirmou sua eficácia e desde então tem sido utilizada com sucesso na prática clínica.

A análise de DNA é útil para confirmar um diagnóstico, a partir de testes laboratoriais complexos, que infelizmente estão disponíveis em poucos centros. A identificação do defeito genético específico de cada paciente tem vantagens não só para fins diagnósticos, mas também para fins de aconselhamento genético e diagnóstico pré-natal. No final do diagnóstico quase 50% dos pacientes permanecem não diagnosticados porque não atendem aos critérios de qualquer transtorno conhecido.

Balduine et al., (2013) comentam que o tratamento das trombocitopenias hereditárias tem mudado havendo hoje opções eficazes que melhoram significativamente o prognóstico dos pacientes com as formas mais graves desses distúrbios. No entanto, como o distúrbio hemorrágico é leve na maioria dos casos, as medidas gerais para controlar e limitar o sangramento geralmente são suficientes para garantir uma boa qualidade de vida. Uma das principais considerações para o tratamento de trombocitopenias hereditárias é a prevenção de hemorragias. Cuidados dentários regulares e higiene bucal são importantes para prevenir o sangramento gengival e limitar os procedimentos invasivos. Os contraceptivos orais previnem a menorragia em mulheres com disfunções plaquetárias herdada. Fazer concentrados de plaquetas é altamente eficaz para aumentar a contagem de plaquetas, mas expõe os pacientes aos riscos de doenças infecciosas, reações febris e aloimunização que podem levar a refratariedade às transfusões de plaquetas. Assim, a transfusão de plaquetas deve ser usada somente para hemorragia grave. Além dos antifibrinolíticos já usados no tratamento para trombocitopenias hereditárias foram recentemente adicionados miméticos da trombopoietina (TPO) à lista de fármacos para aumentar o número de plaquetas. Balduine et al., 2013 comentam que em pequeno ensaio clínico, doze pacientes com contagem de plaquetas abaixo de $50 \times 10^9 / L$ devido a MYH9-RD com uso de Eltrombopag por 3 a 6 semanas apresentou boa tolerância e a tendência hemorrágica desapareceu em oito de dez pacientes com sintomas de sangramento espontâneos. Também com poucas exceções, a esplenectomia não é um tratamento

aceito para trombocitopenias congênitas, embora tenha sido realizada em indivíduos diagnosticados erroneamente com PTI.

CONCLUSÃO

No presente trabalho, foi relatado um raro distúrbio de alteração plaquetária congênita com macroplaquetas (possivelmente associada ao gene MYH9) que foi inicialmente diagnosticado de forma equivocada como púrpura trombocitopênica idiopática. Embora o diagnóstico não tenha sido confirmado através de exames genéticos específicos, a refratariedade ao tratamento proposto e toda história clínica observada na paciente, apontam para uma alteração hereditária dominante.

Os resultados observados alertam para importância da avaliação aprofundada do paciente, a fim de se estabelecer o mais rápido possível um tratamento apropriado, melhorando assim a estabilidade e qualidade de vida do paciente principalmente na ausência de recursos diagnósticos adequados e de padrão ouro.

REFERÊNCIAS

ALTHAUS, Karina. M.D. e GREINACHER, Andreas. M.D. *MYH9-Related Platelet Disorders. Reprinted with permission from Thieme Medical Publishers (Semin Thromb Hemost 2009; 35:189-203)*. On line. Disponível na Internet: <<http://www.thieme-connect.com/ejournals/html/sth/doi/10.1055/s-0029-1220327>>.

BALDUINI, Carlo L.; PECCI, Alessandro.; NORIS, Patrizia. *Diagnosis and Management of Inherited Thrombocytopenias. Seminars in Thrombosis and Hemostasis*. On line. 39(2). Germany: Thieme Publishing, February 2013. Disponível na Internet: <https://www.researchgate.net/publication/235442957_Diagnosis_and_Management_of_Inherited_Thrombocytopenias>.

MARTIGNETTI, J. Editorial, comments and views: five (un)easy pieces: the MYH9-related giant platelet syndromes. *Haematologica* 2002; 87:897-902.

NEUNERT, C. E., JOURNEYCAKE, J. M. Congenital platelet disorders. *Hematology/Oncology Clinics of North America* 2007; 21:663-684

NURDEN, Alan T., NURDEN, Paquita. *Inherited thrombocytopenias. Haematologica/The Hematology Journal*. On line. 92:1158-1164. Italy: Ferrata Storti Foundation, September 2007. Disponível na Internet: <<http://www.haematologica.org/content/92/9/1158>>. ISSN 1592-8721.

SASAKI, Dominique B. *Alterações congênitas das plaquetas: revisão da literatura*. On line. Monografia de Especialização em Pediatria. Brasília: Hospital Regional da Asa Sul. 57f. 2010. Disponível na Internet:<http://www.paulomargotto.com.br/documentos/Monografia_altercoes_cong_plaquet.pdf>.