

Polycythemia vera: association between cerebral infarcts and gastric ulcers

Borges T¹, Costa R¹, Neves E², Barbosa I¹

¹Serviço de Medicina Interna, Centro Hospitalar de São João. Porto Portugal

²Faculdade de Medicina da Universidade do Porto

Resumo

Um doente de 63 anos recorreu ao Serviço de Urgência por vômitos e desequilíbrio, apresentando analiticamente uma eritrocitose significativa (hemoglobina de 22 g/dL) e uma provável lesão ocupante de espaço cerebral a nível tomográfico. Esta acabou por não ser confirmada, após admissão na enfermaria, aquando da realização de uma ressonância magnética que permitiu diagnosticar lesões isquémicas em diferentes fases de evolução. Por apresentar microcitose e ferropenia, foi submetido a uma endoscopia digestiva alta que revelou displasia de alto grau e metaplasia intestinal com positividade na pesquisa de *Helicobacter pylori*. Uma eritropoietina sérica quase indetectável, a positividade para JAK2 e uma biópsia demonstrando hiperplasia e mieloproliferação trilinear permitiram assim estabelecer o diagnóstico de policitemia vera (PV), tendo o doente iniciado terapêutica com aspirina e hidroxiureia.

A PV é uma neoplasia mieloproliferativa crónica cujo curso clínico se caracteriza frequentemente por fenómenos trombóticos. O diagnóstico ocorre na sequência de tromboembolias em cerca de 30% dos casos, sendo que os eventos arteriais e cerebrovasculares são mais frequentes. Em contrapartida, a associação com doença ulcerosa péptica não é tão linear mas a positividade para *Helicobacter pylori* e a hemorragia gastrointestinal foram descritas como mais prevalentes em doentes com neoplasias mieloproliferativas. Especificamente nos doentes com PV e como ilustrado neste caso, a presença de ferropenia ou microcitose pode indiciar esta associação, sendo porventura pertinente uma vigilância dos doentes com PV relativamente ao atingimento gastroduodenal.

Palabras clave: policitemia vera. Eritrocitosis. Úlcera péptica. Accidente cerebrovascular.

Keywords: polycythemia vera, erythrocytosis, peptic ulcer disease, cerebrovascular disease

Introdução

A policitemia vera (PV) é uma neoplasia mieloproliferativa causada por mutações oncogénicas que levam à activação da via de transdução de sinal JAK-STAT. (1) Enquadra-se nas neoplasias mieloproliferativas (NMP) crónicas BCR-ABL negativas juntamente com a trombocitemia essencial e a mielofibrose primária de acordo com a classificação de Organização Mundial de Saúde (OMS) de 2008. (2) A incidência anual estimada na Europa é de 0.4 a 2.8 x 10⁵/ano. (2) A idade mediana de apresentação ocorre na sexta década, embora cerca de um terço dos doentes tenha menos de 50 anos de idade.¹ O seu curso clínico caracteriza-se sobretudo pela ocorrência de fenómenos trombóticos, os quais são responsáveis por cerca de 45% das mortes, podendo também evoluir para mielofibrose ou leucemia mieloide aguda.¹ Todavia, existem sintomas como astenia, prurido (tipicamente aquagénico), cefaleias, parestesias, zumbidos, visão turva, artralgias, desconforto abdominal ou hipersudorese que podem ser atribuídos à eritrocitose, por oposição à tríada de cianose crónica, esplenomegalia e policitemia que foi atribuída à PV ainda no século XIX por Vaquez.^{3,4} Existem também associações menos frequentes como a doença ulcerosa péptica que devem ser tidas em conta na PV e podem alertar para o seu diagnóstico.

Caso clínico

Um homem de 63 anos, sem medicação habitual ou antecedentes patológicos de relevo além de tabagismo, perturbação pós-stress

traumático e tremor essencial, foi admitido no Serviço de Urgência por um quadro de vômitos com algumas semanas de evolução, perda ponderal não especificada e desequilíbrio na marcha com quedas de repetição. Negava dor abdominal, alterações do trânsito intestinal, febre, défices neurológicos focais, cefaleias, alterações visuais, da fala e do estado de consciência. Ao exame objectivo, encontrava-se aparentemente desidratado. O exame neurológico revelou-se aparentemente normal, tendo o estudo analítico documentado uma elevação marcada da hemoglobina (22 g/dL), enquanto que a tomografia computadorizada (TC) levantou as hipóteses de lesão ocupante de espaço provavelmente secundária ou de contusão cerebral, a nível temporo-occipital esquerdo. Tendo em conta estes achados, foi proposto internamento no Serviço de Medicina, que o doente recusou, acabando por ter alta contra parecer médico mas retornando ao Serviço de Urgência após três dias por manter a sintomatologia descrita. O estudo analítico realizado à admissão no internamento encontra-se na Tabela 1.

O doente permaneceu assintomático durante os 14 dias de duração total do internamento. O valor de hemoglobina desceu progressivamente até 16.9 g/dL. Pela suspeita de lesão secundária do sistema nervoso central, foi pedida inicialmente uma TC toraco-abdomino-pélvica que não demonstrou alterações relevantes, incluindo esplenomegalia ou trombose da veia porta. Os marcadores víricos (HIV, hepatites B e C) foram negativos para infecção. Por outro lado, tendo em conta a microcitose e ferropenia ilustradas na Tabela 1, foi pedida uma endoscopia digestiva alta, a qual revelou múltiplas ulcerações gástricas (ver Figura 1), levantando as hipóteses de linfoma ou de carcinoma, que todavia não foram confirmadas pelo exame histológico, uma vez que este revelou displasia de alto grau e metaplasia intestinal com positividade na pesquisa de *Helicobacter pylori*, tendo o doente iniciado esquema

Tabela 1. Estudo analítico realizado à admissão.

	Valor obtido	Referência		Valor obtido	Referência
Hemoglobina	19.0 g/dL	13 – 18	Proteína C reactiva	9.6 mg/L	< 3.0
Volume globular	54.2%	43 – 55	Hemoglobina glicada	5.5%	4 – 6
VGM	80.1 fL	87 – 103	Proteínas totais	56.7 g/L	64 – 83
CHCM	35.1 g/dL	28 – 36	Albumina	34.5 g/L	38 – 51
RDW	16.9%	11 – 16	AST	15 U/L	10 – 37
Leucócitos	6.8 x 10 ⁹ /L	4 – 11	ALT	14 U/L	10 – 37
Neutrófilos	75.9%	54 – 70	G-GT	26 U/L	10 – 49
Granulócitos imaturos	0.1%	< 0.5	Fosfatase alcalina	78 U/L	30 – 120
Plaquetas	217 x 10 ⁹ /L	150 – 400	Bilirrubina directa	0.84 mg/dL	< 1.2
Velocidade de sedimentação	2 mm/1 ^h	0 – 20	Desidrogenase láctica	208 U/L	135 – 225
Ureia	43 mg/dL	10 – 50	Eritropoietina	< 1 mUI/mL	5 – 25
Creatinina	0.61 mg/dL	0.67 – 1.17	Ferro	42 ug/dL	53 – 167
Ácido úrico	4.0 mg/dL	3.6 – 8.2	Transferrina	220 mg/dL	200 – 360
Cálcio	4.5 mEq/L	4.05 – 5.2	Ferritina	6 ng/mL	20 – 250
Fósforo	3.2	2.7 – 4.5	Ácido fólico	2.2 ng/mL	2.2 – 17.5
Magnésio	1.51	1.55 – 2.05	Vitamina B12	212 pg/mL	187 – 883
Sódio	136	135 – 147	T4 livre	0.96 ng/dL	0.7 – 1.48
Potássio	4.3	3.5 – 5.1	TSH	2.24 µUI/mL	0.35 – 4.94

VGM – Volum globular médio; CHCM – Concentração de hemoglobina corpuscular média; RDW – Red Cell Distribution Width (coeficiente de variação); AST – Aspartato aminotransferase; ALT – Alanina aminotransferase; G-GT – γ -glutamilttransferase; TSH – hormona estimulante da tiróide

Tabela 2. Critérios da Organização Mundial de Saúde para o diagnóstico de policitemia vera.

Critérios major
Hemoglobina > 18.5 g/dL nos homens, > 16.5 g/dL nas mulheres, ou evidência de aumento do volume eritrocitário
Presença de JAK2(V617F) ou outra mutação funcionalmente semelhante (por exemplo, mutação JAK2 exão 12)
Critérios minor
Biópsia óssea demonstrando hiperplasticidade para a idade com mieloproliferação trilinear
Níveis séricos de eritropoietina abaixo do nível normal de referência
Formação de colónias eritróides endógenas <i>in vitro</i>

O diagnóstico de policitemia vera exige a presença de ambos os critérios major e um critério minor ou do primeiro critério major e dois critérios minor.

Figura 1. Endoscopia digestiva alta revelando ulcerações do corpo (à esquerda) e do antro distal (à direita).

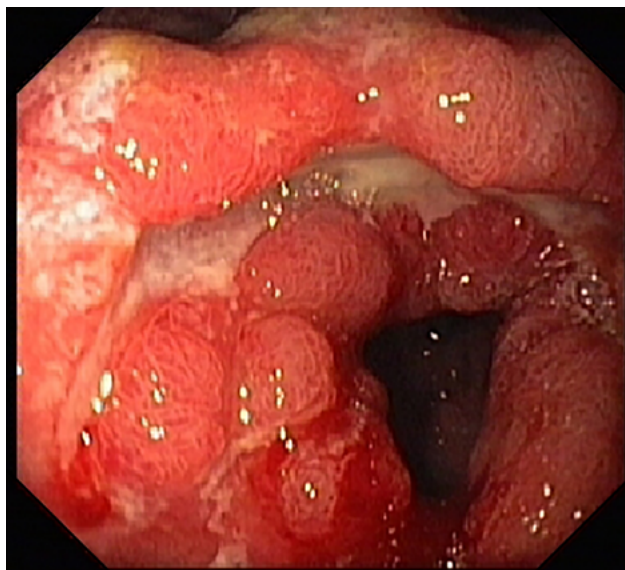
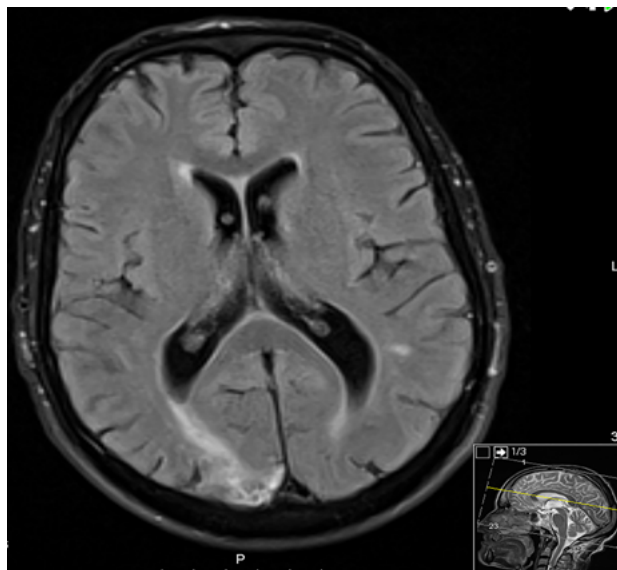


Figura 2. Ressonância magnética demonstrando lesões isquêmicas em diferentes fases de evolução.



de erradicação com pantoprazol, amoxicilina e claritromicina. A ressonância magnética cerebral realizada posteriormente revelou contudo que as alterações tomográficas se tratavam de facto de lesões isquémicas em diferentes fases de evolução (ver Figura 2), pelo que iniciou terapêutica antiagregante com ácido acetil-salicílico. Após obtenção do valor de eritropoietina (< 1 mUI/mL), assumiu-se que a policitemia seria provavelmente primária, pelo que foi pedido doseamento de JAK-2 e avaliação por Hematologia, acabando o doente por ser submetido à realização de biópsia óssea, enquanto que a aspiração medular foi impossível de realizar provavelmente pela hiperviscosidade. A biópsia óssea acabaria por revelar uma medula óssea ligeiramente hiper celular, trilinear, com diminuição discreta da relação mielóide/eritróide, sem alterações maturativas valorizáveis, assim como congestão sinusoidal e hiperplasia da série megacariocítica com elementos dismórficos, enquanto que a rede reticulínica se demonstrou focalmente reforçada e os depósitos de ferro foram inaparentes. Estes achados foram assim compatíveis com a hipótese de NMP crónica, de características compatíveis com a hipótese clínica de PV. O doente foi então referenciado para o Hospital de Dia de Hematologia para iniciar terapêutica com hidroxiureia, salientando-se também a recomendação para abstinência tabágica como medida de correcção dos factores de risco cardiovasculares (FRCV).

Discussão

A abordagem da policitemia assenta na discriminação entre causas primárias (mieloproliferativas) ou secundárias (tabagismo, patologias cardíacas ou pulmonares, tumores hepáticos ou renais), sendo que os níveis de eritropoietina constituem um excelente teste discriminatório.¹ Recomenda-se a obtenção de eritropoietina sérica e JAK2 V617F como exames de primeira linha no estudo da eritrocitose, sendo que as orientações da ESMO (*European Society for Medical Oncology*) e da OMS definem o estudo medular apenas em casos dúbios, tendo em conta que a PV é a única NMP crónica que pode ser diagnosticada dispensando a biópsia

óssea.^{2,3} No presente caso, os níveis quase indetectáveis de eritrocitose possibilitaram a exclusão de causas secundárias. Por outro lado, foram cumpridos os critérios da OMS necessários para o diagnóstico de PV (ver Tabela 2), nomeadamente os dois critérios major e dois critérios minor.

A apresentação clínica da PV ocorre geralmente no contexto de três cenários clínicos distintos: diagnóstico fortuito em doentes assintomáticos (maioria), diagnóstico após evento trombótico (cerca de 30%) e diagnóstico após sintomas específicos da PV (minoria).¹ O presente caso ilustra o diagnóstico de PV após um evento trombótico, especificamente enfartes cerebrais, sendo que não foram clinicamente evidentes fenómenos trombóticos noutros territórios. A trombose arterial constitui cerca de dois terços dos eventos trombóticos nas NMP, sendo a frequência de eventos cerebrovasculares superior à de enfarte miocárdico ou trombozes arteriais periféricas.⁴ Vários processos fisiopatológicos encontram-se associados com fenómenos trombóticos em doentes com NMP, os quais podem afectar plaquetas, leucócitos, eritrócitos (alterações a nível dos fosfolípidos das membranas, agregados, hiperviscosidade sanguínea), células clonais (mutação JAK2 V617F) ou vias de coagulação (redução da proteína S, resistência à proteína C activada, elevação das micropartículas).^{4,5}

A associação entre policitemia e úlcera péptica foi originalmente descrita por Weber e Watson em 1905, apesar da inconsistência dos padrões de secreção gástrica descritos. (6) Mais recentemente, a positividade para *Helicobacter pylori* e a ocorrência de hemorragia gastrointestinal foram descritas como sendo mais prevalentes em doentes com NMP, admitindo-se que na PV existam alterações do fluxo a nível da mucosa gastroduodenal e tropismo para *Helicobacter pylori*.^{7,8} Além da positividade por *Helicobacter pylori*, outros factores podem contribuir para a ocorrência de doença ulcerosa péptica na PV

como a hiperviscosidade, coagulopatia, lesão vascular, isquemia ou aumento da agregação plaquetária.⁹

O tratamento da PV passa por quatro pilares: correcção dos FRCV, terapêutica antiagregante plaquetária, flebotomias e terapêutica citorrredutora.¹ No presente caso, a flebotomia não foi utilizada não só pelo facto da hemoglobina se encontrar provavelmente sobrestimada pelo grau de desidratação do doente e ter descido progressivamente com a fluidoterapia instituída, mas também tendo em conta a ferropenia do doente. Além disso, considera-se que nos doentes com baixo risco de trombose (idade inferior a 60 anos e sem história prévia de trombose), o tratamento passa por flebotomia, correcção dos FRCV e aspirina, enquanto que nos doentes de alto risco (idade \geq 60 anos e/ou história prévia de trombose), o tratamento preferencial para pela citorredução, correcção dos FRCV e aspirina (com ou sem flebotomias).³ Além da abstinência tabágica e do ácido acetilsalicílico (neste caso como profilaxia secundária), o tratamento passou numa segunda fase pela hidroxiureia, cujo benefício na prevenção de tromboses foi demonstrado em ensaios clínicos de doentes com trombocitose essencial.¹ Independentemente da estratificação, o alvo do hematócrito é definido geralmente abaixo de 45%.⁴

Uma vez que a trombose constitui a complicação mais frequente, os doentes com PV são frequentemente estratificados de acordo com este risco considerando dois factores: idade ($<$ ou \geq 60 anos) e história prévia de trombose.¹ Deste modo, podemos considerar que o doente teria um risco alto, aferido pela presença de um dos factores de mau prognóstico, embora o risco seja inferior de acordo com o estudo ECLAP (*European Collaboration on Low-Dose Aspirin*

in Polycythemia Vera), uma vez que o *cut-off* para a idade é superior (65 anos). Por outro lado, o doente não apresentava factores de risco associados com a progressão da doença, nomeadamente esplenomegalia, sintomas relacionados com mielofibrose, anemia e leucopenia ou leucocitose.

Em conclusão, salienta-se que o diagnóstico de PV deve ser considerado quando fenómenos trombóticos ocorrem concomitantemente com eritrocitose ou, por outro lado, na presença de fenómenos trombóticos em diferentes territórios. Em contrapartida, a presença de ferropenia e/ou microcitose num doente com policitemia pode indiciar a presença de doença ulcerosa péptica em associação com PV, justificando-se por isso uma vigilância mais apertada destes doentes relativamente ao atingimento gastroduodenal.

Bibliografia

1. Passamonti F. How I treat polycythemia vera. *Blood*. 2012 Jul; 120: 275-84
2. Vannucchi AM, Barbui T, Cervantes F, et al. Philadelphia chromosome-negative chronic myeloproliferative neoplasms: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2015 Sep; 26: v85-v99
3. Vannucchi AM. How I treat polycythemia vera. *Blood* 2014 Nov; 124: 3212-20
4. Artoni A, Bucciarelli P, Martinelli I. Cerebral thrombosis and myeloproliferative neoplasms. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2014 Nov; 14: 496
5. Kroll MH, Michaelis LC, Verstovsek S. Mechanisms of thrombogenesis in polycythemia vera. *Blood Rev*. 2015 Jul; 29: 215-21
6. Beal DD, Johnson AN, Oberhelman HA, Pederson AT, Coldiron JS. Effect of polycythemia on gastric secretion. *Digest Dis Sci*. 1960 Dec; 5: 1030-8
7. Karaoglu AO, Kadikoylu G, Yukselen V, Yasa MH, Bolaman Z. Gastrointestinal lesions and *Helicobacter pylori* in patients with myeloproliferative disorders. *Saudi Med J*. 2004 Dec; 25: 1913-6
8. Torgano G, Mandelli C, Massaro P, et al. Gastrointestinal lesions in polycythemia vera: frequency and role of *Helicobacter pylori*. *Br J Haematol*. 2002 Apr; 117: 198-202
9. Tarafder BK, Khan MAI, Poddar MK, Rahman E, Amiruzzaman, Miah T. Polycythemia vera with abdominal pain – an unusual association. *J Medicine*. 2012; 13: 252-5