

# Papel de megadoses de dexametasona na trombocitopenia auto-imune refractária

The role of high-dose dexamethasone in auto-immune refractory thrombocytopaenia

Luís Pinheiro\*, João Ribeiro\*\*, Luísa Rebocho\*\*, Margarida Lucas\*\*\*, Rui Victorino<sup>§</sup>

## Resumo

*A abordagem terapêutica da púrpura trombocitopénica auto-imune (PTI) crónica refractária à corticoterapia e esplenectomia é controversa, incluindo o recurso à imunossupressão, e tem recebido atenção na literatura internacional.*

*Descreve-se o caso de uma mulher de 36 anos, com o diagnóstico de PTI há 9 anos, refractária à corticoterapia e à esplenectomia, bem como à imunossupressão com azatioprina durante dois anos. Optou-se por terapêutica com imunoglobulina intravenosa (IGIV) nos episódios de púrpura com plaquetas inferiores a  $10 \times 10^9/L$ , verificando-se boa resposta embora transitória, o que implicou um número crescente de internamentos hospitalares (18 internamentos em dois anos). Dada a ausência de resposta, mantida às opções terapêuticas de 1ª e 2ª linha e à transitoriedade da resposta à IGIV, recorreu-se a um esquema terapêutico de 3ª linha proposto na literatura com seis pulsos de megadoses de dexametasona por via oral (40 mg/dia, durante quatro dias), com intervalos de 28 dias. Após a conclusão da terapêutica e com dois anos de follow-up, as contagens pla-*

*quetares mantêm-se persistentemente acima de  $100 \times 10^9/L$ , sem evidência de discrasia hemorrágica.*

*O presente caso apoia a evidência recente para o recurso a megadoses orais de dexametasona como alternativa terapêutica de fácil administração na PTI refractária, com eficácia a longo prazo.*

**Palavras chave:** Trombocitopenia auto-imune refractária, Púrpura trombocitopénica imune, Pulsos de dexametasona

## Abstract

*The therapeutic approach to Autoimmune Thrombocytopaenic Purpura (ITP) refractory to corticosteroids and splenectomy is controversial. Several second line therapies, including immunosuppression, have received attention in the international literature.*

*We describe a case of a 36-year-old woman with a 9-year history of ITP, refractory to corticosteroids and splenectomy, as well as to immunosuppression with azathioprine for 2 years. Intravenous immunoglobulin (IVIg) was used during the episodes of thrombocytopaenia with platelet levels below  $10 \times 10^9/L$ , with a good, yet transient response and an increasing number of hospital admissions (18 during 2 years). In view of the absence of a sustained response to the 1<sup>st</sup> and 2<sup>nd</sup> line therapeutic options and the transient response to IVIg, a 3<sup>rd</sup> line regimen, described in the literature, of pulsed high doses of oral dexamethasone (40 mg/day for 4 days), with a 28 day interval, for 6 months, was started. After the last course and with a follow-up of 2 years, the platelet counts have remained persistently above  $100 \times 10^9/L$ , without evidence of haemorrhage.*

*This particular case provides additional evidence favouring the use of oral mega-doses of dexamethasone as an effective and simple therapeutic option for refractory ITP, with favourable effects extended beyond the period of therapy.*

**Key words:** Refractory autoimmune thrombocytopaenia, Immune thrombocytopaenic purpura, Dexamethasone pulses

\*Médico do Internato Complementar de Medicina Interna, Assistente Convidado da Faculdade de Medicina de Lisboa (F.M.L.)

\*\*Assistente Hospitalar de Medicina Interna.

\*\*\*Chefe de Serviço de Medicina Interna, Assistente Convidada da F. M. L.

§Chefe de Serviço de Medicina Interna, Professor Catedrático da F. M. L.

Serviço de Medicina 2-C, Hospital de Santa Maria, Lisboa

Recebido para publicação a 25.07.02

## Introdução

A púrpura trombocitopenica autoimune (PTI) crónica é a causa mais frequente de trombocitopenia no adulto, corres-

pondendo a cerca de 40% dos casos de trombocitopenia que motivam hospitalização.<sup>1</sup>

Na PTI, a corticoterapia é a opção terapêutica de primeira linha (por exemplo: prednisona 1 mg/kg/dia, com redução progressiva ao longo de várias semanas), havendo fundamentação para o recurso à imunoglobulina endovenosa (IGIV) nos casos de trombocitopenia grave com discrasia hemorrágica *major* ou como complemento da corticoterapia no sentido de obter uma resposta mais precoce<sup>1,2,3</sup>. As situações em que a resposta à corticoterapia é incompleta têm indicação para esplenectomia.<sup>1,2,3</sup> Em cerca de 70% dos casos as opções de 1ª. linha permitem atingir remissão completa<sup>1,2</sup>.

Nas situações refractárias à corticoterapia/esplenectomia, a abordagem terapêutica é complexa e controversa, envolvendo opções diversas que incluem vários imunossuppressores e imunomoduladores, não havendo orientações fundamentadas por ensaios controlados.<sup>1,2,3</sup>

Apresenta-se um caso ilustrativo de remissão de PTI crónica refractária recorrendo a uma das opções terapêuticas de terceira linha possíveis – megadoses de dexametasona – que tem recebido atenção na literatura internacional.

### Caso clínico

Doente de 36 anos, sexo feminino, inicia em 1992 quadro de discrasia hemorrágica traduzida por petéquias e equimoses espontâneas, epistaxis, gengivorragias e menorragias, sem outras manifestações e restante exame objectivo sem alterações. A avaliação laboratorial inicial mostrava trombocitopenia  $3 \times 10^9/l$  sem outras alterações relevantes.

Da avaliação complementar efectuada destacava-se a pesquisa de anticorpos antiplaquetários positiva; mielograma com aumento da série megacariocítica sem envolvimento das outras séries; doseamento das imunoglobulinas sem alterações significativas; RA *test*, Waller-Rose, anticorpos antinucleares e anti-DNAs negativos, assim como as serologias para vírus da hepatite, citomegalovírus, Epstein-Barr, rubéola, toxoplasmose e HIV 1 e 2. O estudo do complemento com doseamento das fracções C3 e C4 e índice de actividade CH100, situou-se dentro dos limites de referência. A radiografia de tórax e a ecografia abdominal não revelaram alterações.

Excluídas causas iatrogénicas para o quadro, sem evidência clínica ou laboratorial de doença sistémica, com mielograma revelando aumento da série megacariocítica e identificação de anticorpos antiplaquetários, foi colocado o diagnóstico de púrpura trombocitopénica auto-imune, pelo que se iniciou terapêutica com prednisona (1mg/kg/dia).

Verificou-se melhoria do quadro de discrasia hemorrágica, mas com contagens plaquetares abaixo de  $20 \times 10^9/l$ , mesmo após aumento da dose de prednisona para 2mg/kg/dia. Face à ausência de resposta à corticoterapia, foi instituída terapêutica com imunoglobulina intravenosa (IGIV) na dose de 400 mg/kg/dia, durante 5 dias, verificando-se subida transitória da contagem plaquetar para valores superiores a  $100 \times 10^9/l$ , condicionando necessidade de posteriores administrações de IGIV.

Perante a refractariedade à terapêutica com prednisona, e após demonstração cintigráfica de destruição exclusivamen-

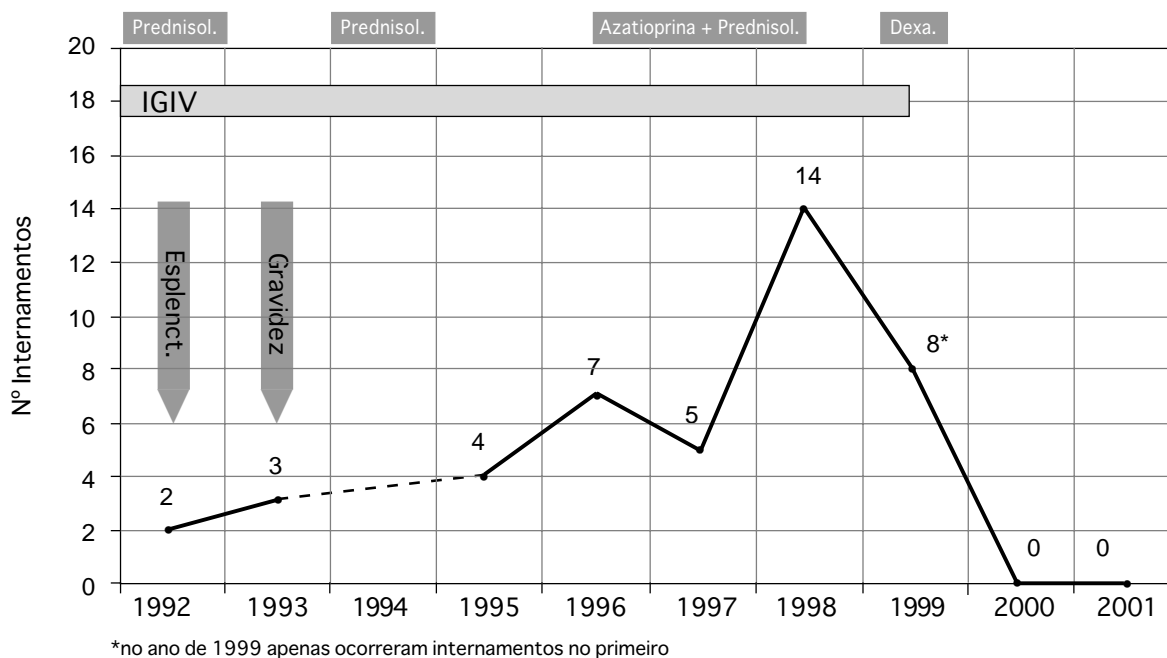


Fig. 1 – Trombocitopenia auto-imune refractária – um caso: número de internamentos e terapêuticas instituídas

te no baço, a doente foi submetida a esplenectomia. O exame anatomo-patológico macroscópico e microscópico do baço revelou os aspectos habitualmente encontrados no contexto de púrpura trombocitopénica crónica. Durante nove meses e sem qualquer terapêutica, a doente permaneceu assintomática e sem trombocitopenia, após o que se verificaram episódios de discrasia hemorrágica (petéquias e gengivorragias) com trombocitopenia grave ( $<10 \times 10^9/l$ ), coincidentes com quadros de infecção respiratória alta e em que se registou boa resposta à terapêutica com prednisona (1mg/kg/dia).

Em Outubro de 1993, coincidindo com o diagnóstico de gravidez, constatou-se trombocitopenia grave ( $20 \times 10^9/l$ ). Perante a ausência de resposta à terapêutica com prednisona, instituiu-se IGIV, registando-se boas respostas, embora transitórias. A gravidez evoluiu favoravelmente até à 33ª semana, altura em que foi detectado feto morto *in utero*, cujo exame anatomo-patológico revelou extensas hemorragias em ambas as supra-renais e, fígado e hemorragia na foice do cérebro. Nos sete meses após o parto a doente permaneceu assintomática e com contagens plaquetares acima de  $250 \times 10^9/l$ .

Nos anos de 1995 e 1996 registou-se um total de 11 internamentos por petéquias, equimoses espontâneas, bolhas hemorrágicas na cavidade bucal e trombocitopenia grave ( $10-15 \times 10^9/l$ ), com boa resposta à IGIV.

Perante a não remissão do quadro, condicionando internamentos frequentes e risco hemorrágico, sem resposta à corticoterapia clássica e resposta não mantida à IGIV, iniciou terapêutica com azatioprina (inicialmente na dose de 100mg/dia, com subida subsequente para 150mg/dia), que manteve durante dois anos.

Durante o ano de 1997, sob terapêutica com azatioprina e corticóides, verificaram-se cinco internamentos por trombo-

citopenia grave, mantendo-se a resposta transitória à IGIV. A cintigrafia com marcação das plaquetas revelou destruição exclusivamente hepática, sem evidência de baços acessórios.

A transitoriedade da resposta à IGIV acentuou-se no ano de 1998, condicionando internamentos com intervalos de três semanas, num total de 14 (Fig. 1), motivados sempre por trombocitopenia grave ( $<10 \times 10^9/l$ ), sem no entanto haver evidência de discrasia hemorrágica major.

Dada a ausência de resposta mantida às opções terapêuticas de 1ª. e 2ª. linha e transitoriedade da resposta à IGIV, após revisão da literatura internacional referente à abordagem da PTI crónica refractária<sup>7-9</sup>, optou-se, em Abril de 1999, por terapêutica com megadoses de dexametasona, (40mg/dia, *per os* durante 4 dias), em intervalos de 28 dias, durante seis meses. Após o terceiro ciclo de terapêutica, assistiu-se a subida na contagem plaquetar para valores acima de  $50 \times 10^9/l$ , sendo superior a  $100 \times 10^9/l$  no final da terapêutica, em Setembro de 1999.

Durante os seis meses de terapêutica com “megadoses” de dexametasona não se verificaram quaisquer efeitos secundários, nomeadamente aumento de peso, hiperglicemia, insónias, quadros infecciosos ou outros.

Com dois anos de *follow-up*, manteve-se a remissão do quadro, encontrando-se a doente assintomática, sem qualquer limitação funcional, sem evidência de discrasia hemorrágica e com contagens plaquetares persistentemente acima de  $100 \times 10^9/l$  (Fig. 2).

## Discussão

O presente caso ilustra a eficácia da terapêutica com megadoses de dexametasona na PTI crónica refractária às opções de primeira e segunda linhas.

A abordagem destas situações é complexa e controversa,

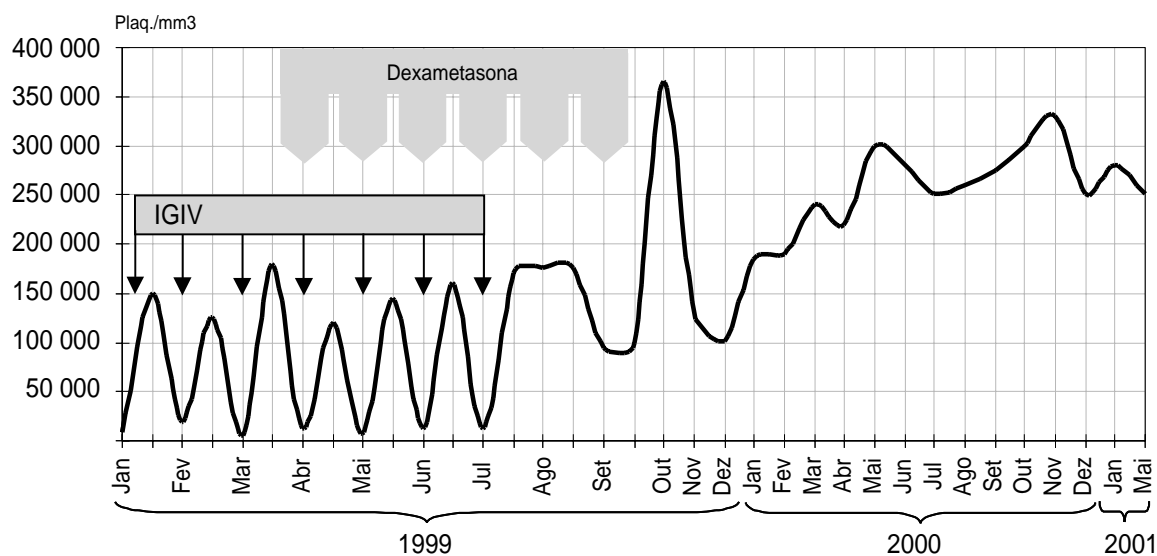


Fig. 2 – Trombocitopenia auto-imune refractária – um caso: evolução da contagem plaquetar após terapêutica com megadoses de dexametasona

caracterizando-se pela ausência de orientações claras, fundamentadas por ensaios randomizados com grandes séries<sup>1,2,3</sup>, havendo apenas relatos de experiências individuais ou de séries com reduzido número de doentes, que não possibilitam o estabelecimento de terapêuticas protocoladas de terceira linha por parte dos painéis internacionais<sup>3</sup>. Neste sentido, a opção terapêutica é, em larga medida, empírica, resultante da avaliação que cada clínico faz dos casos individuais relatados na literatura, tendo em conta a eficácia, a segurança, o custo e a comodidade dos regimes descritos (*Quadro 1*)<sup>1</sup>.

A dexametasona é um fármaco com perfil de eficácia e de segurança bem documentado, com vasta experiência internacional noutros contextos clínicos, e, ao contrário de várias das opções referidas (*Quadro 1*), a administração por via oral é naturalmente conveniente.

No presente caso, a opção pela dexametasona (40mg/dia *per os* durante 4 dias, repetida de 28/28 dias, num total de 6 ciclos) baseou-se na descrição de boas respostas em casos isolados ou pequenas séries<sup>4-6</sup> (*Quadro 2*). Andersen J<sup>4</sup> descreve a remissão de PTI crónica refractária em 10 doentes consecutivos, recorrendo a megadoses de dexametasona, sem evidência de efeitos adversos graves, enquanto Bulvik *et al*<sup>5</sup> relata resposta completa a esquema terapêutico semelhante em cinco de 12 doentes não esplenectomizados. Arruda *et al*<sup>6</sup> descrevem resposta parcial com contagens plaquetares acima de  $50 \times 10^9/l$ , em oito de 18 doentes, com recurso a “pulsos” de dexametasona. Noutras séries, são

**Quadro I – Opções terapêuticas na PTI crónica refractária reportadas na literatura internacional com base em casos isolados ou pequenas séries.**

Dexametasona
Vincristina
Danazol
Colchicina
Dapsona
Coluna de imunoabsorção da proteína estafilocócica A
Ciclofosfamida
Azatioprina
Quimioterapia combinada
Interferão -2b
Ciclosporina

descritos insucessos terapêuticos (*Quadro 2*), como na série de nove doentes de Warner *et al*<sup>7</sup>, em que não houve resposta mantida e, em cinco doentes, o regime não foi tolerado, contrastando com a descrição de Caulier *et al*<sup>8</sup> onde, em apenas dois de 10 doentes se verificaram efeitos adver-

**Quadro II – Resultados com a utilização de megadoses de dexametasona na PTI crónica refractária**

Autores	Ano	Características dos doentes	Resposta obtida
Dubbeld, P et al	1991	19 doentes com PTI crónica refractária à corticoterapia	Resposta completa, em 3 doentes com remissão da doença
Andersen, JC	1994	10 doentes com PTI refractária a, pelo menos, 2 esquemas terapêuticos	Em todos os doentes contagens plaquetares $\geq 100.000$ com <i>follow-up</i> de pelo menos 6 meses
Caulier, MT et al	1995	10 doentes com PTI crónica refractária a uma média de 5 esquemas terapêuticos	Com resposta em 5 doentes (duplicação da contagem plaquetar ou valores $\geq 20.000$ ), mas transitórias
Bulvik, S et al	1996	12 doentes com PTI crónica refractária à corticoterapia e esplenectomia	Resposta completa em 5 doentes com duração $\geq 6$ meses
Arruda VR	1996	18 doentes com PTI crónica refractária	Contagem plaquetar $\geq 50.000$ em 8 doentes, mantida por período $\geq 7$ meses em apenas 3 doentes
Warner M	1997	9 doentes com PTI crónica refractária à corticoterapia e esplenectomia	Sem resposta mantida em nenhum dos doentes

sos graves. Dubbeld *et al*<sup>9</sup> descrevem o recurso a dexametasona intravenosa em doses de 200mg/dia, durante três dias, em situações refractárias à terapêutica clássica com prednisona, obtendo resposta completa em apenas quatro de 19 doentes, sem evidência de efeitos adversos. O recurso a megadoses de dexametasona na PTI refractária recebeu ainda atenção enquanto terapêutica na preparação para esplenectomia<sup>10</sup> ou como opção a considerar na gravidez<sup>11</sup>. A constatação de resultados contraditórios nas várias séries levanta diversas questões, nomeadamente a hipótese de existência de um subgrupo de *responders*, cuja identificação e caracterização permitiria estabelecer eventuais factores preditivos de sucesso terapêutico<sup>7</sup>. No caso em análise, a escolha da dexametasona em doses altas por via oral (40 mg/dia) em pulsos de quatro dias, repetidos mensalmente, num total de seis, revelou-se uma opção válida e eficaz, caracterizando-se pela sua comodidade e realização em regime de ambulatório, não se tendo identificado efeitos adversos.

Em conclusão, o presente caso apoia a evidência recente para o recurso a dexametasona como alternativa terapêutica eficaz e segura na PTI refractária, com efeitos favoráveis que se estendem para além do período de terapêutica.

## Bibliografia

1. Mc Millan R and Imbach P. Immune Thrombocytopenic Purpura Chapter 30. In: Loscalzo J; Schafer AI eds. Thrombosis and Hemorrhage. Baltimore: Williams & Wilkins. 1998:643-664.
2. McMillan R. Therapy for Adults with Refractory Chronic Immune Thrombocytopenic Purpura. *Ann Int Med* 1997; 126:307-314.
3. George JN, Woolf SH, Raskob GE et al. Idiopathic thrombocytopenic purpura: a practice guideline developed by explicit methods for the American Society of Hematology. *Blood* 1996; 88:3-40.
4. Andersen JC. Response of resistant idiopathic thrombocytopenic purpura to pulsed high-dose dexamethasone therapy. *N Engl J Med* 1994; 330:1560-1564.
5. Bulvik S, Ben-Tal O, Shimoni Z, Eldor A. Pulsed high-dose dexamethasone in resistant immune thrombocytopenic purpura. *Harefuah* 1996; 131(71):18-20.
6. Arruda VR, Annichino-Bizzacchi JM. High-dose dexamethasone therapy in chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *Ann Hematol* 1996; 73:175-177.
7. Warner M, Wasi P, Couban S, Hayward C, Warkentin T, Kelton JG. Failure of pulse high-dose dexamethasone in chronic idiopathic immune thrombocytopenia. *Am J Hematol* 1997; 54:267-270.
8. Caulier MT, Rose C, Roussel MT, Huart C, Bauters F, Fenaux P. Pulsed high-dose dexamethasone in refractory chronic idiopathic thrombocytopenic purpura: a report of ten cases. *Br J Haematol* 1995; 91:447-449.
9. Dubbeld P, van der Heul C, Hillen HF. Effect of high-dose dexamethasone in prednisone-resistant autoimmune thrombocytopenic purpura (ITP). *Neth J Med* 1991; 39:6-10.
10. Bulvik S, Winder A, Ben-Tal O, Szold A, Eldor A. High-dose dexamethasone for splenectomy in patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Haemostasis* 1998; 28:256-259.
11. Byrne JD, Incerpi MH, Goodwin TM. Idiopathic thrombocytopenic purpura in pregnancy treated with pulsed high-dose oral dexamethasone. *Am J Obstet Gynecol* 1997; 177:468-469.

