

PRURIDO AQUAGÉNICO – PRURIDO POLICITÉMICO: A PROPÓSITO DE UM CASO CLÍNICO

AQUAGENIC PRURITUS – POLYCYTHEMIC PRURITUS: ABOUT A CLINICAL CASE

Autores:

José António Moreira¹, Ana Sara Silva¹, Ana Filipa Pimentel²

RESUMO

Introdução: A policitemia vera (PV) é uma neoplasia mieloproliferativa crónica caracterizada por proliferação clonal de células mielóides com maturidade morfológica e eficiência hematopoiética variáveis. Diagnosticada, sobretudo, incidentalmente pela elevação de hemoglobina/hematócrito em hemogramas solicitados por outros motivos, a PV pode apresentar-se, de forma inespecífica, por cefaleias, tonturas, distúrbios visuais, prurido, saciedade precoce, ou através de complicações, hemorrágicas ou trombóticas, as últimas em territórios pouco usuais e sem aparentes fatores de risco.

Descrição do caso: Utente de 46 anos, sexo feminino, enfermeira, sem antecedentes de relevo, para além de síndrome de *Raynaud*, que em consulta de planeamento familiar, referiu queixas de cansaço e cefaleias de tensão com um mês evolução, que associava à alteração do horário laboral. Sem alterações ponderais recentes, alterações visuais, perdas hemáticas visíveis, sem défices de força muscular ou parestesias. Objetivada contratura ao nível da musculatura cervical e sem alterações no exame neurológico sumário. Orientada com medicação analgésica e mio-relaxante. Observada quatro semanas depois por manutenção das queixas, associadas nesta altura a prurido na região torácica e nos braços bilateralmente, com agravamento após o banho, sem alterações dermatológicas aparentes. Ao exame físico com baço palpável, de novo. Orientada com anti-histamínico e indicação para realização de hemograma e ecografia abdominal que evidenciaram hemoglobina de 18,7 g/dL, hematócrito de 56,5%, *red-cell distribution width* (RDW) 18,8% e a presença de um “baço globoso, ligeiramente hipertrofiado com cerca de 13 cm”. Orientada para consulta de Medicina Interna/Hematologia para prossecução do estudo.

Comentário: Pela sua apresentação clínica inespecífica, o médico de família deverá estar sensibilizado para as diferentes manifestações da PV, uma vez que um diagnóstico precoce condiciona melhoria da sobrevida. Os objetivos do tratamento baseiam-se na redução do risco trombótico, melhoria da carga sintomática e minimização da evolução para mielofibrose ou transformação leucémica.

Palavras-chave: policitemia vera; prurido

ABSTRACT

Introduction: *Polycythemia vera (PV) is a chronic myeloproliferative neoplasm characterized by clonal proliferation of myeloid cells with variable morphologic maturity and hematopoietic efficiency. Diagnosed, mainly, incidentally through an elevated hemoglobin/hematocrit on complete blood counts obtained for other reasons, PV can present by unspecified symptoms, such as headache, dizziness, visual disturbances, pruritus, early satiety, or by its hemorrhagic or thrombotic complications, with the latter occurring in unusual territories and without known risk factors.*

Case description: *46 years old, female, nurse, without relevant medical history besides Raynaud's syndrome presents with a history of fatigue and tension headache lasting one month, which she associated with recent labor schedule change. She reported no weight loss, visual disturbances, hematic losses, no muscular weakness, or paresthesia. Her physical examination revealed a cervical muscular contracture with no findings on neurologic examination. An analgesic and myorelaxant medication was prescribed. Observed four weeks later, with maintenance of her symptoms, associated with pruritus on the upper chest and arms, with worsening after showering and no visible skin changes. Her physical examination did not reveal new findings, except a palpable spleen. She received an anti-histaminic prescription and instructions to perform a complete blood count and abdominal ultrasound, which revealed: hemoglobin and hematocrit levels of 18,7 g/dL and 56,5%, respectively, and a red-cell distribution width (RDW) of 18,8% and the presence of a bulky spleen, slightly hypertrophied with approximately 13 centimeters. A Hematology/Internal Medicine appointment was schedule to prosecute diagnostic work-up.*

Discussion: *Due to its variable clinical presentation, family doctors must be aware of the different PV's manifestations since an early diagnosis usually reflects on prolonged survival. Treatment goals are to reduce thrombotic risk, ameliorate symptomatic burden and minimize the risk of hematologic transformation.*

Keywords: *polycythemia vera; pruritus*

1. Médico(a) Interno(a) de Formação Específica em Medicina Geral e Familiar, USF Manuel Rocha Peixoto, ACeS Cávado I – Braga

2. Assistente em Medicina Geral e Familiar, USF Manuel Rocha Peixoto, ACeS Cávado I – Braga

INTRODUÇÃO

A policitemia vera (PV) é uma neoplasia mieloproliferativa crônica caracterizada por proliferação clonal de células mielóides com maturidade morfológica e eficiência hematopoiética variáveis.¹ Traduz-se, tipicamente, por uma elevação na massa eritrocitária, embora este achado seja insuficiente para firmar o seu diagnóstico, uma vez que pode ser observado numa miríade de condições clínicas. Com uma incidência ligeiramente superior no sexo masculino (2,8 versus 1,3 casos/100000 por ano), a idade mediana de diagnóstico ronda os 60 anos, contudo, 25% dos casos pode manifestar-se antes dos 50.²

Apesar de não se conhecer predisposição familiar para a PV, existem alguns casos descritos de neoplasias mieloproliferativas, incluindo PV, presentes em múltiplos membros de uma família. Os estudos sugerem a presença de uma mutação autossômica dominante que predispõe à aquisição de uma segunda mutação somática, como a mutação *Janus Kinase 2* (JAK2). A exposição a radiação ionizante e toxinas como o benzeno constituem fatores de risco, embora a grande maioria dos doentes não documente esta exposição. Atualmente, considera-se que a verdadeira etiologia da PV é desconhecida.²

No que concerne a apresentação clínica, a maioria dos doentes com PV são diagnosticados incidentalmente devido a uma elevação de hemoglobina ou hematócrito em hemogramas solicitados por outros motivos. Quanto à sintomatologia, a PV pode apresentar sintomas relacionados com a sua fisiopatologia, nomeadamente, cefaleias, tonturas, distúrbios visuais, prurido, saciedade precoce, ou relacionados com complicações da patologia, nomeadamente eventos hemorrágicos ou trombóticos, estes últimos devido à hiperviscosidade sanguínea associada à eritrocitose.^{3,4}

A sobrevida dos doentes com PV que recebem tratamento adequado e atempado é de décadas, mas os sintomas (prurido, esplenomegalia, eritromelalgia), complicações (fenómenos trombóticos ou hemorrágicos) e a transformação hematológica (mielofibrose, leucemia mielóide aguda ou síndromes mielodisplásicas) causam morbidade significativa.⁴ Com as terapêuticas modernas, o doente com PV beneficia de um alívio significativo da sintomatologia associado a um aumento da sobrevida. Os objetivos do diagnóstico e tratamento precoces consistem em reduzir o risco trombótico, prevenir eventos hemorrágicos, melhorar a “carga sintomática” e minimizar o risco de transformação hematológica.⁴

Apesar da sua apresentação clínica variável, o que evidencia a importância do olhar atento do médico de família, frequentemente o primeiro profissional a quem o utente recorre, importa salientar que

o tratamento desadequado desta entidade clínica pode comprometer o prognóstico, com uma sobrevida média entre 6 a 18 meses após os sintomas, o que reforça a importância da sua suspeita para uma correta abordagem.²

DESCRIÇÃO DO CASO

Utente de 46 anos de idade, sexo feminino, enfermeira, pertencente a uma família nuclear, estadios IV do ciclo de *Duvall*, classe II socioeconómica de *Graffar*. Relativamente aos antecedentes médicos, destaca-se Síndrome de *Raynaud* diagnosticada em 2014, para a qual não apresenta terapêutica prescrita. Sem hábitos tabágicos, alcoólicos ou consumo de drogas ilícitas documentados. Sem referência a alergias conhecidas ou intolerâncias medicamentosas, alimentares ou outras.

Utente recorreu a consulta de planeamento familiar na sua Unidade de Saúde Familiar para colocação de sistema intra-uterino (SIU) de levonorgestrel 20 µg/24h. Adicionalmente, referiu surgimento de queixas de cansaço, de predomínio vespertino, acompanhado de mialgias dispersas e cefaleias de tensão com cerca de um mês evolução que a utente associava à alteração do horário de trabalho. Negava náuseas ou vômitos, alterações ponderais recentes, hipersudorese noturna, alterações visuais, perdas hemáticas visíveis, sem défices de força muscular ou parestesias. Ao exame objetivo, pares cranianos sem alterações, sem dor à palpação das artérias temporais, força muscular global e segmentar preservada em todos os membros (grau V). Contratura da musculatura cervical. Auscultação cardíaca e pulmonar sem alterações. Abdómen sem massas ou organomegalias palpáveis. Ao exame ginecológico: leucorreia fisiológica, sem perdas hemáticas aparentes. Colocação de SIU sem intercorrências. Em parceria com a utente, foram discutidas as opções terapêuticas disponíveis para a sintomatologia apresentada, tendo-se optado pela medicação analgésica associada a um relaxante muscular (paracetamol + tiocolquicosido 500 mg + 2 mg, dois comprimidos de 8/8 horas) durante um período de cerca de sete a catorze dias com posologia a ser adaptada conforme a resposta individual.

Volvidas quatro semanas recorreu à sua Unidade de Saúde Familiar, desta vez em consulta aberta, por manutenção das queixas de astenia e cefaleias, associadas nesta altura a queixas de prurido na região torácica e nos braços bilateralmente. A utente desconhecia fatores de agravamento do prurido, contudo, quando questionada diretamente sobre o agravamento durante ou após o banho, confirmou este aspeto. Além disso, referiu que o prurido não se acompanhava de alterações dermatológicas visíveis e que este era mais evidente após o contacto com água quente, cerca de 15-30 minutos após a exposição. Ao exame físico, não foram documentadas alterações face ao exame da

consulta anterior, com exceção de um baço palpável. Foi, adicionalmente, avaliada a saturação periférica de oxigênio, que se fixou em 97% (ar ambiente). Neste seguimento, a utente foi medicada com anti-histamínico (hidroxizina 25 mg previamente ao banho) foi solicitado hemograma e ecografia abdominal que a utente apresentou em consulta após três dias. Neste estudo documentou-se uma concentração de hemoglobina de 18,7 g/dL, hematócrito de 56,5% e *red cell distribution width* (RDW) 18,8%. Sem alterações nas linhagens leucocitária ou plaquetária. A nível imagiológico foi descrita a presença de um “baço globoso, ligeiramente hipertrofiado com cerca de 13 cm de diâmetro sagital, mas de contornos regulares e estrutura homogénea”.

Atendendo à elevação objetivada (face a estudo analítico normal cerca de 24 meses antes) foi solicitada consulta urgente de Hematologia no hospital de referência, para prossecução do estudo, nomeadamente para potencial biópsia da medula óssea, doseamento de massa eritrocitária e provável estudo genético para pesquisa de mutação JAK2, bem como para provável início de terapêutica dirigida.

COMENTÁRIO

Embora infrequente, o diagnóstico de PV reveste-se de importância fundamental, já que o tratamento adequado melhora significativamente a sobrevida destes doentes. O objetivo deste caso clínico é sensibilizar o médico de família para a apresentação clínica, muitas das vezes inespecífica e para a abordagem inicial da suspeita de PV, dado que o diagnóstico precoce conduz a um prognóstico mais favorável.

A suspeita de PV é realizada sempre que se objetivam valores de hemoglobina (Hb) e/ou hematócrito (Htc) elevados (Hb > 16,5 g/dL ou Htc > 49% em homens caucasianos e > 16 g/dL ou Htc > 48% em mulheres).⁷ Além disso, este diagnóstico deve ser considerado quando perante um episódio de trombose da veia porta e esplenomegalia.²⁻⁴ Outros sintomas que poderão auxiliar o diagnóstico de PV estão listados no Quadro I.

No caso apresentado, o prurido aquagénico, associado às queixas inespecíficas de cefaleias e astenia,

aumentou a suspeição de uma possível síndrome mieloproliferativa como a PV. Geralmente, o prurido aquagénico desenvolve-se secundariamente a uma doença sistémica ou dermatológica, sendo o prurido aquagénico idiopático uma entidade extremamente rara.⁵ Tipicamente, o prurido surge após o contacto com água, independentemente da sua temperatura ou salinidade e desenvolve-se em minutos após o contacto, sem que se desenvolvam alterações dermatológicas aparentes nas regiões afetadas (importante para exclusão de urticária, por exemplo).⁵ O prurido é descrito, muitas vezes, como uma sensação de formigueiro, picada ou queimadura que geralmente dura até duas horas. Os sintomas iniciam geralmente nas extremidades inferiores com generalização posterior, poupando a face, palmas e plantas das mãos e pés e mucosas.⁵

O mecanismo fisiopatológico envolvido no prurido aquagénico é desconhecido, atribuindo-se à desgranulação mastocitária, libertação de histamina, fatores fibrinolíticos, prostaglandinas e interleucina-31 um papel importante.⁶ Hipóteses alternativas sugerem um papel da libertação de adenosina difosfato a partir dos eritrócitos, ou de catecolaminas de terminais nervosos, com subsequente agregação plaquetária e produção local de fatores pruritogénicos como as prostaglandinas.⁶ A constatação de que o prurido aquagénico relacionado com a PV resolve com a administração de ácido acetilsalicílico (AAS) demonstra a importância destes mediadores no processo fisiopatológico do prurido. Contudo, o risco aumentado de hemorragia gastrointestinal condicionado pelo uso de AAS deve ser tido em atenção, uma vez que a PV pode cursar com fenómenos hemorrágicos.^{5,6}

Portanto, como referido anteriormente, a PV apresenta-se, muitas vezes de forma inespecífica, sendo um achado incidental em análises pedidas por outros motivos. Atualmente, os critérios definidos pela Organização Mundial de Saúde (2016) constituem o *gold-standard* no diagnóstico de PV como demonstrado no Quadro II. Pressupõe-se a presença dos três critérios *major* para se firmar o diagnóstico ou os dois primeiros critérios *major* associados ao critério *minor*.⁷

Quadro I. Sinais e sintomas de policitemia vera.

Mais frequentes	Menos frequentes
Elevação de Hb e/ou Htc Prurido aquagénico Esplenomegalia Perda ponderal Astenia Hipertensão arterial	Epistaxis Eritromelalgia Gota Hepatomegalia Eventos trombóticos ou hemorrágicos Queixas neurológicas (cefaleias, tonturas, visão turva, parestesias) Dor torácica atípica Queixas gastrointestinais (aumento de doença ulcerosa péptica) Plétora facial

Legenda: Hb – hemoglobina; Htc – hematócrito.

Quadro II. Critérios de diagnóstico de policitemia vera (OMS 2016)

Critérios major
1. Hb > 16,5 g/dL nos homens, > 16,0 g/dL nas mulheres OU Htc > 49% nos homens, > 48% nas mulheres OU aumento da massa eritrocitária > 25% acima do valor normal previsto.
2. Biópsia de medula óssea a evidenciar hiperplasticidade com crescimento das três linhagens (panmielose), incluindo proliferação proeminente eritrocitária, granulocítica e megacariocítica com megacariócitos pleomórficos e maduros.
3. Presença de mutação JAK2V617F ou mutação do exão 12 JAK2
Critérios minor
1. Nível de eritropoietina sérica subnormal

Legenda: Hb - hemoglobina; Htc - hematócrito; JAK - *Janus Kinase*; OMS - Organização Mundial de Saúde.

Igualmente importante na abordagem destes doentes é a exclusão de outras causas de policitemia, sejam elas primárias ou secundárias, com as últimas a cursar com aumento da produção de eritropoietina.⁴ Importa, também, realçar a policitemia relativa, na qual situações que cursem com depleção de volume intravascular (vômitos, diarreia, diuréticos), poderão condicionar elevação dos valores de hemoglobina ou hematócrito por fenómeno de hemoconcentração, com conseqüente normalização após restituição de volume.^{3,4} Adicionalmente, os fumadores podem desenvolver policitemia pela combinação da redução do volume plasmático e aumento da massa eritrocitária, com normalização dos valores após a cessação tabágica. Relativamente às causas primárias, nas quais

os níveis de eritropoietina se encontram normais ou reduzidos, destacam-se as mutações hereditárias ou adquiridas, entre as quais se encontra a policitemia como demonstra o Quadro III.^{3,4}

A avaliação inicial realizada pelo médico de família depende da apresentação clínica e laboratorial do doente. No caso de a PV ser suspeitada apenas pela presença de elevação de Hb/Htc, a repetição do hemograma com intervalo de 4 semanas, com normalização destes valores poderá ser suficiente para afastar esta hipótese diagnóstica. Se, contrariamente, os valores permanecerem elevados e o doseamento de eritropoietina sérica evidenciar um nível subnormal, este poderá ser indicativo do diagnóstico de PV.^{3,4} Doentes com elevação dos níveis de eritropoietina sérica

Quadro III. Causas de eritrocitose/policitemia.

Policitemia relativa
1. Depleção de volume (diuréticos, vômitos, diarreia, laxantes, etc.) 2. Tabagismo
Policitemia primária
Hereditárias
1. Policitemia congénita familiar primária (mutação EPOR) 2. Policitemia de <i>Chuvash</i> 3. Metemoglobinemia congénita 4. Mutação da bifosfogliceromutase 5. Hemoglobina de alta afinidade 6. Outras mutações (EGLN1, HIF-2alfa, ...)
Adquiridas
1. Policitemia vera (mutação JAK2) 2. Outras neoplasias mieloproliferativas (mutação CALR, MPL, JAK2)
Policitemia secundária
1. Shunt D-E 2. Apneia de sono 3. Síndrome de hipoventilação-obesidade 4. Altitude elevada 5. Intoxicação crónica por monóxido de carbono (fumadores pesados) 6. Pós-transplante renal 7. Estenose da artéria renal 8. Tumor produtor de eritropoietina (carcinoma hepatocelular, carcinoma renal, hemangioblastoma, feocromocitoma, leiomioma uterino) 9. Uso de eritropoietina recombinante, androgénios ou esteróides anabólicos 10. Intoxicação por cobalto

Legenda: CALR - *calreticulin*; EPOR - recetor de eritropoietina; EGLN1 - PHD2 - *prolyl-hidroxilase domain 2*; HIF - *hipoxia inducible fator*; JAK - *Janus Kinase*; MPL - *MPL proto-oncogene, trombopoietin receptor*.

deverão ser investigados quanto a causas secundárias conforme demonstra a Figura 1. O esfregaço de sangue periférico poderá evidenciar aumento dos níveis de leucócitos (sobretudo eosinófilos e basófilos), formas imaturas de células brancas e um aumento do número plaquetário e demonstrar a presença de leucoeritroblastos que poderão ser indicativos de uma

neoplasia mieloproliferativa como a PV.^{3,4}

Embora a prossecução do estudo diagnóstico e a abordagem terapêutica seja desenvolvida em contexto de consulta hospitalar, é importante que o médico de família conheça essa abordagem, estando sensibilizado para o diagnóstico e orientação precoce desta condição.

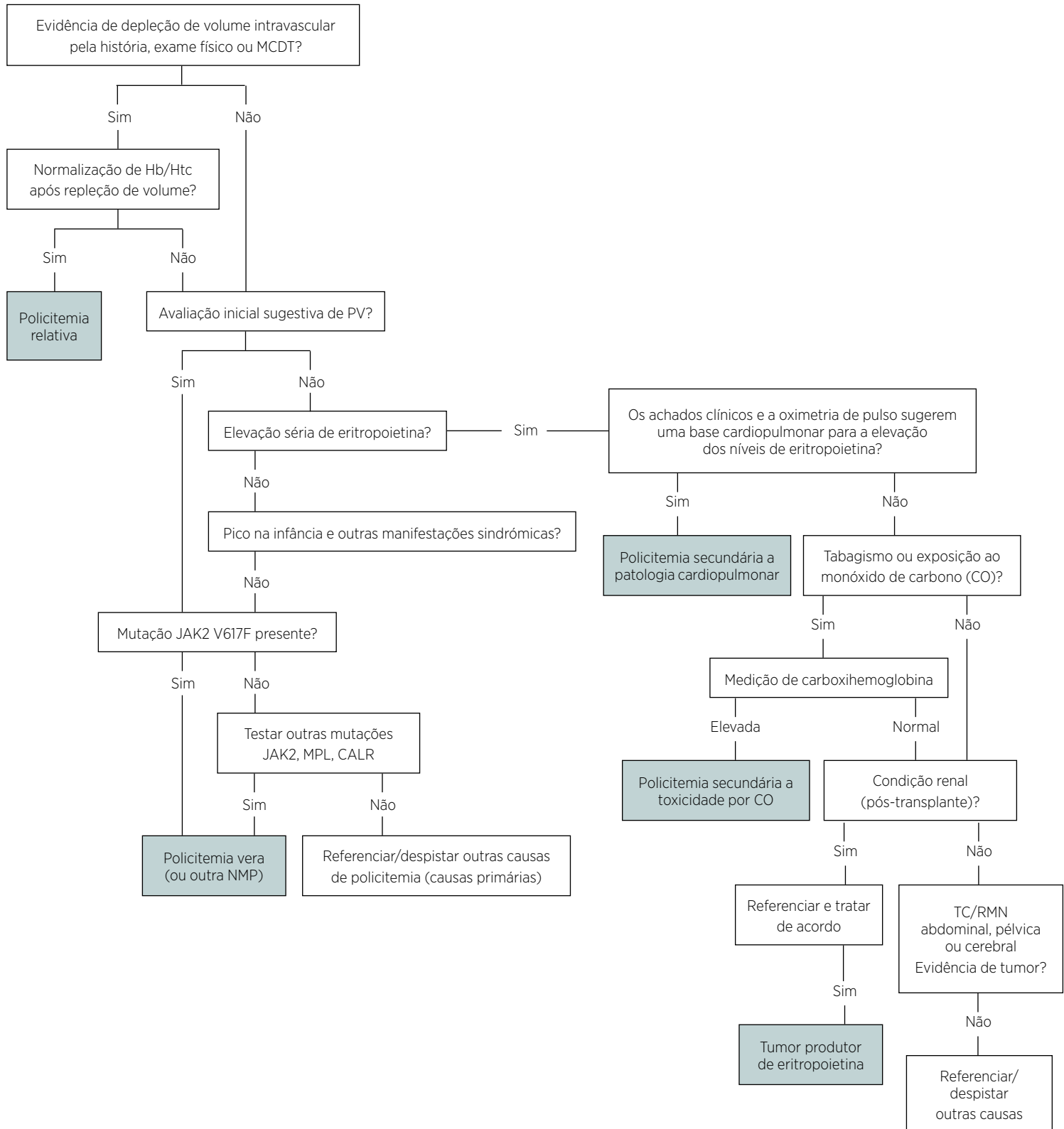


Figura 1. Algoritmo de abordagem diagnóstico do doente com policitemia/eritrocitose.

Legenda: CALR - *calreticulin*; Hb - hemoglobina; Htc - hematócrito; JAK - *Janus Kinase*; MCDT - meio complementar de diagnóstico e terapêutica; MPL - *MPL proto-oncogene, thrombopoietin receptor*; NMP - neoplasia mieloproliferativa; PV - policitemia vera; RMN - ressonância magnética nuclear; TC - tomografia computadorizada.

Nas situações em que a avaliação clínica e laboratorial inicial sugerem com elevada probabilidade para a presença de PV, a biópsia da medula óssea, a pesquisa de mutações JAK2 e o doseamento da massa eritrocitária poderão constituir abordagens subsequentes. No que concerne à pesquisa de mutações, é sabido que cerca de 97% dos doentes com PV apresentam mutações JAK2. A avaliação da massa eritrocitária recorrendo à diluição de isótopos, tem sido progressivamente substituída pela estimativa da massa eritrocitária através dos valores de Hb.⁴

No que respeita à abordagem terapêutica, são objetivos do tratamento a redução do risco trombótico, a melhoria da sintomatologia e a minimização da evolução para mielofibrose ou transformação leucémica.^{2,4} Para todos os doentes é recomendada uma manutenção de Htc < 45% sendo a flebotomia, com periodicidade individualizada, o tratamento de eleição para o controlo da massa eritrocitária. O uso de AAS em baixa dose (40-100 mg *qd* ou *bid*) é recomendado, exceto na presença de contraindicações como a síndrome de *von-Willebrand* adquirida. Nos doentes de alto risco (> 60 anos, eventos trombóticos prévios), ou nos doentes de baixo risco que não atinjam o controlo com flebotomias regulares, é sugerida a adição de medicação citostática, sendo a hidroxiureia, pela sua comodidade de administração, baixo custo, segurança e perfil de toxicidade favorável a primeira escolha. Outras opções terapêuticas incluem o interferão-peguilado alfa – recomendado em mulheres em idade fértil – o bussulfano ou o ruxolitinib.⁴ A abordagem terapêutica em condições clínicas específicas como complicações trombóticas, eventos hemorrágicos, transformação leucémica ou mielofibrótica encontra-se fora do âmbito deste artigo.

Em suma, este artigo pretende sensibilizar o médico de família para a apresentação clínica e abordagem da PV, promovendo o seu diagnóstico e orientação precoces. Esta neoplasia mieloproliferativa caracteriza-se pela proliferação clonal de células mielóides, com elevação da massa eritrocitária. A suspeição deve-se geralmente a uma elevação dos valores de Hb e/ou Htc, a qual se pode acompanhar de eventos trombóticos ou outros achados como esplenomegalia, eritromelalgia ou prurido. A abordagem diagnóstica estruturada é fundamental, uma vez que a instituição de terapêutica adequada permite reduzir o risco trombótico, melhorar a sintomatologia e minimizar a evolução para mielofibrose ou transformação leucémica, melhorando a sobrevida do nosso doente.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

- 1- Spivak SL. Polycythemia Vera and Other Myeloproliferative Neoplasms in Kasper DL, Hauser SL, Fauci AS *et al.* Harrison's Principals of Internal Medicine. 19th edition. New York: McGraw-Hill, 2015:672-74.
- 2- Tefferi A. Polycythemia vera: a comprehensive review and clinical recommendations. *Mayo Clin Proc.* 2003;78:174-94.
- 3- Keohane C, McMullin MF, Harrison C. The diagnosis and management of erythrocytosis. *BMJ.* 2013;347:f6667.
- 4- McMullin MF, Harrison CN, Ali S, Cargo C, Chen F, Ewing J, *et al.* A guideline for the diagnosis and management of polycythaemia vera. A British Society for Haematology Guideline. *Br J Haematol.* 2019;184(2):176-191.
- 5- Siegel FP, Tauscher J, Petrides PE. Aquagenic pruritus in polycythemia vera: characteristics and influence on quality of life in 441 patients. *Am J Hematol.* 2013;88(8):665-69.
- 6- Ishii T, Wang J, Zhang W, *et al.* Pivotal role of mast cells in pruritogenesis in patients with myeloproliferative disorders. *Blood.* 2009;113(23):5942-5950.
- 7- Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H, *et al.* WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues, Revised 4th ed.; IARC: Lyon, France, 2017.

CONFLITOS DE INTERESSE:

Os autores declaram não existirem quaisquer conflitos de interesse.

CORRESPONDÊNCIA:

José António Lopes Moreira
joseantoniolopesmoreira@gmail.com

RECEBIDO: 03 de agosto de 2020 | ACEITE: 25 de outubro de 2020

