

Leucopenia e trombocitopenia induzidas por etanercepte: relato de dois casos e revisão da literatura

Valderílio Feijó Azevedo¹, Marília Barreto Gameiro Silva², Débora Karine Marinello³,
Felipe Dunin dos Santos⁴, Guilherme Barreto Gameiro Silva⁴

RESUMO

O fator de necrose tumoral alfa (TNF-alfa) é uma citocina pró-inflamatória, e seu excesso pode levar a sérias consequências. Esses efeitos são conhecidos por serem antagonizados por inibidores da atividade do TNF-alfa. O etanercepte é uma proteína de fusão que inibe a ação do TNF-alfa. Como a regulação do TNF-alfa está relacionada à diferenciação celular de várias células envolvidas na resposta imunológica por meio da expressão de várias outras citocinas, é possível que o uso de inibidores dessa citocina possa causar citopenia. Relatamos dois casos de bicitopenia induzidos por etanercepte. Em ambos os casos houve melhora clínica do quadro após a retirada da medicação. Discutimos a necessidade da introdução de testes laboratoriais de rotina em pacientes que usam terapia anti-TNF, para identificar possíveis alterações hematológicas.

Palavras-chave: trombocitopenia, leucopenia, receptores do fator de necrose tumoral, neutropenia, terapia biológica.

© 2012 Elsevier Editora Ltda. Todos os direitos reservados.

INTRODUÇÃO

O fator de necrose tumoral alfa (TNF-alfa) é uma citocina pró-inflamatória sintetizada por muitos tipos celulares diferentes, em resposta a estímulos infecciosos ou inflamatórios. O TNF-alfa tem papel adaptativo na resposta imune e na cicatrização de feridas em níveis fisiológicos. Seu excesso pode levar a sérias consequências. Sabidamente, seus efeitos são antagonizados pelos inibidores de TNF-alfa, quais sejam, infliximabe, etanercepte, adalimumabe, certolizumabe e golimumabe. Dados demonstraram que geralmente todos os antagonistas são bem tolerados.¹ A relação entre os inibidores de TNF-alfa e a depleção de células do sangue ainda é desconhecida. O TNF-alfa regula as citocinas pró-inflamatórias, como as interleucinas (IL-1, IL-6, IL-8) e o fator de estimulação de colônia de granulócitos e macrófagos (GM-CSF). Considerando que as citocinas desempenham papel importante na diferenciação celular, é concebível que o bloqueio de TNF-alfa possa levar

à pancitopenia, mediante inibição da diferenciação dos vários tipos celulares (interrompendo a diferenciação das diversas linhagens celulares).² Foram relatadas graves reações hematológicas em pacientes tratados com terapia anti-TNF,³ e a leucopenia induzida por etanercepte é um efeito potencial descrito em estudos clínicos.⁴

Descrevemos dois casos de pacientes que sofreram bicitopenia induzida pelo uso do etanercepte, um inibidor de TNF-alfa, e que se recuperaram completamente depois da descontinuação da medicação.

Caso 1

EAM, mulher, branca, 54 anos. Sofria de artrite reumatoide desde 2002, com envolvimento simétrico de mãos, punhos, cotovelos, joelhos e pés. Foi medicada com metotrexato (MTX), sulfasalazina, prednisona e leflunomida. Em outubro de 2008 a paciente demonstrou piora significativa da artrite, especialmente nas mãos, punhos, cotovelos e joelhos. O Índice

Recebido em 04/09/2010. Aprovado, após revisão, em 02/11/2011. VFA declara ter recebido honorários por consultoria para as companhias MSD e Roche, e por conferências para Pfizer, Abbott, MSD e Roche. MBGS é Presidente da Sociedade Paranaense de Reumatologia. Os demais autores declaram a inexistência de conflito de interesses.

Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná – UFPR; Hospital Evangélico de Curitiba.

1. Professor-Assistente em Reumatologia; Membro da Comissão de Espondiloartrites da Sociedade Brasileira de Reumatologia – SBR; Mestre em Medicina Interna pela Universidade Federal do Paraná – UFPR; Pós-Graduando em Ciências da Saúde pela Pontifícia Universidade Católica do Paraná – PUC-PR

2. Professora-Adjunta em Reumatologia na Faculdade Evangélica de Medicina do Paraná

3. Especialista em Reumatologia pela UFPR

4. Acadêmico de Medicina pela UFPR

Correspondência para: Valderílio Feijó Azevedo. Rua Lamenha Lins, 1110/11º andar – Rebouças. CEP: 80250-020. Curitiba, PR, Brasil. E-mail: valderilio@hotmail.com

de Atividade da Doença (DAS28) foi de 7,49 [12 articulações inchadas, 28 doloridas, Escala Visual Analógica 100, velocidade de hemossedimentação (VHS) de 22 mm]. Iniciou-se o uso de etanercepte em dezembro, 25 mg por via subcutânea (SC), duas vezes por semana.

Na ocasião, os testes laboratoriais apresentaram hemoglobina 11,0 g/dL; hematócrito 32,9%; leucócitos 5.950/mm³; linfócitos 1.490/mm³; neutrófilos 3.576/mm³; plaquetas 187.000/mm³; aspartato aminotransferase (AST) e alanina aminotransferase (ALT) em níveis normais; e proteína C-reativa (PCR) 1,08 mg/dL (normal: 0,5 mg/dL).

Em março de 2009 a paciente referiu melhora das dores articulares, notando pequenas lesões vermelhas nos membros inferiores. Ao exame físico não havia articulações inchadas – apenas sensibilidade no metacarpofalangiano direito e nos punhos, e petéquias nos membros inferiores. A avaliação laboratorial demonstrou AST, ALT, VHS, PCR e creatinina em níveis normais; hemoglobina 12,3 g/dL; hematócrito 35,6%; leucócitos 2.420/mm³; linfócitos 1.016/mm³; neutrófilos 1.432/mm³; e plaquetas 60.000/mm³.

O etanercepte foi descontinuado pela possibilidade de ter induzido leucopenia e trombocitopenia. Foram mantidos MTX e leflunomida, nas mesmas doses. Duas semanas depois, as lesões cutâneas nos membros inferiores tinham desaparecido completamente, com recuperação dos testes laboratoriais: hemoglobina 12,3 g/dL; hematócrito 35,6%; leucócitos 3.410/mm³; linfócitos 1.466/mm³; neutrófilos 1.432/mm³; e plaquetas 88.000/mm³. Em abril de 2009 foram obtidos os seguintes resultados: leucócitos 5.140/mm³; linfócitos 1.644/mm³; neutrófilos 3.392/mm³; e plaquetas 150.000/mm³.

Caso 2

ABS, homem, branco, 43 anos, em tratamento para psoríase desde 1990. Em 2003 o paciente começou a apresentar artrite nos pés, mãos e joelhos. Foram prescritos anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) e MTX, suspenso algumas semanas depois, por intolerância gástrica.

O paciente iniciou tratamento com sulfasalazina + AINEs, persistindo com artrite nas mãos e joelhos e entesite do *pes anserinus* esquerdo. A sulfasalazina foi suspensa por intolerância gástrica e palpitações. Na ocasião, os exames laboratoriais apresentavam hemoglobina 12,5 g/dL; hematócrito 38%; leucócitos 5.930/mm³; linfócitos 2.134/mm³; neutrófilos 2.965/mm³; e plaquetas 345.000/mm³. AST e ALT, VHS, creatinina e exame de urina de rotina estavam normais. Devido à persistência dos problemas articulares e cutâneos, e pela contraindicação de MTX e de acicretina em função de anormalidades hepáticas prévias, foi indicada medicação biológica. Em julho de 2006

foi iniciado etanercepte, 25 mg SC duas vezes por semana, depois de triagem negativa para tuberculose. Houve melhora da artralgia, com melhora parcial da artrite e persistência das lesões cutâneas. Depois da quarta dose de etanercepte, o paciente apresentou hemoglobina 13,4 g/dL; volume globular 41,7%; leucócitos 4.940/mm³; e plaquetas 145.000/mm³, enzimas hepáticas e bilirrubinas normais. Em fevereiro de 2007 o etanercepte foi suspenso, devido à bicitopenia. Os exames laboratoriais apresentavam hemoglobina 14,6 mg/dL; hematócrito 42,2%; leucócitos 3.470/mm³; linfócitos 2.255/mm³; neutrófilos 694/mm³; e plaquetas 110.000/mm³. Depois de dois meses houve recuperação da leucopenia (leucócitos 5.110/mm³, e neutrófilos 2.961/mm³) e persistência da trombocitopenia (87.000/mm³). Ocorreu nova exacerbação dos problemas articulares do paciente, com piora das lesões cutâneas quatro meses depois da interrupção de etanercepte. A contagem das células sanguíneas, oito meses depois da suspensão da medicação biológica, demonstrou recuperação do número de leucócitos e plaquetas (leucócitos 4.780/mm³, com contagem diferencial normal; e plaquetas 273.000/mm³).

DISCUSSÃO

Apresentamos dois casos de pacientes com leucopenia e trombocitopenia durante seus tratamentos com etanercepte. Em ambos, ficou clara a relação temporal entre a administração do fármaco e a subsequente ocorrência de neutropenia, e entre a descontinuação da medicação e a melhora analítica. A relação causal entre bloqueio de TNF-alfa e neutropenia ainda não foi devidamente esclarecida. Foi descrita alguma associação entre TNF-alfa sérico e leucopenia em pacientes com leucemia aguda e que apresentaram leucopenia induzida pela quimioterapia. Os níveis de TNF-alfa sérico demonstraram maior decréscimo quando os pacientes exibiram leucopenia induzida pela quimioterapia; quando os pacientes sofreram infecções bacterianas, as concentrações séricas de TNF-alfa aumentaram. Curiosamente, os níveis séricos de TNF-alfa diminuíram quando desaparecerem os sinais clínicos de infecção durante a antibioticoterapia, mas houve aumento mais tarde, em paralelo à reconstrução hematopoiética.⁵

É sabido que a terapia anti-TNF pode levar à inibição das citocinas pró-inflamatórias envolvidas na diferenciação das células-tronco da medula óssea. Foram descritas agranulocitose e neutropenia em pacientes medicados com infliximabe.⁶ Foi relatada supressão da medula óssea em pacientes pancitopênicos ou com anemia aplástica, em seguida ao tratamento com etanercepte.³ Um estudo de 130 pacientes em terapia anti-TNF

demonstrou percentual de citopenia de 12%, principalmente leucopenia, e não associada a infecções graves. Essas foram alterações temporárias, e não houve necessidade de mielogramas nesses casos.⁷ Com base nesses casos, não fizemos mielograma em nossos dois pacientes.

A possibilidade de a leucopenia induzida por etanercepte ser decorrente do consumo periférico, em lugar de um trans-torno medular primário, foi considerada por Wenham *et al.*⁸ Os autores observaram exames normais de medula óssea em seus pacientes. O papel dos anticorpos antileucócitos ou outras estruturas celulares sanguíneas pela terapia anti-TNF ainda não está esclarecido. Por exemplo, não foi informada qualquer associação entre anticorpo antinuclear e neutropenia em pacientes com artrite reumatoide tratados com anti-TNF.⁹

São raras as complicações hematológicas causadas por etanercepte e, por isso, não são recomendadas contagens sanguíneas completas.⁹ É bem provável que, devido à descontinuação precoce da medicação, não foram descritas infecções graves associadas ao decréscimo na contagem de neutrófilos. A incidência de citopenia relacionada à terapia com agentes anti-TNF já foi descrita na literatura,^{2,8-10} e na maioria dos casos a citopenia foi considerada leve ou moderada,⁷ embora tenha sido descrita anemia aplástica.¹¹ Nossos dois pacientes tiveram trombocitopenia e leucopenia moderadas induzidas por etanercepte; essas alterações sofreram reversão com a descontinuação do fármaco. Na verdade, embora não tivéssemos complicações importantes nos dois casos, a não reintrodução de etanercepte foi uma decisão médica de nossa equipe.

As orientações da Sociedade Brasileira de Reumatologia¹² não têm recomendações relacionadas à triagem hematológica. Até onde vai nosso conhecimento, a monitoração hematológica não tem sido habitualmente recomendada em outras orientações terapêuticas para anti-TNF. Como muitos outros autores, acreditamos que não estamos isolados nessa recomendação.^{7,8}

CONCLUSÃO

Embora aparentemente as alterações hematológicas nesses dois casos de pacientes em terapia anti-TNF não tenham sido graves, sugerimos uma contagem de células sanguíneas de rotina, para

que sejam identificadas alterações hematológicas antes e logo em seguida à introdução de etanercepte e de outras terapias anti-TNF. Mielogramas não são necessários, e a contagem de células sanguíneas é muito barata em comparação a outros testes laboratoriais clínicos, podendo evitar resultados graves nos pacientes, sobretudo aqueles que estiverem em uso de terapia anti-TNF-alfa.

REFERENCES

REFERÊNCIAS

1. Khanna D, McMahon M, Furst DE. Safety of tumor necrosis factor-alpha antagonists *Drug Saf* 2004; 27(5):307-24.
2. Lahbabi I, Adamski H, Le Jean S, Cannieux V, Polard E, Chevrant-Breton J. Neutropénie et thrombocytopenie chez un malade traité par etanercept pour un psoriasis. *Ann Dermatol Venerol* 2008; 135(5):409-10.
3. Hyrich KL, Silman AJ, Watson KD, Symmons DP. Anti-tumor necrosis factor alpha therapy in rheumatoid arthritis: an update on safety. *Ann Rheum Dis* 2004; 63(12):1538-43.
4. Malgarini RB, Pimpinella G. Etanercept and methotrexate in rheumatoid arthritis. *Lancet* 2004; 363(9422):1733.
5. Bruserud O, Bergheim J, Shamma FV, Nesthus I. Serum concentrations of tumour necrosis factor-alpha during chemotherapy-induced leukopenia in patients with acute leukaemia and bacterial infections. *Leuk Res* 1994; 18(6):415-21.
6. Vidal F, Fontova R, Richart C. Severe neutropenia and thrombocytopenia associated with infliximab. *Ann Intern Med* 2003; 139(3):W-W63.
7. Yazdani R, Simpson H, Kaushik VV. Incidence of cytopenias with anti-TNF therapy. *Rheumatology* 2007; 46(Suppl. 1):i33.
8. Wenham C, Gadsby K, Deighton C. Three significant cases of neutropenia with etanercept. *Rheumatology (Oxford)* 2008; 47(3):376-7.
9. Rajakulendran S, Gadsby K, Allen D, O'Reilly S, Deighton C. Neutropenia while receiving anti-tumour necrosis factor treatment for rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2006; 65(12):1678-9.
10. Montané E, Sallés M, Barriocanal A, Riera E, Costa J, Tena X. Antitumor necrosis factor-induced neutropenia: a case report with double positive rechallenges. *Clin Rheumatol* 2007; 26(9):1527-9.
11. Kuruvilla J, Leitch HA, Vickars LM, Galbraith PF, Li CH, Al-Saab S *et al.* Aplastic anemia following administration of a tumor necrosis factor-alpha inhibitor. *Eur J Haematol* 2003; 71(5):396-8.
12. Bértolo MB, Brenol CV, Schainberg CG, Neubarth F, Lima FAC, Laurindo IM *et al.* Atualização do consenso brasileiro no diagnóstico e tratamento da artrite reumatoide. *Rev Bras Reumatol* 2007; 47(3):151-9.