

Trombocitopenia Grave Induzida por Fenofibrato

Severe Thrombocytopenia Induced by Fenofibrate



Ana CLARA✉¹, Tiago MARTINS¹, Alexandra MARTINS¹, Ana BAPTISTA¹, Mário LÁZARO¹
Acta Med Port 2020 Jan;33(1):58-61 ▪ <https://doi.org/10.20344/amp.11354>

RESUMO

A trombocitopenia induzida por fármacos é uma entidade frequente na prática clínica. No entanto, pela sua gravidade torna-se imperativo distinguir a trombocitopenia não-imune das formas imunomediadas potencialmente ameaçadoras da vida. Os autores descrevem o caso clínico raro de um homem de 79 anos que se apresentou com púrpura trombocitopénica grave não-trombótica e gengivorragia ao sexto dia de introdução diária de fenofibrato na sua medicação habitual. Foi feita exclusão do fármaco e administrada metilprednisolona 125 mg endovenoso durante três dias com resolução completa do quadro estabelecendo uma probabilidade elevada de diagnóstico. A trombocitopenia associada ao fármaco é reportada pelos fabricantes como um evento extremamente raro. Este é o segundo caso reportado de trombocitopenia imune ao fenofibrato, tendo o primeiro caso sido publicado em 2015.

Palavras-chave: Fenofibrato/efeitos adversos; Púrpura Trombocitopénica Idiopática/induzida quimicamente

ABSTRACT

Drug-induced thrombocytopenia is a common entity in clinical practice. However, having in consideration the severity of the case, it becomes imperative to distinguish non-immune thrombocytopenia from the potentially life-threatening immune-mediated forms. The authors report a rare clinical case of a 79-year-old man presenting with purpuric rash and gingival hemorrhage while on fenofibrate treatment (sixth day). The evolution was favorable after drug removal and corticosteroid administration. Drug-associated thrombocytopenia is reported by manufacturers as an extremely rare event. This is the second case report of immune thrombocytopenia to fenofibrate. The first event was reported for publication in 2015.

Keywords: Fenofibrate/adverse effects; Purpura, Thrombocytopenic, Idiopathic/chemically induced

INTRODUÇÃO

A trombocitopenia induzida por fármacos é uma entidade clínica que é tão frequente como é difícil o seu diagnóstico e abordagem. São vários os fármacos que podem levar a trombocitopenia com resposta imune ou não-imune.¹ Habitualmente a forma não-imune apresenta um curso indolente. Por outro lado, a trombocitopenia imune induzida por fármacos (TIIF), corresponde a uma reação idiossincrática associada a um número mais limitado de fármacos e aparecimento de trombocitopenia grave e hemorragia 5 - 10 dias após introdução do novo medicamento.^{1,2}

O fenofibrato é um derivado do ácido fibríco com efeito modificador dos lípidos que através da ativação do recetor ativador dos peroxissomas alfa (PPAR α) leva a: i) um aumento da lipólise e à eliminação plasmática de partículas aterogénicas ricas em triglicéridos; ii) aumento da síntese de apoproteínas AI e AII; iii) redução das frações de VLDL e de LDL; iv) aumento da HDL. É globalmente seguro e os efeitos secundários prendem-se, sobretudo, com sintomas músculo-esqueléticos, gastrointestinais, elevação das transaminases e cefaleias.³

Apesar da trombocitopenia ser reportada enquanto efeito secundário extremamente raro durante a toma de fenofibrato,³ os autores apresentam um caso de púrpura trombocitopénica não trombótica que surgiu seis dias após o início da introdução de fenofibrato na medicação habitual. Considerou-se a hipótese diagnóstica de TIIF.

CASO CLÍNICO

Homem de 79 anos seguido no centro de saúde por diabetes *mellitus* tipo 2, hipercolesterolemia e hiperplasia benigna da próstata. Medicado há mais de quatro anos com sinvastatina 20 mg, metformina 500 mg, tansulosina 0,4 mg. Negou hábitos tabágicos e alcoólicos.

Um mês antes do internamento realizou análises que revelaram hipertrigliceridemia (252 mg/dL). Foi medicado 10 dias antes do internamento com fenofibrato 267 mg um comprimido por dia. Ao sexto dia de toma referiu aparecimento de púrpura não pruriginosa, hematomas dispersos e gengivorragia. Realizou hemograma que revelou $16 \times 10^9/L^9$ plaquetas tendo sido encaminhado ao serviço de urgência (SU). Não apresentou sinais e/ou sintomas de outro órgão ou sistema e negou toma de produtos de ervanária, viagens recentes e contacto com animais.

Ao exame objetivo apresentou púrpura não palpável nos membros inferiores até à raiz da coxa, não pruriginosa e não branqueáveis à digito-pressão; dois hematomas na fossa ilíaca esquerda e um no flanco esquerdo; dois hematomas no antebraço direito e três no antebraço esquerdo. Não apresentou adenomegalias palpáveis. Analiticamente, apresentava trombocitopenia grave de $17 \times 10^9/L^9$ plaquetas e ausência de critérios de hemólise (Apêndice 1: https://www.actamedicaportuguesa.com/revista/index.php/amp/article/view/11354/Apendice_01.pdf). O esfregaço de sangue periférico demonstrou plaquetas grandes e ausência

1. Serviço de Medicina Interna. Centro Hospitalar Universitário do Algarve. Faro, Portugal.

✉ Autor correspondente: Ana Clara. aritaclara@gmail.com

Recebido: 30 de setembro de 2018 - Aceite: 12 de novembro de 2019 | Copyright © Ordem dos Médicos 2020



de esquizócitos. Do restante estudo apresentou autoimunidade e serologias negativas. A electroforese de proteínas não apresentou alterações significativas (Fig. 1) Foi excluída esplenomegalia após realização de ecografia abdominal.

Foi considerado o diagnóstico de púrpura trombocitopénica iatrogénica com provável componente imune relacionada com a toma de fenofibrato. Realizou teste de ELISA para deteção de anticorpos contra antígenos HLA classe I e contra glicoproteínas plaquetárias IIb/IIIa, Ia/IIa e Ib/IX: os resultados, conhecidos posteriormente, foram negativos.

Realizou exclusão do fármaco e iniciou três dias de administração de metilprednisolona 125 mg endovenosa apresentando, à data da alta, lesões purpúricas (Fig. 2) e hematomas (Fig. 3) em fase de resolução com normalização do valor plaquetário (Apêndice 1). Foi avaliado em consulta externa, dois meses após alta hospitalar, e não apresentou quaisquer lesões cutâneas.

DISCUSSÃO

São vários os fármacos conhecidos que podem acelerar a destruição plaquetária através de mecanismos imunes ou não-imunes.⁴ Na TIIF, as plaquetas tendem a ser afetadas por um processo de mediação imune com maior expressão na destruição plaquetária periférica.¹ Esta entidade ocorre através da presença de anticorpos plaquetários com trombocitopenia moderada ou grave (plaquetas < 20 x 10/L¹⁹)

e hemorragia mucocutânea. Apresenta-se normalmente entre o quinto e o 10º dia após o início da exposição diária ao fármaco.¹ Não existe um teste *gold standard* rápido e eficaz. Muitas vezes a confirmação laboratorial é tardia, sobretudo nos casos de hemorragia ameaçadora de vida.⁵ Apresenta uma fisiopatologia complexa tendo sido propostos pelo menos seis mecanismos específicos para diferentes fármacos,⁶ embora se desconheça, concretamente, qual é o mecanismo específico para o fenofibrato.

Por forma a estabelecer um diagnóstico provável entre trombocitopenia e um determinado fármaco foram propostos vários *scores*.⁶ Estes *scores* são, no entanto, pouco úteis perante a suspeita clínica de TIIF uma vez que só podem ser aplicados retrospectivamente. A confirmação prende-se, assim, com deteção *in vitro* de anticorpos anti-plaquetários dependentes do fármaco.⁵ Contudo, a implementação dos *scores* é dificultada pela ampla variedade de técnicas, pela falta de padronização e de validação dos mesmos.⁷

Dimitrios *et al*⁸ publicaram, em 2015, o primeiro caso de trombocitopenia relacionada com o fenofibrato. Estes autores afirmam que o mecanismo mais provável será por destruição periférica e pela formação de anticorpos específicos contra o fenofibrato. Por sua vez, estes anticorpos reagem com as plaquetas através dos domínios Fab (*fragment antigen-binding*). No entanto, não foram realizados quaisquer testes confirmatórios da hipótese.

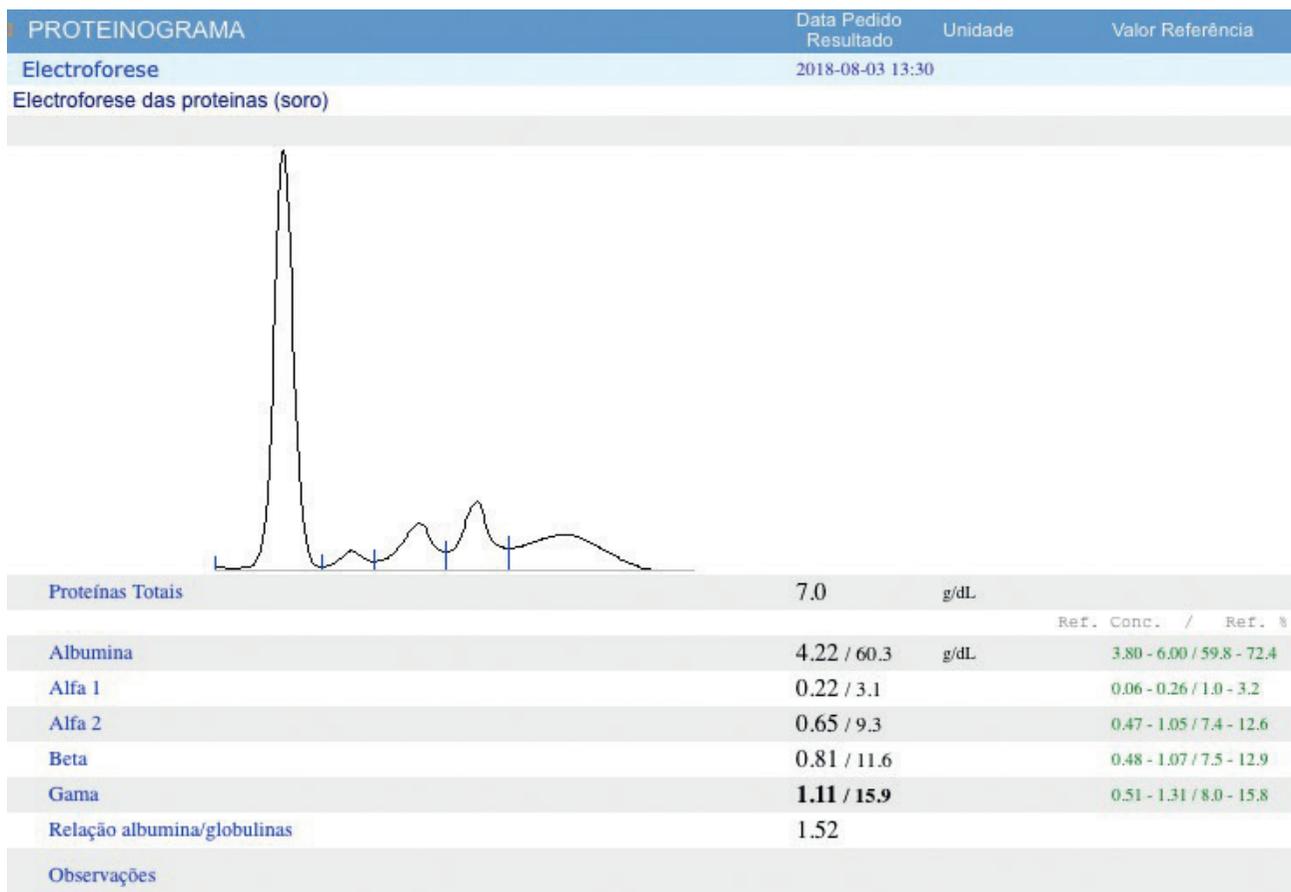


Figura 1 – Electroforese de proteínas



Figura 2 – Púrpura dos membros inferiores em fase de resolução

Não obstante a trombocitopenia ser um evento extremamente raro na toma de fenofibrato, no caso clínico apresentado parece haver uma forte correlação entre a introdução do fármaco e o início da sintomatologia assim como a sua resolução e não recorrência após exclusão do mesmo. O diagnóstico é apoiado pela ausência de outra condição que se poderia associar com trombocitopenia como hiperesplenismo, estados infecciosos, doenças autoimunes ou neoplásicas.

Deste modo estabelecemos como hipótese diagnóstica provável TIIF, perante a suspeita clínica apoiada nos seguintes pontos-chave: plaquetas $< 20 \times 10^9/L$ ⁹, hemorragia ativa e aparecimento dos sintomas 5 - 10 dias após introdução do fármaco.¹

No caso reportado por Dimitrios *et al*⁸ os sintomas surgiram apenas à terceira semana de exposição ao fármaco e foi necessária a administração de imunoglobulina e corticóides endovenosos durante um curso mais longo. Por outro lado, o caso clínico que os autores reportam enquadra-se nos critérios clínicos de diagnóstico, com os sintomas a surgir ao sexto dia de exposição. O tratamento baseou-se simplesmente na exclusão do fármaco e administração de três dias de metilprednisolona ev.

De referir que a confirmação do diagnóstico é suportada pela presença de anticorpos reativos em mais do que um teste laboratorial⁵ ou re-exposição ao fármaco. No caso clínico reportado foi realizada uma única pesquisa de anticorpos com resultados negativos e, por questões éticas, não



Figura 3 – Hematomas do abdômen e membro superior

foi realizada a re-exposição ao fármaco. Em Dimitrios *et al*⁸ não foram realizados testes confirmatórios e também não existiu re-exposição ao fenofibrato.

Pretendemos salientar a raridade do caso clínico apresentado. Perante a elevada suspeição clínica e trombocitopenia grave com hemorragia ativa torna-se imperativo o internamento para vigilância e monitorização. A exclusão do fármaco e introdução de corticoterapia durante três dias levou à normalização do número de plaquetas conferindo suporte à hipótese diagnóstica. Um único teste laboratorial negativo não exclui o diagnóstico. Consideramos ser fundamental o investimento na investigação laboratorial para desenvolvimento de testes específicos para o fenofibrato, tendo em conta a incidência anual de 10 casos por milhão de pessoas.⁹

PROTEÇÃO DE PESSOAS E ANIMAIS

Os autores declaram que os procedimentos seguidos estavam de acordo com os regulamentos estabelecidos pelos responsáveis da Comissão de Investigação Clínica e Ética e de acordo com a Declaração de Helsínquia da Associação Médica Mundial.

CONFIDENCIALIDADE DOS DADOS

Os autores declaram ter seguido os protocolos do seu centro de trabalho acerca da publicação de dados.

CONSENTIMENTO INFORMADO

Obtido.

CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores declaram não ter qualquer conflito de interesse relativamente ao presente artigo.

FONTES DE FINANCIAMENTO

Não foi utilizada nenhuma bolsa ou subsídio para a realização do trabalho.

REFERÊNCIAS

1. Arnold DM, Nazi I, Warkentin TE, Smith JW, Tolti LJ, George JN, et al. Approach to the diagnosis and management of drug-induced immune thrombocytopenia. *Transfus Med Rev.* 2013;27:137-45.
2. Kenney B, Stack G. Drug induced thrombocytopenia. *Arch Pathol Lab Med.* 2009;133:309-14.
3. FDA Adverse Events Reporting System (AERS). New Hampshire: Food and Drug Administration Website; 2008. [consultado 2018 set 29] Disponível em: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2008/021350s008lbl.pdf.
4. De Silva E, Kim H. Focus on platelet apoptosis. *Chem Biol Interac.* 2018;284:1-11.
5. Arnold DM, Kukawadia S, Nazi I, Esmail A, Dewar L, Smith JW, et al. A systematic evaluation of laboratory testing for drug-induced immune thrombocytopenia. *J Thromb Haemost.* 2013;11:169-76.
6. George JN, Aster RH. Drug-induced thrombocytopenia: pathogenesis, evaluation, and management. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2009:153-8.
7. Visentin GP, Liu CY. Drug induced thrombocytopenia. *Hematol Oncol Clin of North Am.* 2007;21:685-96.
8. Agapakis DI, Massa EV. A case of fenofibrate-induced immune thrombocytopenia: first report. *P R Health Sci J.* 2015;34:170-3.
9. Van den Bemt PM, Meyboom RH, Egberts AC. Drug-induced immune thrombocytopenia. *Drug Saf.* 2004;27:1243-52.

Granular Cell Tumor: A Rare Breast Lesion

Tumor de Células Granulares: Uma Rara Lesão na Mama



Sofia DUTRA¹, José Carlos MARQUES²
 Acta Med Port 2020 Jan;33(1):61-64 • <https://doi.org/10.20344/amp.10279>

ABSTRACT

Granular cell tumors are uncommon, and are usually benign neoplasms that can mimic malignancy on breast imaging tests. These tumors can originate anywhere in the body and the breast accounts for only a few cases of all granular cell tumors. We report a case of a 54-year-old woman with a granular cell tumor of the breast presenting clinically on breast imaging (ultrasound, mammography and magnetic resonance) as a suspicious lesion. Core needle biopsy was performed for tissue diagnosis and was consistent with granular cell tumor that was confirmed in the histopathological report of the surgical specimen following a breast lumpectomy. Given the rarity of this tumor, we present this case to highlight this diagnostic hypothesis, that can be challenging and frequently confused with breast carcinoma.

Keywords: Breast Neoplasms/diagnosis; Breast Neoplasms/diagnostic imaging; Breast Neoplasms/pathology; Granular Cell Tumor/diagnosis; Granular Cell Tumor/diagnostic imaging; Granular Cell Tumor/pathology

RESUMO

Os tumores de células granulares são tumores benignos raros que podem mimetizar lesões malignas nos exames de imagem mamária. Podem originar-se em qualquer localização, contudo, os de origem mamária representam uma percentagem mínima de todos os tumores de células granulares. Os autores apresentam um caso de uma mulher de 54 anos de idade com um tumor de células granulares da mama que se apresentou como uma lesão suspeita, tanto clinicamente, como nos exames de imagem de mamografia, ecografia e ressonância magnética. Realizou-se biópsia com agulha grossa, guiada por ecografia, cuja histologia revelou achados consistentes com um tumor de células granulares, que foi confirmado posteriormente pelo exame histológico da peça cirúrgica de tumorectomia. Os autores expõem este caso pela sua raridade e para enfatizar esta hipótese diagnóstica, muitas vezes desafiante, e que mimetiza frequentemente lesões mamárias malignas.

Palavras-chave: Neoplasias da Mama/diagnóstico; Neoplasias da Mama/diagnóstico por imagem; Neoplasias da Mama/patologia; Tumor de Células Granulares/diagnóstico; Tumor de Células Granulares/diagnóstico por imagem; Tumor de Células Granulares/patologia

INTRODUCTION

A granular cell tumor (GCT) is an uncommon tumor that may appear anywhere in the body, and it was first described by Abrikossoff in 1926.^{1,2} The most common site of origin is the tongue.³ A GCT involving the breast parenchyma is a very rare lesion, and its ability to mimic breast carcinoma may be challenging for clinicians, radiologists and pathologists.⁴

We report a case of a granular cell tumor of the breast, mimicking a breast carcinoma on ultrasonography, mammography and magnetic resonance, in which the diagnosis was made by core-needle-biopsy and confirmed by histo-

logical examination of the corresponding surgical specimen.

CASE REPORT

A 54-year-old woman was referred to our breast center by the family physician, because of a suspicious left breast mass visible in breast imaging tests, after she had noticed a lump during breast self-examination. She had no personal or family history of malignancy and there was no prior history of breast trauma or infection.

The physical examination showed a 3 cm firm, painless

1. Radiology Department, Hospital do Divino Espírito Santo, Ponta Delgada, Portugal.

2. Radiology Department, Instituto Português de Oncologia Francisco Gentil, Lisboa, Portugal.

✉ Autor correspondente: Sofia Dutra. Sofiadutra@hotmail.com

Recebido: 22 de janeiro de 2018 - Aceite: 14 de janeiro de 2019 | Copyright © Ordem dos Médicos 2020

