







## Púrpura Trombocitopénica Imune Iatrogénica em Doente com Neoplasia da Próstata

### *Secondary Immune Thrombocytopenic Purpura in a Patient with Metastatic Prostate Cancer*

Drummond Borges, Diogo , Vieira Alves, Rita , Lourenço, Filipa , Antunes, Ana Margarida , Gruner, Heidi , Panarra, António 

#### Resumo:

A neoplasia da próstata é a segunda mais frequente nos homens e a sexta causa de morte mais frequente por cancro a nível mundial. A bicalutamida é um antagonista competitivo do receptor de androgénios usado em associação na doença metastática. Os efeitos iatrogénicos hematológicos mais conhecidos são a anemia, havendo também manifestações imunes.

Apresenta-se um doente que surge com petéquias orais e nos membros inferiores no âmbito de trombocitopénia de novo ( $1 \times 10^9/L$  plaquetas). Com história médica conhecida de adenocarcinoma prostático desde há 10 anos já com prostatectomia radical e recidiva bioquímica desde há 3 anos, bem como metastização óssea do fémur direito, sem envolvimento medular conhecido, a cumprir triptorelina e, mais recentemente, desde há 5 meses, bicalutamida. Confirmando-se o diagnóstico de púrpura trombocitopénica imune (PTI) provavelmente secundária à bicalutamida, a mesma foi interrompida e introduziu-se simultaneamente corticoterapia com resposta favorável, ou seja, uma complicação muito rara de uma terapêutica frequente.

**Palavras-chave:** Antineoplásicos/efeitos adversos; Bicalutamida/efeitos adversos; Neoplasia da próstata; Púrpura Trombocitopénica Idiopática.

#### Abstract:

*Prostate neoplasm is the second most prevalent in men and the sixth leading cause of death worldwide. Bicalutamide is a competitive androgen receptor antagonist used in combination in metastatic disease. The best known hematological iatrogenic effects are anemia, and there are also immune manifestations.*

*We present the case of a patient with a 10-year evolution of prostatic adenocarcinoma with radical prostatectomy and biochemical recurrence with 3 years of evolution and bone*

*metastasis of the right femur, with no known bone marrow involvement, complying with triptorelin and, more recently, for 5 months, bicalutamide. The patient presents with oral and lower limb petechiae as part of de novo thrombocytopenia ( $1 \times 10^9/L$  platelets). Once the diagnosis of immune thrombocytopenic purpura (ITP) was confirmed, probably secondary to bicalutamide, it was discontinued, and corticosteroid therapy was simultaneously introduced with a favorable response.*

**Keywords:** Antineoplastic Agents/adverse effects; Bicalutamide/adverse effects; Prostatic Neoplasms; Purpura, Thrombocytopenic, Idiopathic.

#### Introdução

A neoplasia da próstata é a segunda mais comum nos homens e é a sexta causa de morte mais comum a nível mundial.<sup>1</sup> Tem como local de metastização mais frequente o osso, com atingimento preferencial do esqueleto axial.<sup>2</sup> No entanto, o envolvimento da medula óssea ocorre muito raramente, sendo que a infiltração da mesma está associada a mau prognóstico, manifestando-se mais frequentemente com pancitopénia.<sup>3</sup>

Descrevemos um caso atípico de um doente com adenocarcinoma prostático com recidiva ao final de sete anos, com metástases ósseas internado por discrasia hemorrágica. Encontrava-se a realizar terapêutica com triptorelina (um agonista LHRH) e bicalutamida (um antiandrogénio oral que pode ser usado como terapêutica adjuvante após prostatectomia).

Admitiu-se púrpura trombocitopénica imune (PTI) logo no serviço de urgência. Tal como noutros casos de neoplasias e PTI (a incidência de PTI na neoplasia de próstata é de 12,3/100 000 doentes/ano e em doentes sem neoplasia de próstata de 9,5/100 000 doentes/ano), o doente surgiu com discrasia hemorrágica, evidenciada na orofaringe e membros inferiores, devido a trombocitopénia isolada com resposta posterior à corticoterapia.

#### Caso Clínico

Homem de 75 anos, leucodérmico, com hipertensão arterial, sem hábitos tabágicos ou etanólicos, medicado com perindopril/Indapamida 2,5 /0,625 mg e bisoprolol 5 mg.

Unidade Funcional de Medicina 7.2, Hospital Curry Cabral, Centro Hospitalar Universitário de Lisboa Central, Lisboa, Portugal

<https://doi.org/10.60591/crspmi.130>



**Figura 1:** Petéquias nos membros inferiores.

A realizar ainda meloxicam e glucosamina por dor na anca direita.

Foi submetido a prostatectomia 10 anos antes por adenocarcinoma da próstata, com recidiva bioquímica há 3 anos, tendo iniciado tratamento dirigido com triptorrelina 11,25 mg trimestral. No ano anterior com metástases ósseas documentadas em TC na asa do íliaco direito, sacro à esquerda, acetábulo homolateral, L1, L4 e L5. Por este motivo iniciou bicalutamida 50 mg id (tendo cumprido 5 meses à data do internamento).

Recorreu ao serviço de urgência por petéquias nos membros inferiores (Fig. 1) e hemorragia da orofaringe, nomeadamente língua e gengivas (Fig. 2).

A avaliação analítica inicial revelou trombocitopenia isolada com plaquetas  $1 \times 10^9/L$  (sem agregados plaquetários), Hb 13,8 x 10 g/dL, Leucócitos  $10,58 \times 10^9/L$ , INR 1,15 e PSA de 5,16 ng/mL. Ainda a realçar nitritos na urina e leucocitúria 280 /uL, apesar da urocultura negativa.

Não existia evidência de anemia hemolítica microangiopática, coagulopatia intravascular disseminada ou anemia



**Figura 2:** Petéquias na língua e gengivas.

leucoeritoblástica. Adicionalmente, não havia evidência de défice de vitamina B12 ou ácido fólico, hiperesplenismo ou consumo de álcool e as serologias para VIH e citomegalovírus foram negativas, tendo-se assumido PTI como diagnóstico de exclusão.

Em relação à etiologia da PTI assumiu-se iatrogenia (já documentado em RCM como efeito adverso muito raro mas potencialmente grave (frequência estimada inferior a 1 pessoa em 10 000) pelo que interrompeu bicalutamida e iniciou terapêutica com imunoglobulina intravenosa e pulsos de metilprednisolona que passou a prednisolona 1 mg/kg/dia, tendo-se apenas verificado um aumento da contagem de plaquetas para  $15 \times 10^9/L$  ao décimo dia e  $40 \times 10^9/L$  apenas ao fim de 14 dias, o que equivale a cerca de duas semividas da bicalutamida.

Houve controle da discrasia hemorrágica, sempre sem queda de hemoglobina e logo sem necessidade de transfusão. Também as provas de função hepática nunca mostraram alterações durante o internamento. No *follow-up* fez desmame de corticoides, apesar de só ter sido possível interromper os corticóides ao final de 4 meses, com valores de plaquetas de  $160 \times 10^9/L$ .

## Discussão

O cancro da próstata é o segundo mais frequente, sendo as metástases ósseas a principal causa de morbi-mortalidade. Já a infiltração medular é muito rara, podendo condicionar insuficiência com alterações hematológicas, tipicamente anemia e trombocitopénia e está associada a aumento da mortalidade.<sup>4</sup> Habitualmente, os casos de trombocitopénia previamente descritos foram precedidos de anemia com necessidade de transfusão de concentrado eritrocitário.<sup>5</sup> No entanto, casos de PTI já foram descritos previamente em doentes com adenocarcinoma da próstata.<sup>6</sup>

Apesar de haver um número restrito de casos em que se suspeitou de um componente imune subjacente, neste caso e após exclusão das restantes etiologias, tendo em conta a semivida da bicalutamida, de aproximadamente 7 dias, e a demora em responder à corticoterapia, assumiu-se como etiologia da PTI.

O mecanismo pelo qual a bicalutamida provoca trombocitopenia ainda não está totalmente esclarecido, sendo que existem poucos casos descritos na literatura, não havendo referência a relação com dose cumulativa e tempo de administração.

## Conclusão

Ainda que a trombocitopenia no contexto de carcinoma metastático seja atribuída a infiltração da medula óssea, um componente imune subjacente deve ser considerado. Em particular, quando a apresentação ocorre com trombocitopénia isolada. Além disso, é importante o conhecimento das terapêuticas utilizadas em contexto oncológico e as suas

possíveis iatrogenias, de modo que seja aplicado o correcto tratamento para a causa subjacente da PTI. ■

### Declaração de Contribuição

DDB, RVA - Elaboração do manuscrito

FL, AMA, HG, AP - Revisão do manuscrito

Todos os autores aprovaram a versão final a ser submetida.

### Contributorship Statement

DDB, RVA - Preparation of the manuscript

FL, AMA, HG, AP - Revision of the manuscript

All authors approved the final draft

### Responsabilidades Éticas

Conflitos de Interesse: Os autores declaram a inexistência de conflitos de interesse na realização do presente trabalho.

Fontes de Financiamento: Não existiram fontes externas de financiamento para a realização deste artigo.

Confidencialidade dos Dados: Os autores declaram ter seguido os protocolos da sua instituição acerca da publicação dos dados de doentes.

Consentimento: Consentimento do doente para publicação obtido.

Proveniência e Revisão por Pares: Não comissionado; revisão externa por pares.

### Ethical Disclosures

Conflicts of interest: The authors have no conflicts of interest to declare.

Financing Support: This work has not received any contribution, grant or scholarship

Confidentiality of Data: The authors declare that they have followed the protocols of their work center on the publication of data from patients.

Patient Consent: Consent for publication was obtained.

Provenance and Peer Review: Not commissioned; externally peer reviewed.

© Autor (es) (ou seu (s) empregador (es)) e SPMI Case Reports 2023. Reutilização permitida de acordo com CC BY. Nenhuma reutilização comercial.

© Author(s) (or their employer(s)) and SPMI Case Reports 2023. Re-use permitted under CC BY. No commercial re-use.

### Correspondence / Correspondência:

Drummond Borges, Diogo - diogodrummondborges@gmail.com

Unidade Funcional de Medicina 7.2, Hospital Curry Cabral, Centro Hospitalar Universitário de Lisboa Central, Lisboa, Portugal

Rua da Beneficência 8, 1050-099 Lisboa

Recebido / Received: 2022/12/13

Aceite / Accepted: 2023/02/10

Publicado online / Published online: 2023/11/29

### REFERÊNCIAS

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2021;71:209–49. doi: 10.3322/caac.21660.
2. Bagi C. Skeletal implications of prostate cancer. *J Musculoskelet Neuronal Interact.* 2003;3:112–7.

3. Vontela NR, Lane RB, Kovesdy C, Weir A. The Incidence and Characterization of ITP in Prostate Cancer. *Blood*. 2015; 126: 4646. doi: 10.1182/blood.V126.23.4646.4646
4. Huang JF, Shen J, Li X, Rengan R, Silvestris N, Wang M, et al. Incidence of patients with bone metastases at diagnosis of solid tumors in adults: a large population-based study. *Ann Transl Med*. 2020;8:482. doi: 10.21037/atm.2020.03.55.
5. Ghanavat M, Ebrahimi M, Rafieemehr H, Maniati M, Behzad MM, Shahrabi S. Thrombocytopenia in solid tumors: Prognostic significance. *Oncol Rev*. 2019 May 14;13(1):413. doi: 10.4081/oncol.2019.413.
6. Nieder C, Haukland E, Pawinski A, Dalhaug A. Anaemia and thrombocytopenia in patients with prostate cancer and bone metastases. *BMC Cancer*. 2010;10:284. doi:10.1186/1471-2407-10-284
7. Betsch DM, Gray S, Zed SE. A case of metastatic prostate cancer and immune thrombocytopenia. *Curr Oncol*. 2017;24:e434-6. doi: 10.3747/co.24.3592.