

**UNIJUI – UNIVERSIDADE REGIONAL DO NOROESTE DO ESTADO DO RIO
GRANDE DO SUL
PÓS GRADUAÇÃO EM HEMATOLOGIA LABORATORIAL**

DIEGO MAGALHÃES VARGAS

ANEMIA APLÁSICA

Ijuí – RS
Mar./2013

DIEGO MAGALHÃES VARGAS

ANEMIA APLÁSICA

Artigo de Conclusão de Curso de Pós-Graduação,
realizado na UNIJUI - Universidade Regional do
Noroeste do Estado do Rio Grande do Sul, como
requisito parcial para a obtenção do título de especialista
em Hematologia Laboratorial

Orientador: Prof. Matias Nunes Frizzo, Ms.

Ijuí – RS
Mar./2013

DIEGO MAGALHÃES VARGAS

ANEMIA APLÁSICA

Artigo de Conclusão de Pós-Graduação, realizado na UNIJUI Universidade Regional do Noroeste do Estado do Rio Grande do Sul, como requisito parcial para a obtenção do Grau Especialista em Hematologia Laboratorial.

A Banca avaliadora, abaixo assinada, aprova o Trabalho de Conclusão:

Matias Nunes Frizzo, Ms. (IESA)
Orientador

Ijuí, março de 2013

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a minha esposa, pelo apoio durante esses dois anos.

Agradeço ao meu Orientador Professor Matias Nunes Frizzo, pelas dicas e orientações, que me auxiliaram na composição do artigo.

Agradeço aos meus colegas de trabalho pelo apoio e pelos livros e revistas a mim disponibilizados.

Enfim, a todos meus familiares e amigos que me incentivaram e me apoiaram durante o decorrer do curso.

ANEMIA APLÁSICA.

Diego Magalhães Vargas¹

Matias Nunes Frizzo²

RESUMO: Anemia aplásica trata-se de uma desordem potencialmente fatal da medula óssea caracterizada por pancitopenia. Sua incidência é baixa na América Latina sendo mais comum em países asiáticos. Sua etiologia é bastante complexa, e podemos classifica-la em dois grupos de acordo com seus agentes causadores: anemia aplásica adquirida - casos idiopáticos e secundários - e constitucional – com destaque maior para anemia de Fanconi. Suas manifestações clínicas em geral são típicas da consequência da queda dos valores hematimétricos, tais como palidez, tonturas, fraqueza, suscetibilidade a infecções – geralmente bacterianas devido a neutropenia – e hemorragias. O diagnóstico é um tanto quanto difícil de ser realizado por existir inúmeras causas de pancitopenia, desse modo é de vasta importância a análise criteriosa da medula óssea e do sangue periférico. Síndromes mielodisplásicas assemelham-se muito a anemia aplásica. Estudos revelam que sua origem está relacionada com lesão da célula progenitora hematopoética, participação imune no desencadeamento e manutenção das Citopenias e perturbações do microambiente da medula óssea. Tratamento com imunossuppressores e o transplante de medula óssea são os mais empregados, porém sua escolha depende da avaliação criteriosa do clínico.

Palavras-chave: anemia aplásica, pancitopenia, anemia de Fanconi, medula óssea, síndromes mielodisplásicas, transplante de medula óssea

ABSTRACT: Aplastic anemia is a potentially fatal bone marrow disorder characterized by pancytopenia. Its incidence is low in Latin America is more common in Asian countries. Its etiology is complex, and we can classify them into two groups according to their causative agents: acquired aplastic anemia - idiopathic cases and secondary - and constitutional - most notably for Fanconi anemia. Its clinical manifestations are usually typical consequence of the fall hematimetric such as paleness, dizziness, weakness, susceptibility to infections - usually due to bacterial neutropenia - and hemorrhages. The diagnosis is somewhat difficult to perform because there are numerous causes of pancytopenia, thus is of vast importance to careful analysis of bone marrow and peripheral blood. Myelodysplastic syndromes are very similar to aplastic anemia. Studies have shown that its origin is related to hematopoietic progenitor cell injury, immune participation in the induction and maintenance of cytopenias and disorders of the bone marrow microenvironment. Immunosuppressive therapy and bone marrow transplants are the most employees, but your choice depends on careful evaluation of the clinician.

Keywords: aplastic anemia, pancytopenia, Fanconi anemia, bone marrow, myelodysplastic syndrome bone marrow transplantation

1. Farmacêutico/Bioquímico Laboratório LabClin, Jaticaba-RS. Pós-graduando do Curso de Pós Graduação de Hematologia Laboratorial UNIJUI
 2. Doutorando em Biologia Celular e Molecular (PUCRS); Professor do Curso de Pós Graduação de Hematologia Laboratorial UNIJUI
-

Introdução

A Anemia Aplásica (AA) foi descrita pela primeira vez por Ehrlich no final do século XIX, numa mulher jovem que morreu abruptamente com anemia grave, hemorragias, aumento brusco de temperatura e deficiência em células de medula óssea. Chauffard, em 1904, introduziu o termo *anemia aplásica*. Subsequentemente, foram publicados registros de casos e revisões de definição clara ou concordância em relação aos critérios para diagnóstico. (13).

Trata-se de uma doença que afeta indivíduos jovens, com idade mediana em torno dos 25 anos de idade por ocasião de sua instalação. Esta patologia decorre de lesão bioquímica ou imunológica das células primitivas da hematopoiese, que se tornam insuficientes para a própria replicação e manutenção das cifras hematimétricas periféricas, caracterizado um quadro de pancitopenia, como resultado de falha medular, associada à medula óssea hipocelular e sem evidência de infiltração neoplásica ou mieloproliferativa ou fibrose. O início é insidioso e sintomas típicos de anemia (fadiga, palpitação, dispneias) ou hemorragias mucocutâneas (equimoses, gengivorragia, epistaxe) servem de motivos para a consulta médica. Patologicamente, a biópsia de medula será intensamente hipocelular e substituída por gordura e no mielograma serão vistos escassos linfócitos, plasmocitos e fibroblastos . (1,2,3,4)

Seu diagnóstico, não é fácil, tendo em vista a existência de várias outras causas de pancitopenia, apresentando um quadro clínico semelhante às displasias medulares. É uma doença que pode ser desencadeada por causas congênitas ou adquirida. Uso de medicamentos, infecções ativas, neoplasias hematológicas, invasão medular por neoplasias não hematológicas, doenças sistêmicas (como as colagenoses) e exposição a radiação e a agentes químicos associam-se entre as causas adquiridas 1,4

O presente trabalho tem como principal objetivo apresentar de forma clara e objetiva a anemia aplásica, uma das doenças hematológicas classificadas pela classe médica em geral como uma das mais complexas pela dificuldade diagnóstica, devido sua relação com vários agentes etiológicos e posterior tratamento, além de elucidar a importância da realização e interpretação correta dos exames laboratoriais tanto hematológicos como genéticos que muito auxiliarão na resposta terapêutica.

Incidência

A incidência da AA parece variar geograficamente, ocorrendo com mais frequência em países orientais aos ocidentais. Acredita-se que fatores ambientais são mais importantes que os genéticos para explicarem essa diferença.(3,4,5). O maior trabalho epidemiológico foi realizado em Israel e na Europa, no início da década de 1980, que analisou um total de 112 milhões de pessoas e identificou 208 casos da doença, sendo a incidência global de dois casos para 10⁶ habitantes por ano. Este trabalho demonstrou que a ocorrência é maior em mulheres do que em homens, geralmente entre 15 a 25 anos ou acima de 60 anos de idade.(1)

Estima-se que a incidência de AA adquirida seja de 2-4 pessoas por 1.000.000 ao ano, com dois picos de incidência: o primeiro entre os indivíduos de 10-25 anos e o segundo nos maiores de 60 anos, sem diferenças entre os sexos (8,9). Há relatos de que populações de origem asiática têm maior incidência da doença(10,11). Na AA por causas congênitas, o pico de incidência parece situar-se entre 2-5 anos de idade. A aplasia geralmente decorre de quadros infecciosos recorrentes, por vezes graves pela neutropenia, sangramentos cutaneomucosos secundários. A grande maioria dos casos de AA é adquirida, com uma leve proporção de pacientes que apresentam a forma congênita da doença. Disceratose congênita, anemia de Fanconi, trombocitopenia e astenia devido à síndrome anêmica. Síndrome de Shwachman-Diamond e trombocitopenia amegacariocítica são suas formas constitucionais(12,13) Estas formas são tratadas com medidas de suporte ou transplante alogênico de medula óssea.

Um estudo realizado entre 2002 e 2006, em diferentes centros de saúde do Brasil como São Paulo, Recife, Manaus, Fortaleza, Uberaba, Goiânia, Curitiba, Ribeirão Preto e Juiz de Fora além de alguns países da América Latina como Colômbia, Argentina, México, estimou a incidência de casos de Anemia Aplásica nessas regiões. Observou-se uma marcante variabilidade na incidência de AA entre as áreas estudadas, chegando a conclusão de 2,7 casos por milhões de indivíduos ao ano. Além disso, a AA apresentou-se mais comum em pacientes de idade mediana entre 15 e 35 anos de idade e na maioria das vezes (62%) em pessoas do sexo masculino (9).

Apesar da baixa incidência, a evolução clínica da Anemia Aplásica é muito severa, com altas taxas de mortalidade, requerendo as mais complexas intervenções terapêuticas. (9)

Classificação e Etiologia

A etiologia da doença é muito diversa. Na maioria dos pacientes, a AA é diagnosticada como idiopática.(4) Porém, Durante o século XX estudos epidemiológicos

correlacionam o desenvolvimento da mesma com exposições a drogas, agentes químicos radiação e uma variedade de doenças, que causam dano às células-tronco hematopoéticas, que se encontram reduzidas em número em decorrência da perda da capacidade de auto-renovação e proliferação (1,14). Mesmo quando se estabelecem associações clínicas, elas não devem ser automaticamente equiparadas a etiologia e fisiopatologia.(4)

Os mecanismos pelos quais a anemia aplásica se desenvolve não estão perfeitamente esclarecidos, porém consideram-se basicamente três possíveis mecanismos: lesão da célula progenitora hematopoiética, participação imune no desencadeamento e manutenção das Citopenias e perturbações do microambiente medular por defeitos da célula pluripotente (“stem-cell”) e do microambiente hematopoiético, que são mediados por células e moléculas aberrantes do sistema imune. Essas células direta ou indiretamente destroem a “stem cell” na medula óssea por secretar uma variedade de moléculas do sistema imune inclusive o Interferon Gama (IFN- γ) e Fator de Necrose Tumoral Alfa (TNF- α) e Interleucinas (ILs), que suprimem a hematopoese, pois interferem no seu ciclo mitótico, determinando a morte celular. (1,15,16,17,18,19). Estudos demonstram, que a destruição e\ou supressão da célula pluripotente hematopoiética são mediados pela ação de células T autor reativas que, por sua vez, produzem interferon γ e TNF α que atuam sobre a mitose, aumentando a expressão do antígeno Fas nas células CD34+ (20,21) inibindo a formação de colônias hematopoética por agirem contra a célula pluripotente. A evidência da patogênese da anemia aplásica estar relacionadas com tais células foi demonstrada através do êxito do tratamento com imunossupressores (globulina anti-linfócito) e ciclosporina A. (22). Porém, apesar disso, tanto o evento desregulador que leva à destruição da célula hematopoética, como a exposição inicial que dispara a ativação do sistema imune, são desconhecidos.

Quanto a classificação etiológica, a anemia aplásica pode ser adquirida – idiopática ou secundária – ou constitucional, conforme demonstrado nas tabelas 1 e 2. É considerada adquirida quando não há qualquer fator predisponente para seu desenvolvimento e constitucional quando há associação com determinadas doenças congênitas, genéticas ou familiares.

Anemia Aplásica Adquirida

TABELA 1

<i>Anemia aplásica adquirida</i>
Idiopática
Secundária:

<ul style="list-style-type: none"> • Radiação ionizante
<ul style="list-style-type: none"> • Agentes químicos e drogas
<ul style="list-style-type: none"> • Agentes virais: <ul style="list-style-type: none"> - Epstein-Barr - Hepatites não A, B, C, D, E, F, G - HIV
<ul style="list-style-type: none"> • Hemoglobinúria paroxística noturna
<ul style="list-style-type: none"> • Gestação
<ul style="list-style-type: none"> • Doenças imunes <ul style="list-style-type: none"> - Fascites eosinofílica - Timoma - Doença do enxerto contra o hospedeiro

Radiação Ionizante

A aplasia da medula óssea constitui uma importante sequela aguda da exposição à radiação. A energia radiante causa lesão do ADN; a medula óssea, como tecido que depende da mitose ativa, mostra particularmente suscetível a seus efeitos. Os acidentes nucleares e a lesão por radiação podem afetar não apenas trabalhadores em usinas nucleares como também empregados de hospitais, laboratórios e indústrias (esterilização de alimentos, radiografia) além de indivíduos expostos a radiação roubadas, mal colocadas ou inadequadamente utilizadas. A dose de radiação pode ser estimada a partir da velocidade e do grau de declínio das contagens hematológicas; a dosimetria através da reconstituição da exposição, pode ajudar a estimar o prognóstico do paciente, bem como a proteger o pessoal médico do contato com tecido e excretas radioativos. A mielodisplasia e a leucemia, mas não a anemia aplásica, constituem efeitos tardios da radiação. (4)

A hipoplasia de medula óssea secundária à radioterapia ocorre com a exposição corporal total de dose entre 1.5 e 2Gy. Autopsias em vítimas da bomba atômica no Japão mostraram medula óssea acelular naqueles que morreram dentro das duas primeiras semanas de exposição e a regeneração medular nos que sobreviveram mais do que seis semanas. (1)

Agentes químicos e drogas

Agranulocitose e anemia aplásica são os distúrbios hematológicos secundários a medicamentos mais frequentes. O risco estimado de desenvolver a doença é muito pequeno, mesmo quando a associação de uma droga e anemia aplásica é inquestionável. (1)

Muitos dos agentes quimioterápicos comuns para o câncer suprimem regularmente e de modo previsível a medula óssea. Um grupo muito grande de diversos outros fármacos tem sido relacionados com o desenvolvimento da anemia aplásica, porém algumas dessas associações baseiam-se em relatos de casos e são, quando muito tênues. . (4)

Aproximadamente 13% dos casos de anemia aplásica tem etiologia farmacológica. (23) As drogas mais frequentemente associadas com a anemia aplásica são as sulfonamidas, o cloranfenicol e o ouro, embora possa haver envolvimento de uma ampla variedade de outras drogas. Em alguns pacientes, estas drogas produzem apenas uma neutropenia ou trombocitopenia seletiva (14)

O cloranfenicol provocou aplasia em apenas cerca de um a cada 60.000 cursos terapêuticos, e até mesmo esse número constitui certamente uma estimativa exagerada. Trata-se de uma droga mais implicadas na etiologia da anemia aplásica. Dois mecanismos relacionam-se com o risco para um tratamento com a droga: o primeiro depende da dose empregada, ocorrendo precocemente, sendo caracteristicamente reversível com sua suspensão. O segundo mecanismo, leva ao aparecimento tardio, acontecendo semanas ou meses após sua suspensão não dependente da dose, de evolução progressiva e frequentemente fatal. O mecanismo de ação parece ser ligado à sua conversão para o nitrosocloranfenicol pelas bactérias intestinais, o qual degrada e inibe a síntese de DNA na medula óssea impedindo a hematopoese(1).

A Dipirona trata-se de outra droga relacionada a anemia aplásica por causar certa toxicidade medular. A dipirona foi retirada do mercado em diversos países europeus, Estados Unidos e Canadá e não faz parte da lista de medicamentos essenciais da Organização Mundial de Saúde. Alguns estudos, concluíram que “... em geral, o excesso de risco de agranulocitose e anemia aplástica atribuível ao uso de analgésicos não narcóticos, incluindo a dipirona, é muito baixo.” A dipirona foi associada a um risco relativo aumentado para agranulocitose em apenas algumas regiões da Alemanha (Ulm e Berlim) e Espanha (Barcelona), enquanto em Israel, Budapeste, Sófia e Milão, o risco não foi aumentado. O aumento de risco para anemia aplástica, associado à dipirona, não ficou comprovado, sendo menor que o risco atribuído ao uso de salicilatos. O risco de anemia aplástica, associado à utilização de butazonas,

indometacina, diclofenaco e piroxicam, foi superior ao risco observado com o uso de dipirona. (24).

Alguns antiprotozoários como a quinacrina e cloroquina também estão associados a anemia aplásica. Seu mecanismo de toxicidade é desconhecido, no entanto em coelhos, a droga é encontrada em grandes concentrações na medula e tecidos linfóides, dos quais o seu desaparecimento está consideravelmente retardado quando comparado ao seu desaparecimento do sangue. A quinacrina suprime a respiração dos leucócitos in vitro, e os pacientes tratados com uma droga relacionada (cloroquina) contêm figuras de mielina quando examinados ao microscópio eletrônico. (13)

Os anticonvulsivantes são outra classe de medicamentos relacionados com anemia aplásica. Foram registrados vários casos associados com terapia com drogas anticonvulsivas como hidantoina, trimetadona, fenitoina entre outras. O início da anemia geralmente ocorre 2 semanas ou até 30 meses após o início do tratamento, mas na maioria dos casos se manifestava após 4 a 13 meses, sem nenhuma relação com idade, sexo ou dosagem de droga. (25). O mecanismo do efeito tóxico dessas drogas não está claro. A fenitoina é um dos anticonvulsivantes mais comumente associados com discrasias sanguíneas, especialmente granulocitopenia, anemia megaloblástica com deficiência de folato e aplasia de células vermelhas, porém sua relação com anemia aplásica não é frequente. Deve-se, porém, ter em atenção a possibilidade dessa droga induzir a anemia aplásica em caso de sintomas de infecção nos idosos e nos pacientes que utilizam a fenitoina por tempo prolongado, devido a relação da deficiência do ácido fólico com a anemia aplásica. Requer-se um cuidado especial na sua administração em idosos, uma vez que nestes pacientes a deficiência de ácido fólico é frequente (26). Anemia aplásica pode ser também um efeito indesejável pelo uso constante de outro anticonvulsivante, o ácido valpróico. Autores relatam diversos casos relacionados ao medicamento com problemas hematológicos. Nasreddine et al. reportou que dos 851 pacientes que foram tratados com ácido valpróico, 17% tiveram no mínimo um episódio de trombocitopenia. Rahman et al. relatou que 131 crianças e adolescentes tratados com ácido valpróico, 26% apresentaram leucopenia. (27)

O benzeno e seus derivados, largamente utilizados na indústria, são agentes químicos que mais comumente induzem a pancitopenia. Estas substâncias, através da reação de oxidação, são transformadas em epóxido de benzeno, que reage com os ácidos nucleicos e proteínas, levando a lesão celular. A ocorrência de anormalidades hematológicas é grosseiramente correlacionada com a exposição cumulativa, entretanto deve haver também uma importante contribuição da suscetibilidade, visto que apenas uma minoria dos

trabalhadores, mesmo quando expostos de forma maciça, desenvolve sinais de mielotoxicidade. Trata-se de um hidrocarbono utilizado como solvente para borracha, goma, resinas, gorduras e alcaloides e na fabricação de drogas. É importante obter uma história ocupacional, sobretudo em indústrias abertas, nas quais o benzeno é empregado com propósito secundário (em geral como solvente) mais do que indústrias fechadas para a produção química. As doenças hematológicas relacionadas com benzeno diminuíram com a exposição industrial, e o benzeno não é disponível como solvente doméstico. Entre os trabalhadores expostos, a anormalidade registrada mais comum foi a anemia, seguido de macrocitose, trombocitopenia e leucopenia. Grandes variações são observadas na suscetibilidade ao envenenamento por benzeno. A evidência de envenenamento pode aparecer em algumas semanas, ou apenas muitos anos após a exposição, ou este pode não ser descoberto até o início da infecção muito após a exposição ter cessado. Qualquer grau de exposição é altamente perigoso. O benzeno pode inibir a síntese de RNA e DNA pelas células da medula e pode provocar anormalidades nos cromossomos e outras alterações. (1, 13, 4).

Agentes virais

As infecções virais têm um papel importante na etiopatogenia das formas estabelecidas de anemia aplásica, pois diferentes famílias de vírus podem infectar células da medula óssea induzindo dano, quer por lesão celular direta, quanto indiretamente por mecanismo imune. Alguns vírus como as hepatites não A,B,C,D,E,F e G, Epstein Barr (agente etiológico da mononucleose infecciosa), herpes simples, parvovirus B19 e HIV, são alguns dos agentes que podem levar a anemia aplásica. (14, 23)

A hepatite, que constitui a infecção mais comum que precede a anemia aplásica, é responsável por cerca de 5% dos casos nos países ocidentais e talvez por duas vezes essa porcentagem na Ásia. Tipicamente ocorre aplasia grave em homens jovens que se recuperam de uma forma leve de hepatite um a dois meses antes.

A mononucleose infecciosa raramente pode ser seguida de anemia aplásica, e identifica-se o vírus Epstein-Barr na medula óssea de alguns pacientes com anemia aplásica, com ou sem história pregressa sugestiva.

O parvovirus B19, um pequeno vírus não envelopado pertencente ao gênero *Eritrovirus* da família Parvoviridae (28) tem sido relacionado a dano medular, mais especificamente com a Aplasia Pura de Série Vermelha Adquirida (APSVa) porém não tem sido associado de modo convincente, a uma insuficiência generalizada e permanente da medula óssea.

É comum a ocorrência de depressão moderada da medula óssea no curso de muitas infecções virais e bacterianas, porém a doença primária é habitualmente manifesta.

Hemoglobinúria Paroxística Noturna

Hemoglobinúria paroxística noturna (HPN) é uma anemia hemolítica crônica adquirida rara, de curso clínico extremamente variável. Apresenta-se frequentemente com infecções recorrentes, neutropenia e trombocitopenia, e surge em associação com outras doenças hematológicas, especialmente com síndromes de insuficiência medular, como anemia aplásica e síndromes mielodisplásicas. (29-30)

O termo hemoglobinúria paroxística noturna refere-se à descrição de destruição de eritrócitos com liberação de hemoglobina na urina, notada principalmente por coloração marrom-escuro na primeira urina da manhã. O termo “noturna” se refere à crença inicial de que a hemólise seria desencadeada por acidose durante o sono; esta ativaria o complemento, que destruiria eritrócitos com membrana celular desprotegida. Sabe-se hoje que a hemólise acontece durante todo o dia, mas a observação de Hemoglobinúria ocorre pela manhã por causa do aumento da concentração urinária durante a noite.

A HPN tem como causa a expansão clonal não maligna de uma ou mais células troncos hematopoiéticas. Inicialmente, Dacie e Lewis associaram HPN com anemia aplásica, suspeita que veio a se confirmar em estudos recentes, pois os mesmos detectaram clone de HPN em pacientes com antecedentes de anemia aplásica. (31,32)

Gestação

Normalmente, a anemia é uma das complicações mais frequentes da gestação, devido a mudanças fisiológicas da mesma. A associação da anemia aplásica com a gestação parece ser circunstancial, desconhecendo-se qualquer relação etiológica. (1,13) O primeiro relato de anemia aplásica na gestação foi efetuado por Ehrlich, em 1884. Desde então, poucos casos foram descritos. A rara incidência torna difícil estabelecer uma relação com a gravidez e o manejo ideal nesta situação. (33,34)

No entanto, anemia aplásica está associada a alta morbimortalidade materna e fetal. Quando ocorre, implica mudança na principal proposta terapêutica, visto que o transplante de medula óssea está contra-indicado na gestação. (35)

Um estudo realizado na Colômbia, no ano de 2007 relata um caso de anemia aplásica em gestante reportando como provável causa um processo autoimune desencadeado no início

do período gestacional além de ressaltar a possibilidade de um processo de imunossupressão (36), porém tudo são apenas suposições.

Portanto, além das inúmeras complicações já conhecidas ocorridas durante o período gestacional, a importância de uma avaliação em casos de pancitopenia em gestantes cresce em sua relevância, pois estudos evidenciam a sua relação com a anemia aplásica.

Doenças imunes

De acordo com CECIL, a anemia aplásica pode ser fatal em crianças imunodeficientes que recebem hemoderivados não irradiados, bem como em pacientes que desenvolvem doença do enxerto-versus-hospedeiro associada a transfusão. A síndrome da fascite eosinofílica é associada ao desenvolvimento de anemia aplásica. A aplasia eritróide pura é associada a timoma e os pacientes com aplasia eritróide ou com pancitopenia podem apresentar hipoinmunoglobulinemia.

Anemia Aplásica Constitucional

TABELA 2

Anemia aplásica constitucional
Anemia de Fanconi
Disqueratose congênita
Síndrome de Schwachman-Diamond
Trombocitopenia amegacariocítica
Anemias aplásticas familiares
Doenças congênitas: Down, Dubowitz, Seckel

Anemia de Fanconi

Sob o título de anemia infantil, familiar semelhante a perniciosa, Fanconi descreveu um distúrbio fatal entre três irmãs que era caracterizado por pancitopenia, hipoplasia da medula óssea e anomalias congênitas. Mais de 300 casos foram registrados, com um quadro clínico bastante variável, consistindo de pancitopenia por insuficiência da medula óssea, anormalidade esqueléticas, distúrbios genéticos e risco aumentado de leucemia mieloide aguda e certos tumores sólidos. A idade usual é de 5 a 10 anos. (4, 37, 38)

Uma pigmentação marron desigual da pele, resultante da deposição de melanina, é um achado comum na Anemia de Fanconi (AF). Outras características do distúrbio incluem nanismo, microcefalia, hipogenitalismo, estrabismo, hipoplasia dos rins, dedos extras, retardamento mental e microftalmia. A anemia é detectada nos primeiros 8 anos de vida. (13, 1)

Durante a primeira década de vida os pacientes desenvolvem inicialmente macrocitose e trombocitopenia e a seguir progredem para pancitopenia grave, configurando um quadro hematológico indistinguível da anemia aplásica grave. A percentagem de reticulócitos pode estar aumentada, mas a contagem absoluta está reduzida, formas imaturas ocasionais de hemácias ou leucócitos têm sido observadas em esfregaços de sangue. Na maioria dos pacientes, a leucopenia está relacionada a neutropenia, mas em muitos todas as variedades de leucócitos estavam afetados igualmente. A medula óssea pode estar hiper ou normocelular no início do curso da doença e finalmente desenvolve-se uma hipocelularidade progressiva. Um elevado nível de hemoglobina fetal é uma característica consistente. (13)

Há vários tipos subtipos de anemia de Fanconi, denominados *grupos de complementação*. Há quinze grupos de DNA de complementações diferentes descritos em AF. A herança é autossômica recessiva. O diagnóstico da AF é fundamentado na história familiar, na consanguinidade, nas manifestações clínicas e confirmado pelas alterações citogenéticas espontâneas e induzidas por agentes clastogênicos. As células apresentam aumento das quebras cromossômicas espontâneas e induzidas por agentes como mitomicina C, bussulfan, mostarda nitrogenada, cisplatina e diepoxibutano.^{2,4} O número elevado de quebras cromossômicas constitui achado imprescindível para o diagnóstico laboratorial (37, 40, 41)

O diagnóstico preciso, clinicamente, é dificultado pela grande variedade dos fenótipos da AF, incluindo outras síndromes genéticas. A determinação celular do fenótipo da Anemia de Fanconi é determinada segundo fitohemaglutinina estimulada por culturas de sangue total. Embora este teste se caracterize por ser padrão ouro no diagnóstico para AF, o teste não é 100% específico, pois em alguns casos da síndrome de Nijmegen podem resultar em resultados falso negativos (42, 43, 1.)

A maioria dos pacientes com Anemia de Fanconi, respondem à terapia de andrógenos e corticosteroides. A concentração de neutrófilos aumenta na maioria dos pacientes, porém, a resposta das plaquetas é menos consistente. Pacientes com anemia aplásica de Fanconi necessitam de manutenção contínua na terapia com andrógenos, e a maioria morre de hemorragia ou infecção na segunda década de vida. A globulina antitímocítica e ciclosporina A, não são indícios de resposta significativa, e os pacientes respondem transitoriamente a

citocinas. Alguns pacientes receberam infusões de suas próprias células reparadas por este processo, porém sem uma resposta hematológica (4)

Porém, o único tratamento com perspectiva de cura hematológica somente é alcançado através do transplante de células-tronco hematopoéticas (TCTH). Na fase de aplasia, este procedimento atinge resultados excepcionais principalmente no paciente pouco transfundido e que tenha um irmão totalmente compatível. (44)

Disceratose congênita

A disceratose congênita (DC) é uma forma rara de displasia ectodérmica hereditária descrita inicialmente por Zinsser, em 1906 e, posteriormente, caracterizada por Cole e Engman, por isso recebendo a denominação de síndrome de Zinsser-Cole-Engman. Trata-se de uma genodermatose multissistêmica rara, caracterizada classicamente por uma tríade de manifestações clínicas, incluindo pigmentação reticular da face, pescoço e ombros; distrofia ungueal e leucoplasia das mucosas. Afeta predominantemente homens, mas existem casos descritos no sexo feminino. A principal forma de herança é a recessiva ligada ao X, podendo também ser transmitida de forma autossômica dominante ou recessiva. Em geral as alterações não estão presentes ao nascimento, mas desenvolvem-se progressivamente com o decorrer dos anos, na maioria dos casos entre cinco e 10 anos de idade. Existe predisposição para o desenvolvimento de doenças malignas e complicações pulmonares graves. (45, 1)

A relação da DC com a anemia aplásica é evidenciada com a evolução da doença, que por sua vez pode ocorrer em mais de 90% dos casos. Primeiramente, anemia e trombocitopenia são as alterações encontradas no hemograma. A medula óssea apresenta-se inicialmente hiperclular e evolui para pancitopenia e hipoplasia, características da anemia aplásica severa, seguida de macrocitose e elevação da hemoglobina fetal. (1)

O tratamento é realizado com andrógenos (oximetolona) e corticosteroides. O uso de fatores de crescimento pode melhorar a neutropenia em alguns pacientes. Tratamento de suporte com ácido aminocapróico, antibióticos e transfusões sanguíneas também são recomendados. (1)

Síndrome de Schwachman-Diamond

A Síndrome de Schwachman-Diamond é caracterizada por uma deficiência pancreática exócrina, alterações esqueléticas e vários graus de citopenias, particularmente neutropenia, por isso eles são suscetíveis a infecções bacterianas recorrentes, particularmente aquelas do trato respiratório superior, orofaringe e pele. Além disso, os pacientes com a

Síndrome de Schwachman-Diamond graus variáveis de anemia ou trombocitopenia. Defeitos na célula progenitora hematopoética e uma deficiência na produção de citocinas pelo estroma da medula óssea parece contribuir para a insuficiência medular e consequente anemia aplásica. O transplante de medula óssea oferece a possibilidade de cura, apesar das graves complicações já registradas. (1,46)

Trombocitopenia amegacariocítica

É uma doença muito rara de trombocitopenia na infância, caracterizada por uma acentuada diminuição dos megacariócitos da medula óssea nos primeiros anos de vida que se converte posteriormente na insuficiência de medula óssea e pancitopenia. Estudos recentes demonstram que ela pode ser causada por um defeito intrínseco das células progenitoras (1,47). Mutações no gene MPL, receptor para trombopoetina, e responsável pela proliferação e diferenciação de megacariócitos e plaquetas é a causa molecular da trombocitopenia amegacariocítica congênita. (48)

Sua relação com anemia aplásica resume-se no fato de a mesma ser uma consequência da evolução da doença.

Aplasia Pura de Série Vermelha Congênita: Anemia de Diamond-Blackfan (ADB)

Esta é uma doença rara, apresentando um grande espectro de manifestações clínicas. A doença permanece obscura e recentes achados, sugerem a apoptose acelerada dos precursores eritróides. (1). Estudos recentes demonstram que a mesma tem uma relação com uma mutação no gene RPS19, que codifica a proteína ribossômica S19. (49) Caracteriza-se por anemia normo ou macrocítica, sem acometimentos das demais séries hematopoiéticas as contagens de leucócitos e plaquetas estão dentro da variação normal. Não ocorrem manifestações hemorrágicas. A medula óssea parece normal a biopsia, com exceção de uma grosseira deficiência de precursores eritróide. (34)

Os sintomas aparecem nos primeiros meses de vida, traduzidos por anemia e reticulocitopenia intensas, sendo o número de reticulócitos próximo de zero. Anomalias congênitas com alterações craniofaciais, alterações de polegares, anormalidades renais e cardíacas são comuns. Aproximadamente 25% dos pacientes são leucopênicos, e a contagem de plaquetas é normal ou discretamente aumentada (1,4)

A única opção terapêutica curativa para pacientes com ADB é transplante de células pluripotentes hematopoiéticas. (50). Entretanto, o procedimento é associado com grandes riscos durante o curso da doença, 17% de todos os pacientes doentes entram em remissão

espontaneamente ou induzidos a algum tipo de droga. O mecanismo por trás da remissão permanece desconhecido, e 15% destes pacientes entram em recaída. (51)

Manifestações clínicas

A maioria dos pacientes procura auxílio médico devido a sintomas que aparecem como resultado de queda de valores hematimétricos(1). Manifestações hemorrágicas secundárias a trombocitopenia são as mais alarmantes e geralmente é o primeiro sintoma a ser percebido pelo paciente. Sangramento volumoso em qualquer órgão pode ocorrer e ser causa de óbito, como observado principalmente no SNC pulmão. A infecção é pouco comum como sintoma inicial da AA, em contraste com a agranulocitose, em que as síndromes podem consistir em faringite, infecção anorretal e sepse franca. Uma característica notável da AA consiste na restrição dos sintomas ao sistema hematológico. Com frequência, os pacientes sentem-se e parecem notavelmente bem a despeito da drástica redução nas contagens de células sanguíneas. As queixas sistêmicas e a perda de peso devem sugerir outras causas de pancitopenia. (4, 13)

Uma característica notável da AA consiste na restrição dos sintomas ao sistema hematológico. Com frequência, os pacientes sentem-se e parecem notavelmente bem a despeito da drástica redução nas contagens de células sanguíneas, pois existe uma grande capacidade dos pacientes se adaptarem a um nível anormalmente baixo de hemoglobina, mesmo na presença de anemia de intensidade moderada ou intensa, o paciente poderá ser assintomático e outros referem fadiga, dispneia, zumbidos, palidez acentuada na pele As queixas sistêmicas e a perda de peso devem sugerir outras causas de pancitopenia. Deve-se investigar a possibilidade do uso de fármacos, exposição a substâncias químicas e ocorrência anterior de infecções virais. (1, 4)

Em relação ao exame físico, com frequência existem petéquias e equimoses podendo ocorrer hemorragias retinianas. . Palidez cutaneomucosas também é comum, exceto nos casos mais agudos ou quando o paciente tenha realizado transfusões sanguíneas. Linfadenopatia e esplenomegalia são muito raras na AA. (4)

Como regra, aparecem mais tarde ulcerações na boca e faringe ou celulite de baixo grau no pescoço. Nos casos idiopáticos, a doença é frequentemente notada em um caso de distúrbio febril do tipo comum. Nas formas secundárias, os sintomas podem-se desenvolver algumas semanas ou até vários meses após exposição ao agente causativo. O primeiro sinal de envenenamento por benzeno pode aparecer com início de uma infecção, um longo tempo após a interrupção da exposição. (52,13)

Diagnóstico

O diagnóstico de AA é um tanto quanto difícil de ser realizado, pois temos de avaliar uma série de circunstâncias antes de fazê-lo, pois outras causas de pancitopenia devem ser excluídas.(13) Primeiramente, verifica-se algumas manifestações clínicas secundárias a pancitopenia, como fadiga, astenia, palpitações, palidez entre outras já citadas. Posterior, ao exame físico, é de vasta importância a solicitação de um mielograma e biópsia da medula óssea além da análise do sangue periférico para confirmar o diagnóstico de pancitopenia.

Em amostras de biópsia de medula óssea de pacientes com anemia aplásica, geralmente nota-se apenas material branco amarelado, consistindo principalmente de células do estroma, macrófagos com pigmento férrico, linfócitos, plasmócitos e raros elementos das linhagens granulocíticas. Eventualmente a aplasia pode atingir setores específicos da medula, como ocorre nas aplasias puras de série vermelha, nas agranulocitoses ou nas púrpuras amegacariocíticas. (34) Os megacariócitos estão sempre bastante reduzidos ou ausentes. As áreas adjacentes à espícula devem ser examinadas a procura de mieloblastos, que não estão aumentados na anemia aplásica. (4,1)

A punção realizada para a realização da análise da medula óssea é classificada por muitos um processo muito incômodo para o pacientes. Sendo assim, alguns pesquisadores sugerem a utilização de métodos não invasivos, como ressonância magnética para classificação e quantificação do conteúdo medular. (53) Porém, a avaliação histológica da medula obtida por biópsia é essencial, pois além de avaliar a celularidade global, contribui para afastar outras doenças infiltrativas, como mielofibrose, tricoleucemias agudas e metástases.

A Anemia Aplástica pode apresentar-se de moderada a grave, conforme os critérios que seguem:

- Moderada – medula óssea com menos de 30% de celularidade e presença de menos citopenia em duas séries (hemoglobina menor de 10 g/dl, plaquetas abaixo de 50.000/mm³ ou neutrófilos abaixo de 1.500/mm³), com ausência de pancitopenia grave (definida pela presença de no mínimo 2 dos 3 seguintes critérios: contagens de reticulócitos abaixo de 20.000/mm³, neutrometria abaixo de 500/mm³ e plaquetometria abaixo de 20.000/mm³);
- Grave – medula óssea com menos de 25% de celularidade, ou com menos de 50% de celularidade e em que menos de 30% das células são precursores hematopoiéticos, e presença de no mínimo 2 dos 3 critérios: contagens de reticulócitos abaixo de 20.000/mm³,

neutrometria abaixo de 500/mm³ e plaquetometria abaixo de 20.000/mm³. O número de neutrófilos ao diagnóstico menor do que 200/mm³ caracteriza a AA como muito grave.

A classificação da gravidade da doença pode auxiliar no tratamento mais adequado a ser utilizado (54, 11). Alguns destes parâmetros laboratoriais foram estudados recentemente como possíveis mediadores de resposta e sobrevida de pacientes com AA grave. Pelo menos dois estudos que tentaram identificar estes fatores e uma contagem absoluta de linfócitos igual ou acima de 1.000/mm³, de neutrófilos acima 300/mm³ e de reticulócitos igual ou acima de 25.000/mm³, além da idade menor de 18 anos, parece estratificar os pacientes com maiores chances de resposta à terapia imunossupressora e maior sobrevida em 5 anos (55, 56)

Na grande maioria dos casos de anemia aplásica, o sangue periférico nos revela eritrócitos normocrômicos e moderadamente macrocíticos, presença de policromatófilos, pontilhados e eritroblastos além de contagem de reticulócitos normal ou baixa. Em alguns casos é registrada uma anisocitose e pecilocitose além de escassez de plaquetas e granulócitos. A neutropenia é de importância prognóstica, pois quando a contagem é menor que 200 neutrófilos/ml, é alto o risco de infecções graves. O número de linfócitos pode ser normal ou reduzido. (13, 1)

Porém, alguns desses achados se diferem em alguns casos de anemia aplásica ou aplasia medular. Em casos de anemia de Blackfan-Diamond, inicialmente há anemia e macrocitose, com baixa contagem de reticulócitos. A contagem de neutrófilos é normal ou pouco reduzida; contagens de plaquetas normais ou elevadas; com a evolução, podem surgir neutropenia e/ou trombocitopenia, evoluindo para pancitopenia. Pacientes com aplasia eritróide pura adquirida, apresentam anemia macrocítica ou normocítica; linfocitose com linfócitos grandes e granulares. (37)

A concentração de hemoglobina pode ser de 7g/dl e o hematócrito de 20% ou inferior, quando o paciente é examinado pela primeira vez, com contagem de leucócitos inferiores a 800/ml. Tempo de sangramento prolongado e tempo de coagulação, reflete a diminuição do número de plaquetas. Durante as emissões espontâneas, a trombopoiese costuma ser a última a normalizar, e muitos pacientes persistem durante anos com trombocitopenia residual. Ferritina plasmática estará aumentada ao início devido a baixa utilização do ferro, que por sua vez pode estar elevado, e os pacientes maciçamente transfundidos terão os níveis de ferritinas muito elevados. A produção de eritropoetina é aumentada, encontrando-se em níveis de até 10.000 mU/ml, 500 a 1000 vezes superior a concentração normal. (1, 4, 13, 14) O nível de

hemoglobina fetal pode estar moderadamente aumentado, sem qualquer implicação clínica e prognóstica. Presumivelmente, eritrócitos que contêm hemoglobina F são produzidos por um clone de células formadas numa tentativa de compensar a anemia grave. (16)

Posterior à avaliação clínica e realização do diagnóstico de anemia aplásica, é muito importante a investigação etiológica da doença, pois uma correta interpretação do clínico facilitará o tratamento da mesma, aumentando as chances de um bom prognóstico.

Diagnóstico Diferencial

Como descrito anteriormente, um dos fatores que dificultam o diagnóstico da anemia aplásica é a relação da pancitopenia, sua principal característica, com algumas outras doenças. A Síndrome Mielodisplásica caracteriza-se por ser a de diagnóstico diferencial mais difícil, pelo fato da medula óssea também apresentar-se hipoplásica. Porém, alguns aspectos que seguem auxiliam sua diferenciação:

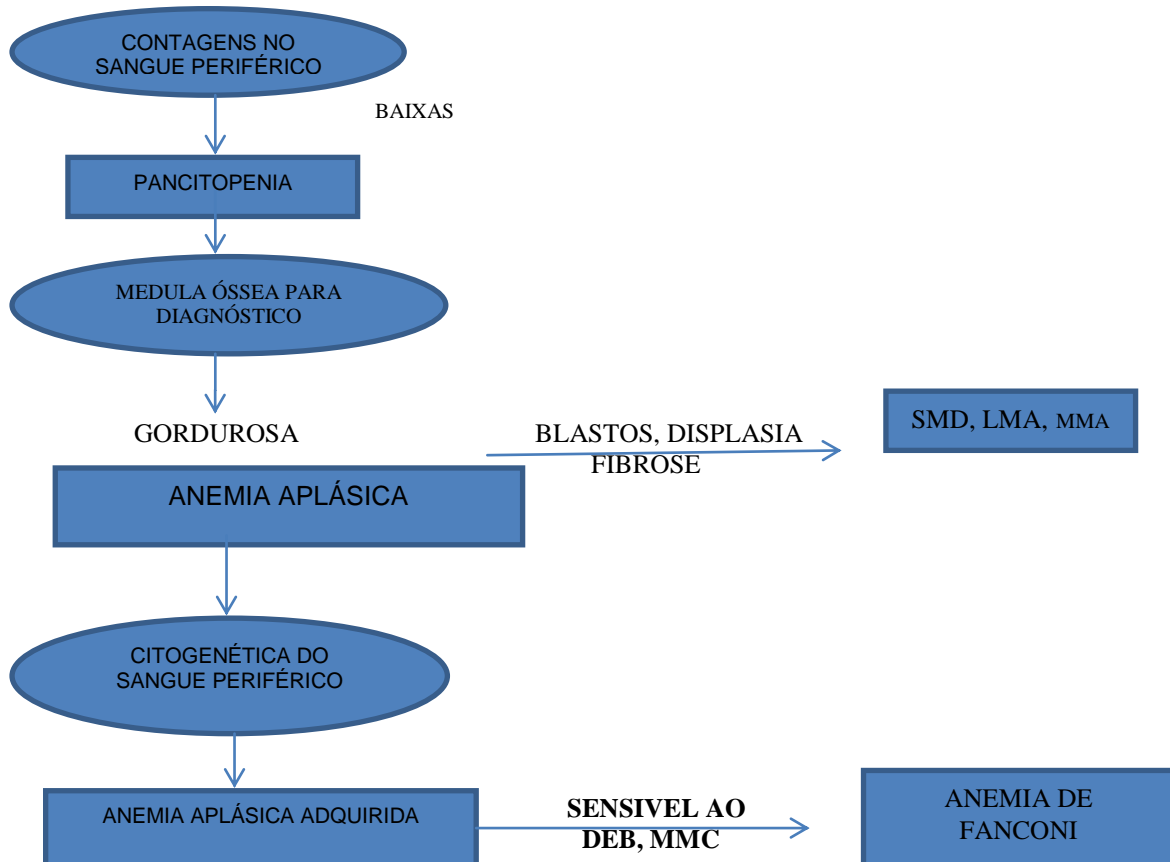
- Alterações morfológicas podem ser encontrados em eritroblastos e na série granulocítica. (1)
- A descoberta de formas imaturas displásicas das séries vermelhas (que podem apresentar alterações nucleares como pseudo-Pelger-Huet e desgranulação citoplasmática), ou brancas (precursores mielóides) no sangue periférico é uma forte evidência contra a anemia aplásica, embora haja exceções (1, 13)
- O achado de megacariócitos de pequeno diâmetro e com único núcleo, também auxilia no diagnóstico da mielodisplasia, da mesma forma que a presença de alterações citogenéticas comuns a síndrome mielodisplásica contribui para o diagnóstico diferencial.(4)
- As aplasias constitucionais habitualmente estão associadas a outras manifestações clínicas, como na Anemia de Fanconi, onde apenas 20% não apresentam as malformações características, daí as necessidades de pesquisar as alterações citogenéticas patognomônicas dessa doença em todos os pacientes com aplasia abaixo de 20 anos de idade (1)
- Aspectos clínicos como linfadenopatia e esplenomegalia praticamente excluem o diagnóstico de AA. Pode-se requerer alguns exames de imagem para excluir a possibilidade de lesões nos ossos ou tumores não evidentes ao exame físico. O exame de urina não pode ser desprezado, pois pode evidenciar um mieloma múltiplo ou carcinoma renal.(1,4,13)

- Quantificação de células CD34+ na medula óssea é frequentemente útil

Além da Mielodisplasia, podemos citar outros casos de exclusão, como:

- possibilidade de anemia megaloblástica, onde apresenta uma celularidade medular normal;
- hemoglobinúria paroxística noturna, através da pesquisa de deficiência de GPI-AP, marcador da mesma;
- nas as enfermidades com hiperesplenismo secundário,
- em casos de leucopenia estar associada à neutropenia. Se todos os tipos de leucócitos estiverem reduzidos em numero ou se os linfócitos estiverem reduzidos a um grau maior do que a serie neutrofilica, o lúpus eritematoso sistêmico ou até a doença de Hodgkin devem ser considerados.
- investigação completa em relação a exposição a possíveis agentes tóxicos (1)

Decisões diagnósticas em pacientes que apresentam pancitopenia



Tratamento

O tratamento da anemia aplásica visa regenerar a hematopoese deficientes e reduzir os riscos determinados pelas citopenias por meio de medidas de apoio. A restauração da hematopoese pode ser alcançada pelo tratamento imunossupressor ou pelo transplante de medula óssea. (1). Porém, é muito importante que sejam identificados os possíveis agentes que desencadeiam o quadro de aplasia, como uso de medicamentos, agentes químicos ou físicos. Quando presentes, devem ser retirados do uso do paciente logo que possível.

No início as infecções são as mais comuns e devem ser tratadas precocemente, mesmo antes da identificação do agente, com antibiótico de largo espectro. As infecções por fungos ocorrem devido à persistência da granulocitopenia, principalmente, quando associada ao uso de corticosteróide. A reposição de hemácias é indicada quando a concentração de hemoglobina estiver abaixo de 7,0g/dl. Obviamente, no caso de existir qualquer agente suspeito de causar aplasia, este deverá ser eliminado.

O tratamento de AA varia de acordo com o estágio da doença e com a idade do paciente.(57) Para os pacientes que possuem doador HLA compatível, o transplante de medula óssea (TMO) é o tratamento de escolha, especialmente para o grupo de pacientes com menos de 40 anos e com poucas ou sem transfusões prévias. A taxa de resposta ao TMO é de 80% a 90%. (54) Baseando-se na observação de que o mecanismo imune possa suprimir a hematopoiese, o tratamento da anemia aplástica com imunossupressores tem sido considerado como o tratamento de escolha para os pacientes que não possuem doador HLA compatível ou com mais 40 anos de idade.(58, 59, 60) O regime de imunossupressão ideal deverá combinar baixa toxicidade com alta taxa de resposta e baixo risco de recidiva e complicações tardias (61, 62)

Os imunossupressores (IS) comprovadamente eficazes são globulina antilinfocítica – GAT-, ciclosporina A – CSA - e corticosteroides, com ou sem factor de crescimento (G-CSF). (1). Esta combinação é muito eficaz em pacientes com anemia aplástica severa (vSAA), mas em menor grau, em pacientes com Anemia não severa (NSAA). Como resultado, a gravidade, conforme identificado pelo número de neutrófilos (<200, 2-500,> 500), já não é um indicador do resultado. Idade costumava ser um preditor significativo apenas no transplante: agora é também muito significativo em pacientes que receberam IS. Sobrevida global não melhorou na última década para os pacientes que receberam IS (63)

Estudos recentes comprovaram que a associação de CSA e GAT é o tratamento padrão para os pacientes com AA grave, crianças ou adultos, não candidatos à TCTH alogênico, mostrando superioridade em termos de sobrevida (64, 65) A GAT é um potente imunossupressor que desencadeia imunossupressão intensa em pacientes já neutropênicos graves. Sua utilização requer atendimento em uma unidade hospitalar e monitorização intensiva, dentre as complicações possíveis, estão anafilaxia, febre e infecções graves. Durante sua administração, deve ser oferecido aos pacientes suporte transfusional intensivo com concentrado de plaquetas. Após um primeiro tratamento com GAT e ciclosporina, uma segunda dose de GAT pode ser utilizada quando não houver resposta adequada ao primeiro tratamento ou se houver uma recaída. Recomenda-se, entretanto, que seja aguardado um período de até 4 meses para que se repita a administração de GAT, uma vez que este é o tempo descrito na literatura para que se dê a ação do medicamento. Prednisona pode ser combinada com a ciclosporina em pacientes mais idosos e nos quais a capacidade funcional esteja comprometida para encarar um tratamento com GAT. A retirada de prednisona, assim como a de ciclosporina, deverá ser lentamente para se evitar recidivas (65)

O TMO é tratamento de eleição para os casos de aplasia severa e muito severa, em indivíduos, que tenham idade inferior a 40 anos e que possuam doador aparentado HLA idêntico, habitualmente um irmão. Imediatamente após o diagnóstico de aplasia medular, procede-se à busca familiar de um doador e, existindo um compatível, o TMO deve ser realizado o mais precoce possível, no sentido de evitar transfusões sanguíneas e de reduzir o risco de graves complicações infecciosas e hemorrágicas. O tipo de condicionamento para o transplante não está totalmente resolvido, pois há vantagens e desvantagens nos regimes mais utilizados. (66)

Apesar da inegável efetividade, o TMO pode levar a algumas complicações, tais como infecções prévias, rejeição e a doença do enxerto contra o hospedeiro (DECH). Atualmente a incidência de rejeição é de aproximadamente 10% e pode ocorrer precocemente, ou tardiamente após total recuperação hematopoética. O tratamento de suporte baseia-se na reposição de plaquetas e hemácias e na prevenção de infecções.

Outra possibilidade de tratamento utilizado são aqueles realizados mediante fatores de crescimento hematopoiéticos. Administrando fármacos que estimulam as colônias de granulócitos (G-CSF) e / ou grânulo para macrófagos (GM-CSF), podem aumentar o número neutrófilos, mas geralmente pacientes com e sem mielopoese e neutropenia residual severa.(68, 69)

Materiais e Métodos

O presente artigo foi realizado através de uma pesquisa bibliográfica em literatura específica da área, abrangendo anemia aplásica, a partir de uma seleção de artigos, obtidos junto aos principais bancos de dados e bibliotecas virtuais de saúde e medicina, como o PubMed, Scielo, Bireme, Elsevier, além de revistas, livros próprios. A busca foi realizada no período de outubro de 2012 a março de 2013,

Discussão

A anemia aplásica trata-se de uma doença de grande complexidade e merece muita atenção por parte do profissional clínico e analista laboratorial. Diversos etiológicos físicos ou químicos, agentes virais e constitucionais, relação com algumas patologias graves como mielodisplasias que dificultam seu diagnóstico clinico-laboratorial e do complicado tratamento que visa normalizar toda a hematopoese entre outros, são apenas alguns dos aspectos a serem analisados e discutidos, tornando a pesquisa sobre o assunto extensa e muito complexa.

Estudos sobre a incidência da anemia aplásica concluem que a mesma parece variar geograficamente, porém com mais frequência em países orientais e do leste, devido a fatores ambientais.(70) No Brasil a incidência é muito baixa e a maioria dos casos são considerados idiossincráticos.

Sabe-se que a principal característica da anemia aplásica são os efeitos causados sobre a hematopoese e consequente falência medular. Sinais clínicos característicos da anemia como cansaço, fraqueza, falta de ar, palidez entre outras, além de episódios hemorrágicos e alta suscetibilidade a infecções são aspectos muito importante para o inicio da investigação. Porém, o principal dado a ser levado em consideração, é a pancitopenia revelada no sangue periférico, ou seja, o decréscimo de todas as linhagens hematopoéticas. Nesse momento, é de vasta importância a solicitação da análise medular, e avaliação das características citomorfológicas da medula óssea, além da investigação das prováveis causas, para classificar a anemia aplásica como adquirida ou constitucional, que facilitará no seu posterior tratamento.

Existem várias pesquisas relacionadas aos agentes etiológicos da anemia aplásica. Ação farmacológica e química, agentes virais, como parvovirose, HIV e Epstein-Barr, e sua relação com doenças como Hemoglobinúria Paroxística Noturna e Mielodisplasia, além daquelas relacionadas a anemias aplásicas congênitas se destacam. Porém, as mais relevantes

são relacionadas a Anemia de Fanconi, principal causa de anemia aplásica constitucional. Pesquisas genéticas relacionadas a possíveis causas e avanços no diagnóstico da doença são alguns temas dos principais artigos sobre a Anemia de Fanconi. Podemos destacar entre eles a pesquisa de quebras cromossômicas em pacientes com Anemia de Fanconi como as realizadas pelo Department of Clinical Genetics, VU University Medical Center de Amsterdam, na Holanda. (71), ou ainda a busca de novos mecanismos e estratégias terapêuticas realizada por pesquisadores alemães (72), ou ainda a realização do diagnóstico pré-natal da doença em um paciente coreano, (73) entre outros.

Os mecanismos pelos quais a aplasia medular se desenvolve, não estão perfeitamente esclarecidos. Sendo assim, vários estudos avançam e têm como foco principal analisar profundamente os danos sobre a célula progenitora hematopoética, e fatores de crescimento, além de analisar interferências no microambiente medular em pacientes com anemia aplásica, ações essas geralmente relacionadas com linfócitos T.

Pesquisas revelam, por exemplo, que células anormais do sistema imune secretam moléculas que causam danos sobre a célula progenitora hematopoética, causando efeitos sobre células estromais da mesma, diminuindo consideravelmente os fatores de crescimento, levando à hipocelularidade. Zeng et.al nos mostrou que há vários genes diferentemente expressos em linfócitos T CD4+ e CD8+ em pacientes saudáveis e doentes. Uma variedade de citocinas e quimiocinas anômalas desempenham papéis importantes no recrutamento e ativação dos linfócitos com consequente ação citotóxica em células alvo da medula óssea em pacientes com anemia aplásica. Com base nessas informações, um grupo de chineses realizaram uma pesquisa com alguns pacientes doentes e saudáveis e concluíram que o perfil de expressão gênica relaciona-se com múltiplos defeitos em propriedades biológicas de células mesenquimais da células progenitora medulares BM-MSCs em pacientes com AA, e que estes defeitos pode finalmente levar a agravar a insuficiência da medula óssea.(74)

O diagnóstico laboratorial é realizado mediante a análise criteriosa do sangue periférico e da medula óssea e em alguns casos, como na anemia de Fanconi, é importante um estudo genético. Quanto mais cedo é realizado o diagnóstico e seu tratamento de suporte específico, mais favorável será seu prognóstico. O diagnóstico diferencial é outro aspecto importante a ser relatado, pois as características tanto clínicas como laboratoriais da anemia aplásica são muito semelhantes com outras patologias, principalmente com respeito a síndrome mielodisplásica.

O tratamento da anemia aplásica deve ser iniciado logo após a realização do diagnóstico, e visa tratar as complicações secundárias à pancitopenia e restaurar a

hematopoese normal, através da reposição de células progenitoras mediante transplante de medula óssea e/ou supressão do sistema imunológico. Várias pesquisas avançam em relação ao transplante de medula óssea e relatam a importância de doadores HLA idênticos (halogênicos) e sua relação com a sobrevida livre de doença e complicações posteriores ao procedimento. Alguns aspectos, como transfusões prévias e idade do paciente são relevantes para um bom prognóstico.

A grande maioria relata a importância da utilização de imunossuppressores com ou sem fatores de crescimento, destacando a Globulina antilinfocítica, ciclosporina A e corticosteroides por alguns meses juntamente com a terapia de suporte, sendo a idade um fator de predisposição ao transplante de medula óssea(TMO). Estudos revelam que ultrapassa a 90% a sobrevida dos pacientes submetidos a TMO halogênicos.

Considerações finais

A presente pesquisa nos demonstra que, apesar da anemia aplásica apresentar-se idiossincrática em grande parte dos casos, a dificuldade de diagnóstico e posterior tratamento geram grandes dificuldades para o clínico e analista laboratorial. Além disso, trata-se de casos de difícil diagnóstico, pois além da importância da análise dos sinais clínicos (em casos da anemia de Fanconi, por exemplo) e do sangue periférico, necessita-se de uma biópsia da medula óssea para a realização do mesmo.

Por outro lado, pesquisas sobre as possíveis causas da falência medular e sua relação com fatores de crescimento das células pluripotentes hematopoéticas avançam bem como o sucesso do tratamento da doença seja através de drogas imunossupressoras ou transplante halogênico de medula óssea.

Referências bibliográficas

1. Zago Marco Antonio; Falcão, Roberto Passetto; Pasquini, Ricardo. **Hematologia Fundamentos e Prática**. 1 ed. São Paulo: Atheneu, 2005. p. 151-187.
2. Rasquejo, Perez. **Hematologia**. 3 ed. Caracas: Editorial Disinlimed CA. 1995. Sala de Bioti Renate. Anemia por lesión o insuficiencia de células madres medulares: 67-83.
3. Failace, Renato et al. **Hemograma: manual de interpretação**. 4 ed. Porto Alegre: Artmed:2003. p. 133-135.

4. Goldmann, Bennedett. Cecil Tratado de Medicina Interna. 21ªed.Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2001. p. 941-947.
5. Willians, DM; Lynch, RE; Cartwright, GE. **Drug-induced aplastic anemia**. Semin hematology; 10; 195-223, 1973
6. Gewirtz AM, Hoffman R. Current considerations of the etiology of aplastic anemia. Crit Rev Oncol Hematol;4:1–30, 1985
7. Gordon Smith EC, Issaragrisil S. Epidemiology of aplastic anaemia. Baillière's Clinical Haematology;5:475–491, 1992
8. Aplastic anemia, diagnostic, pathogenesis, clinical manifestations and diagnosis. Disponível em www.uptodate.com, acesso em 24/02/2013.
9. Hamerschlak N, Maluf E, Pasquini R, Eluf-Neto J, Moreira FR, Cavalcanti AB, Okano IR, Falcão RP, Pita MT, Loggetto SR, Rosenfeld LG, Lorand-Metze IG. Incidence of aplastic anemia and agranulocytosis in Latin America--the LATIN study. Sao Paulo Medical Journal, 2005 May 2;123(3):101-4
10. Issaragrisil S, Leaverton PE, Chansung K, Thamprasit T, Porapakham Y, Vannasaeng S, Piankijagum A, Kaufman DW, Anderson TE, Shapiro S, Young NS. Regional patterns in the incidence of aplastic anemia in Thailand. Am J Hematol;61:164–168, 1999.
11. Bacigalupo A, Passweg J. Diagnosis and treatment of acquired aplastic anemia. Hematol Oncol Clin North Am. 2009 Apr;23(2):159-70.
12. Aplastic Anemia. In: Williams Hematology, 7ed. McGraw-Hill Medical, 2007.
13. Aplastic Anemia In: Wintrobe's Clinical Hematology, 11ed. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2004.
14. Hoffbrandt, A.V., Pettit, J.E. Hematologia Clínica Ilustrada: Manual e Atlas Colorido. 3.Ed. São Paulo: Manole, 2001.
15. Young NS, Calado RT, Scheinberg P .Current concepts in the pathophysiology and treatment of aplastic anemia. Blood 108: 2509–2519, 2006
16. Li JP, Zheng CL, Han ZC .Abnormal immunity and stem/progenitor cells in acquired aplastic anemia. Crit Rev Oncol Hematol 75: 79–93,2010.

17. Zoumbos NC, Gascon P, Djeu JY, Young NS .Interferon is a mediator of hematopoietic suppression in aplastic anemia in vitro and possibly in vivo. *Proc Natl Acad Sci U S A* 82: 188–192, 1985.
18. Verma A, Deb DK, Sassano A, Kambhampati S, Wickrema A, et al. Cutting edge: activation of the p38 mitogen-activated protein kinase signaling pathway mediates cytokine-induced hemopoietic suppression in aplastic anemia. *J Immunol* 168: 5984–5988, 2002.
19. Sloand E, Kim S, Maciejewski JP, Tisdale J, Follmann D, et al. Intracellular interferon-gamma in circulating and marrow T cells detected by flow cytometry and the response to immunosuppressive therapy in patients with aplastic anemia. *Blood* 100: 1185–1191, 2002.
20. Maciejewski JP, Hibbs JR, Anderson S, Katevas P, Young NS. Bone marrow and peripheral blood lymphocyte phenotype in patients with bone marrow failure. *Exp. Hematology*;22:1102-10, 1994
21. Young NS. Immune pathophysiology of acquired aplastic anaemia. *Europe Journal Haematology*;60:55-9, 1996
22. Young NS et al. The problem of clonality in aplastic anemia: Dr. Damesheks riddle, restated. *Blood*, 85 3367-3377, 1992.
23. García Sergio Machín, Svarch, Eva, Bales, Elvira Dorticós. Aplasia Medular. Actualización, *Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter*, Havana, v.15, n. 2, p. 79-90 , 1999.
24. Bricks, A Lucia Ferro. Analgésicos, antitérmicos e antiinflamatórios não hormonais: Toxicidade - Parte I. *Jornal de Pediatria*, Rio de Janeiro-RJ, 75(1):11-22, 1999.
25. Robins MM et al. Aplastic anemia secondary to anticonvulsants. *Am Djs Child* 104;614, 1962
26. Soto Álvaro, Lavados Manuel, Araya Fernando. Rash, y anemia aplásica inducidos por fenitoína: caso clinico. *Revista chilena neuro-psiquiatria* 49 (2): 171-176, 2011.
27. Kaczorowska-Hac1 Barbara, Matheisel Agnieszka, Maciejka-Kapuscinska Lucyna, Wisniewski Jakub, Alska Anna, Adamkiewicz-Drozynska Elzbieta, Balcerska Anna, Reszczynska Iwona. Anemia secondary to valproic acid therapy in a 13-year-old boy: a case of *Medical Case Reports*, 6:239, 2012.
28. Corcoran A, Doyle S. Advances in the biology, diagnosis and host-pathogen interactions of parvovirus B19. *Journal Medical Microbiology* 53: 459-75, 2004;

29. Parker C, Omine M, Richards S, Nishimura J, Bessler M, Ware R, et al. Diagnosis and management of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood*. 106(12):3699-709, 2005;
30. Besa EC. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria, in eMedicine. WebMD, 2007
31. Dacie JV, Lewis SM. Paroxysmal nocturnal haemoglobinuria: variation in clinical severity and association with bone-marrow hypoplasia. *Br J Haematol*. 7:442-57, 1961;
32. Lewis SM, Dacie JV. The aplastic anaemia--paroxysmal nocturnal haemoglobinuria syndrome. *Br Journal Haematology* 13(2):236-51, 1967;
33. Oosterkamp HM, Brand A, Kluin-Nelemans JC, Vandenbroucke JP. Pregnancy and severe aplastic anaemia: causal relation or coincidence? *Br J Haematol*; 103:315-6, 1998.
34. Lorenzi TF. Manual de hematologia: propedêutica e clínica. 1a ed. Rio de Janeiro: MEDSI; Anemias; p.185-277, 1992.
35. Telles Rosiane Alves de Sousa, Veras, Danyelle Craveiro de Aquino, Soares Maria de Fátima Veloso, Augusto Ana Paula Andrade, Junior Carlos Augusto Alencar. Anemia Aplástica e Gravidez: Relato de Caso. *Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetricia* v24 (4): 343-346, 2002.
36. Barranco Luis Carlos Alvarez; Barros Jose; Guervara Michele Landrón. Anemia aplásica y embarazo – reporte de caso. *Revista científica Salud Uninorte*, Barranquilla, Colombia; v23(1): 120-126, 2007
37. Jain Barbara. Células sanguíneas 4ª Ed. Porto Alegre: Artmed, 2007. p. 374-375.
38. Bluhm SS, Anstey AV. Disorders of skin colour. In: Burns T, Breathnach S, Cox N, Griffiths C, editors. *Rook's Textbook of Dermatology*. Malden: Blackwell; 2004. p.39.1-68.
39. Tsao H. Neurofibromatosis and tuberous sclerosis. In: Bologna JL, Horn TD, Mascaró JM, Mancini AJ, Salasche SJ, Saurat JH eds, et al. *Dermatology*. London: Mosby; 2003. p. 853-67.
40. Tischkowitz M, Dokal I. Fanconi anaemia and leukaemia - clinical and molecular aspects. *Br Journal Haematology* 2004;126:176-91.

41. Oostra Anneke B., Nieuwint Aggie W. M., Joenje Hans, Hindawi Johan P. deWinter. *Research Article* Diagnosis of Fanconi Anemia: Chromosomal Breakage Analysis, Hindawi Publishing Corporation vol. 2012. *Amsterdam*, 22 December 2011;
42. K. Nakanishi, T. Taniguchi, V. Ranganathan et al., "Interaction of FANCD2 and NBS1 in the DNA damage response," *Nature Cell Biology*, vol. 4, no. 12, pp. 913–920, 2002.
43. H. V. New, C.M. Cale, M. Tischkowitz et al., "Nijmegen breakage syndrome diagnosed as fanconi anaemia," *Pediatric Blood and Cancer*, vol. 44, no. 5, pp. 494–499, 2005.
44. Verma A, Deb DK, Sassano A, Kambhampati S, Wickrema A, et al. (2002) Cutting edge: activation of the p38 mitogen-activated protein kinase signaling pathway mediates cytokine-induced hemopoietic suppression in aplastic anemia. *J Immunol* 168: 5984–5988.
45. Dokal I, Mallory SB, Krafchik BR. Dyskeratosis congenita in all its forms. *Br Journal Haematology* 2000;110(4):768-79.
46. Síndrome de Swachman Diamond disponível em: <http://pancreas2010.blogspot.com.br/2010/03/síndrome-de-shwachman-diamond.html>, acesso dia 12/03/2013.
47. Trombocitopenia amegacariocítica, diagnóstico e tratamento, disponível em: <http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC>, acesso dia 13/03/2013.
48. Vicandi A. Pereda, Zaldegui Pujana. Trombocitopenia congénita amegacariocítica en un niño de 12 años sin pancitopenia acompañante: análisis molecular -, *Anales de Pediatría* Volume 68, Issue 4, April 2008. p. 353–356.
49. Draptchinskaia N, Gustavsson P, Andersson B, et al. The gene encoding ribosomal protein S19 is mutated in Diamond-Blackfan anaemia. *National Genetic* 1999;21:169-75.
50. Roy V., Perez W. S., Eapen M. et al., "Bone marrow transplantation for Diamond-Blackfan anemia," *Biology of Blood and Marrow Transplantation*, vol. 11, no. 8, pp. 600–608, 2005.
51. J. M. Lipton, E. Atsidaftos, I. Zyskind, and A. Vlachos, "Improving clinical care and elucidating the pathophysiology of Diamond Blackfan anemia: an update from the Diamond Blackfan Anemia Registry," *Pediatric Blood and Cancer*, vol. 46, no. 5, pp. 558–564, 2006
52. Browditch M et al: Chronic exposure to benzene. *J Ind Hyg Toxicol* 21:321, 1939.

53. Amano Y, Kumazaki Y, Amano M. MR images of bone marrow in aplastic anemia and correlation between MR findings and age. *Nippon Igaku Hoshasen Gakkai Zasshi* 1996;56:546-9.
54. Marsh JC, Ball SE, Cavenagh J, Darbyshire P, Dokal I, Gordon-Smith EC, Keidan J, Laurie A, Martin A, Mercieca J, Killick SB, Stewart R, Yin JA; British Committee for Standards in Haematology. Guidelines for the diagnosis and management of aplastic anaemia. *Br J Haematol.* 2009 Oct;147(1):43-70.
55. Scheinberg P; Wu CO; Nunez O; Young NS. Predicting response to immunosuppressive therapy and survival in severe aplastic anaemia. *Br J Haematol.* 2009 Jan;144(2):206-16.
56. Chang MH, Kim KH, Kim HS, Jung Jun H, Kim DH, Jang JH, Kim K, Jung CW. Predictors of response to immunosuppressive therapy with antithymocyte globulin and cyclosporine and prognostic factors for survival in patients with severe aplastic anemia. *Eur J Haematol.* 2009 Nov 12.
57. Treatment aplastic anemia, disponível em: www.uptodate.com, acesso em 4/3/2013
58. Young N, Griffith P, Brittain E, Elfenbein G, Gardner F, Huang A, et al. A multicenter trial of antithymocyte globulin in aplastic anemia and related diseases. *Blood* 1988;72:1861-9
59. Matloub YH, Bostrom B, Golembe B, Priest J, Ramsay NK. Antithymocyte globulin, cyclosporine and prednisone for the treatment of severe aplastic anemia in children. A pilot study. *Am J Pediatr Hematol Oncol* 1994;16:104-6
60. Rosenfeld SJ, Kimball J, Vining D, Young NS. Intensive immunosuppression with antithymocyte globulin and cyclosporine as treatment for severe acquired aplastic anemia. *Blood* 1995;85:3058-65.
61. Socié G, Gluckman E. Cure from severe aplastic anemia in vivo and late effects. *Acta Haematol* 2000;103:49-54.
62. Socié G, Rosenfeld S, Frickhofen N, Gluckman E, Tichelli A. Late clonal diseases of treated aplastic anemia. *Semin Hematol* 2000;37:91-101.
63. Bacigalupo Andrea. - Avanços no tratamento da aplasia medular- *Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia* 2009;31(Supl. 2): p. 61-62.
64. Frickhofen N, Heimpel H, Kaltwasser JP, Schrezenmeier H; German Aplastic Anemia Study Group. Antithymocyte globulin with or without cyclosporin A: 11-year follow-up of a randomized trial comparing treatments of aplastic anemia. *Blood.* 2003 Feb 15;101(4):1236-42. Epub 2002 Oct 10.
65. Osugi Y, Yagasaki H, Sako M, Kosaka Y, Taga T, Ito T, Yamamoto M, Ohara A, Sato T, Mimaya J, Tsukimoto I, Kojima S; Japan Childhood Aplastic Anemia Study Group. Antithymocyte globulin and cyclosporine for treatment of 44 children with hepatitis associated aplastic anemia. *Haematologica.* 2007 Dec;92(12):1687-90.

66. Pita MT, Loggetto SR, Seber A, Maluf EMCP, Lotério HA, Marques HJH, Bigonha JG, Carneiro JDA. Tratamento da Anemia Aplástica. Sociedade Brasileira de Hematologia e Hemoterapia, Projeto Diretrizes, Associação Médica Brasileira e Conselho Federal de Medicina, 30 de Julho de 2000.
67. Simpósio de Medula Óssea. Ribeirão Preto-SP. Transplante de medula óssea em anemias aplásica. 33s 219-231, jul/set 2000.
68. Young NS. Aplastic anaemia. Lancet 1995. p.346:228.
69. Marsh JCW, Gisson FM, Prue RL, Bowen A, Dunn VT, Hornkohl AC. Serum thrombopoetin levels in patients with aplastic anaemia. Br J Haematol 1996;95:605-10.
70. Maluf Eliane M.C.P., Pasquini Ricardo, Eluf Jose N., Kelly Judith, Kaufman David W. Aplastic Anemia in Brazil: Incidence and Risk Factors - American Journal of Hematology 71:268–274,2002.
71. Oostr Anneke B., Nieuwint AggieW. Joenje M., Hans, deWinter Johan P. Diagnosis of Fanconi Anemia: Chromosomal Breakage Analysis. The Netherlands. Hindawi Publishing Corporation Volume 2012.
72. Geiselhart Anja, Lier Amelie, Walter Dagmar, Milsom Michael D., , *Review Article* Disrupted Signaling through the Fanconi Anemia Pathway Leads to Dysfunctional Hematopoietic Stem Cell Biology: Underlying Mechanisms and Potential Therapeutic Strategies Volume 2012, Article ID 265790.
73. Hwa Jeon Lee, M.D., Seungman Park, M.D., Hyoung Jin Kang, M.D., Jong Kwan Jun, M.D., Jung Ae Lee, M.T., Dong Soon Lee, M.D., Sung Sup Park, M.D., Moon-Woo Seong, M.D.A. Case Report of Fanconi Anemia Diagnosed by Genetic Testing Followed by Prenatal Diagnosis. Annals of laboratorie medicine, <http://annlabmed.org>, 2012;32:380-384.
74. Jianping Li, Shaoguang Yang, Shihong Lu, Hui Zhao, Jianming Feng, Wenqian Li, Fengxia Ma, Qian Ren, Bin Liu, Lei Zhang, Yizhou Zheng, Zhong Chao Han. Differential Gene Expression Profile Associated with the Abnormality of Bone Marrow Mesenchymal Stem Cells in Aplastic Anemia - www.plosone.org V.7 ,10 November 2012.