

DOENÇA MIELO E LINFOPROLIFERATIVA: CONCEITOS E ANEMIA

Maria do Livramento Campos Cantanhede

INTRODUÇÃO

Pacientes portadores de neoplasias hematológicas apresentam frequentemente anemia. Esta complicação deve-se principalmente ao estágio e duração da doença, assim como do esquema terapêutico e sua intensidade.

A anemia presente nesses pacientes pode ter diversas causas:

1. Reações imunológicas, tais como produção de citocinas inflamatórias em resposta à presença das células tumorais. (anemia crônica do câncer).
2. Supressão da hematopoiese induzida pelo tratamento.
3. Produção deficiente da eritropoetina pelos rins, menor resposta dos precursores eritróides medulares a EPO e desvio cinético do ferro que fica retido nos macrófagos com conseqüente diminuição do ferro e da saturação da transferrina.
4. Supressão intrínseca da medula óssea pelo clone celular maligno (neoplasias hematológicas).
5. Anemia hemolítica auto-imune (pode ocorrer em alguns tipos de linfomas e leucemias).
6. Microangiopatia, associado à disseminação tumoral ou induzida pelo tratamento, resultante em grave anemia hemolítica;
7. Mecanismos etio-patogênicos como deficiências nutricionais (ferro, ácido fólico, vitamina B-12) infecções intercorrentes, podem contribuir para o aparecimento da anemia;
8. E, por fim, podemos ter uma anemia em conseqüência de fluídos e expansão do volume plasmático, ou devido a seqüestro celular, causado por neoplasias hematológicas ou por qualquer outro tumor que invada e aumente o baço.

Sintomas e sinais da anemia

Os sintomas clínicos da anemia são diversos; sua manifestação e gravidade variam consideravelmente de paciente para paciente, de acordo com o grau de anemia, rapidez de sua instalação, capacidade funcional de órgãos relevantes, idade, complicações intercorrentes, etc.

Se o paciente realmente tiver sintomas, eles usualmente são: dispnéia, em particular aos esforços, fraqueza, letargia, palpitação e cefaléia.

Em idosos, pode haver sintomas de insuficiência cardíaca, angina pectoris e confusão mental.

As mulheres podem desenvolver distúrbios menstruais, enquanto os homens podem apresentar perda da libido ou impotência.

Os sinais incluem palidez de mucosa, que ocorre se o nível de hemoglobina for menor que 9-10g/dl. Pode haver taquicardia, elevação da pressão dos pulsos e sopro sistólico, sinais de insuficiência cardíaca, que pode estar presente principalmente em idosos. Nas anemias graves, observam-se discreta proteinúria, alterações das funções renais e febre.

Anemia relacionada às doenças mieloproliferativas

As doenças mieloproliferativas são causadas por anormalidades das células-tronco hematopoiéticas produzindo síndromes bem definidas, podendo, também, ocorrer formas híbridas. Todas podem progredir para leucemia mielóide aguda.

Quatro doenças são incluídas nessa classificação:

- Policitemia Vera;
- Trombocitemia essencial;
- Mielofibrose;
- Leucemia mielóide crônica.

Policitemia Vera – é uma doença clonal da célula-tronco hematopoiética, na qual os eritrócitos, os granulócitos e as plaquetas derivam, todos, de um clone anormal.

A anemia encontrada é geralmente a normocítica / normocrômica; pode haver microcitose / hipocromia em paciente que desenvolve carência de ferro secundária ao decurso crônico dessa doença, em consequência do aumento da produção de glóbulos vermelhos, sangramento e/ou flebotomias, decorrentes do tratamento.

Há também aumento de hemoglobina, de hematócrito e da contagem de eritrócitos, e:

- 50% dos pacientes apresentam contagem de plaquetas elevadas;
- A viscosidade do sangue é alta;
- O ácido úrico plasmático quase sempre é alto.

Trombocitemia essencial – é uma doença mieloproliferativa de natureza clonal, decorrente de proliferação exagerada de uma célula pluripotente indiferenciada, com capacidade de orientar-se para a linhagem megacariocítica, que se tornou refratária à modulação hematopoiética normal.

O risco de transformação para leucemia mielóide aguda é relativamente baixo em torno de 5%.

A anemia é normocítica / normocrômica.

Mielofibrose – doença mieloproliferativa crônica de natureza clonal, a partir de uma *stem cell* pluripotente anormal. Tem como característica um variável grau de fibrose na medula óssea, proliferação das séries granulocíticas, eritróides e megariocíticas na medula óssea, hematopoiese extramedular com alargamento do fígado e baço e um aspecto leucoeritroblástico em sangue periférico.

- A anemia é normocítica normocrômica. Valores de hemoglobina extremamente variados: de gravemente reduzidos (5g/dl), até dentro dos limites de referência (14g/dl).

- Poiquilocitose evidente, com presença característica de células em lágrima (dacriócitos), células significativamente importantes para o diagnóstico diferencial da mielofibrose em relação à mielodisplasia. Células microcítico-hipocrômicas podem aparecer como consequência de deficiência de ferro causado por sangramento.

- Anisocitose em graus variados; policromasia.

- Presença acentuada de eritroblastos circulantes. Podem ser vistos até na fase basofílica.

- Anemia pode apresentar-se pelo aumento de volume plasmático e pela retenção de eritrócitos no baço.

- Pode haver hemólise auto-imune com teste de Coombs positivo;

- Mielócitos e metamielócitos são vistos no sangue de todos os pacientes, bem como alguns blastos (1 a 5%).

- As plaquetas gigantes, a granulação plaquetária anormais e ocasionais micromegacariócitos são achados característicos.

- A pancitopenia ocorre em 10% dos pacientes; geralmente secundária à hematopoiese ineficaz e a sequestração esplênica.
- O ácido úrico, a desidrogenase láctica, a fosfatase alcalina e bilirrubina costumam estar aumentados no soro.
- A albumina, o colesterol e as lipoproteínas de alta densidade estão geralmente diminuídos.
- Estudos ingleses identificaram níveis reduzidos de folatos em pacientes portadores desta doença.

Leucemia mielóide crônica – doença mieloproliferativa de célula-mãe pluripotentes que mantém sua capacidade de diferenciação e amadurecimento, e que resulta em grande aumento de granulócitos circulantes.

Sua fisiopatologia está relacionada a uma desordem clonal, que após uma fase mieloproliferativa crônica evolui para uma transformação blástica (agudização) terminal.

A anemia normocrômica-normocítica é comum. Essa anemia vai de discreta a grave.

No sangue periférico:

- Anemia progressiva com anisocitose e pecilocitose crescente, e aumento do número de eritroblastos em grau variado.
- A doença tem proliferação predominante da série granulocítica, desde mieloblasto a neutrófilo segmentado.
- Eosinófilos e basófilos estão aumentados em número, no sangue e na medula óssea.

Fases da leucemia mielóide crônica

Precoce:

- Sem sinais e sintomas, descoberto por acaso, pequena leucocitose, contagem diferencial com desvio à esquerda nem sempre característico.

Crônica clássica:

- Paciente já apresenta sinais e sintomas, presença de anemia, esplenomegalia (80 a 90% dos casos).

Crônica atípica:

- Hiperleucocitose superior a 750.000/mm³.
- Hepatoesplenomegalia, infiltração leucêmica na pele, mama, trato digestivo, linfonodo.

No sangue periférico:

- As alterações são mais graves.

Acelerada:

- Agravamento da anemia.
- A trombocitose dá lugar a uma gradual trombocitopenia, decorrente da proliferação granulocítica bem mais agressiva por seqüestro esplênico aumento e/ou por tratamento quimioterápico, neutropenia progressiva podendo apresentar-se com hipolobulação.

Blástica:

- Blastos mais promielócitos superiores a 30% das células granulocítica na medula óssea e sangue periférico.

Síndromes mielodisplásicas – constitui grupo heterogêneo de doenças clonais da medula óssea, decorrentes da expansão de uma *stem cell* multipotente que sofreu alterações em seu genoma, o que resulta em dismielopoiese. São caracterizadas por citopenias periféricas e hiperplasticidade medular, o que define hematopoiese ineficaz. Estudos relatam que 9% dos casos desenvolvem aplasia eritróide.

A anemia nos pacientes com SMD ocorre em mais de 85% dos casos; pode ser macrocítica e haver eritroblastos circulantes. Alguns casos são normocíticos.

A maioria dos pacientes tem mais de 50 anos e apresentam anemia refratária a tratamento e tem apenas sinais e sintomas de anemia.

No sangue periférico:

- Eritrócitos macrocítico (VCM geralmente elevado);
- População dismórfica de eritrócitos;
- Grau de anisocitose acentuado (RDW bem elevado) é mais característico das anemias refratárias sideroblasto em anel (ARSA);
- Eritrócitos microcítico-hipocrômico (VCM baixo) também podem ocorrer nas ARSA;
- Pontilhado basófilo, fragmento de eritrócito, eritroblastos circulantes (quando presentes, geralmente possuem caracteres displásicos, com fragmentação nuclear, núcleo de contorno bizarro, alteração na relação núcleo/citoplasma).

Na anemia (refratária) sideroblástica clonal:

- A anemia pode ser de leve a grave;

- A macrocitose e a anisocromia (eritrócitos hipo e normocrômico) são comuns, bem como pontilhado basófilo e acentuada anisositose, com RDW elevado. Resposta reticulocítica inadequada;

- Neutropenia ou trombocitopenia em aproximadamente 35% dos casos;
- Alguns pacientes desenvolvem hemocromatose, e cerca de 10%, LMA;
- O ferro sérico, a ferritina e a saturação da transferrina estão elevados;
- Há aumento das reservas medulares de ferro.

A anemia (refratária) não sideroblástica clonal:

- É similar a anemia sideroblástica, mas sem sideroblastos em anel na medula óssea.

Síndrome 5q:

- Anemia é macrocítica refratária com macrófagos ovais e megacariócitos monolobulados;
- A anemia geralmente é acentuada com dependência transfusional e 25% dos pacientes apresentam esplenomegalia;
- A maioria dos pacientes não tem alteração nos glanulócitos e plaquetas. E em alguns há trombocitose.

Doenças linfoproliferativas – doenças de origem linfóide (desde linfoblastos até plasmócitos), com diferentes apresentações clínicas, natureza etiológica e fisiopatologia. Sob esta denominação estão enquadradas as leucemias linfóides agudas e linfoproliferações crônicas, como leucemia linfóide crônica (LLC-B), leucemia prolinfocítica, leucemia de células “cabeludas”, mieloma múltiplo macroglobulinemia de Waldenström`s e os linfomas não-Hodgkin.

A anemia predominante nestas neoplasias são as anemias hemolíticas auto-imunes. Essas anemias são resultantes da produção de anticorpos dirigidos contra hemácias do hospedeiro.

Com bases nas características dos seus anticorpos, podemos classificar:

- **Anticorpos quentes:** possuem grande afinidade por células vermelhas à temperatura de 37° C.

- **Anticorpos frios:** têm grande afinidade pelas hemácias em baixas temperaturas, este é o tipo mais comumente observado na LLC.

Estima-se que 10 a 20% dos pacientes com leucemia linfocítica crônica (LLC) desenvolvem anemia hemolítica auto-imune e estudos relatam que 9% desenvolvem aplasia eritróide pura que é caracterizada por uma anemia normocrômica e normocítica, com reticulocitopenia que se deve a hipoplasia eritroblástica.

- A anemia normocítica normocrômica está presente nas leucemias linfocíticas crônicas nas fases tardias da doença, como resultado de infiltração medular ou hiperesplenismo.

- A anemia é caracterizada por um grau variável, ligeira icterícia e, mas raramente, esplenomegalia.

No sangue periférico da LLC:

- 70% das células são linfócitos maduros;
- Linfócito de tamanho pequeno apresentando alta relação núcleo-citoplasma, citoplasma pouco basofílico, apresentando sombras nucleares de Grumprecht decorrente de grande fragilidade dos linfócitos;
- A hemólise extravascular ocorre no sistema reticuloendotelial (principalmente no baço), estando às hemácias recobertas por frações de complemento;
- Raramente ocorre hemólise intravascular com hemoglobinúria em pacientes portadores de anticorpos antieritrocitários. Nesse caso, o anticorpo geralmente é quente do tipo IgG.

Outras neoplasias associadas com a anemia hemolítica auto-imune incluem doenças de Hodgkin, outros tipos de linfomas não-Hodgkin, macroglobulinemia de Waldenström's, mieloma múltiplo, linfadenopatia angio-imunoblástica, e mais raramente, leucemias agudas e doenças mieloproliferativas.

No linfoma de Hodgkin: a anemia geralmente é normocítica normocrômica, com diferentes graus de aniso e poiquilocitose. Em casos mais avançados com infiltração e falência medular pode ocorrer reação leucoeritroblástica.

Mieloma múltiplo – é uma neoplasia hematológica maligna caracterizada por lesões líticas ósseas, infiltração da medula óssea por plasmócitos e presença de proteína

monoclonal (componente M) no sangue ou urina. Atinge tipicamente idoso (média 65 anos) e caracteriza-se por dores ósseas, predominantemente em região lombar.

- A anemia dos pacientes de mieloma é do tipo normocrômico normocítico
- Este tipo de anemia deve-se basicamente a insuficiência medular, mas pode haver um pequeno componente de hemodiluição devido ao aumento plasmático determinado pela hiperproteinemia.

No sangue periférico:

- É encontrada presença ocasional de normoblastos; presença característica da formação de rouleaux (principal aspecto). Ocorrem neutropenia e trombocitopenia na doença avançada. Aparecem plasmócitos anormais na distensão de sangue em 15% dos pacientes;
- Velocidade de hemossedimentação (VHS) alta;
- O cálcio pode estar aumentado em 45% dos pacientes. Tipicamente a fosfatase alcalina sérica é normal (exceto após fraturas patológicas);
- A uréia e a creatinina sérica estão altas em 20% dos casos;
- A albumina sérica encontra-se baixa na doença avançada.

CONCLUSÃO

Pacientes com neoplasia hematológica frequentemente apresentam anemia, devido extensa infiltração da medula óssea.

As células neoplásicas contidas nos tecidos hematopoiéticos das leucemias, linfomas e mielomas têm predileção especial para infiltrar a medula óssea, porém, sem destruir o estroma medular.

É conhecido também que a quimioterapia citostática constitui uma das principais causas de anemia nesses pacientes. Esse tratamento, frequentemente, agrava a anemia. Alguns pacientes tratados com quimioterapia requerem transfusões sanguíneas para correção da anemia, porque essa complicação hematológica pode, ocasionalmente, constituir risco de vida para o paciente.

RESUMO

A anemia em doenças mielo e linfoproliferativas é um estado caracterizado pela diminuição dos níveis de hemoglobina, que pode ser decorrente da própria doença ou do tratamento oncológico aplicado, podendo ser sintomático ou assintomático variando com a velocidade de instalação, gravidade, idade e sexo.

A anemia é um sinal freqüente em pacientes portadores de doença hematológica, especialmente, naqueles com doença avançadas ou extensivamente tratados.

As células neoplásicas oriundas de tecidos hematopoiéticos (leucemias, linfomas e mielomas) têm tropismo para infiltrar a medula óssea e essa extensa infiltração leva ao quadro característico de anemia.

Este processo de infiltração medular é caracterizado pela demonstração, no sangue periférico, de anisocitose, poiquilocitose, dacriócitos e eventualmente a presença de eritroblastos. É importante a investigação de pacientes com anemia, para que seja diagnosticada a devida causa da anemia, porque, quanto mais rápido for detectado a causa da anemia, como sinal de anormalidades clínicas e laboratoriais e sua correlação com a histopatologia da medula óssea, mais cedo será estabelecido um diagnóstico preciso e seu planejamento para uma estratégia terapêutica adequada.

Palavras-chaves: anemia, doença hematológica, neoplasia.

BIBLIOGRAFIA

- 1- FAILACE, Renato. *Hemograma: Manual de Interpretação*. 4. ed. Porto Alegre: Artmed, 2003.
- 2- HOFFBRAND, A. V. & PETTIT, J. E. & MOSS, P. A H. *Fundamentos em*
- 3- *Hematologia*. 4. ed. Porto Alegre: Artemd. 2004.
- 4- [Htt//www.rsbcancer.com.br](http://www.rsbcancer.com.br)-Revista da Sociedade Brasileira de Cancerologia-NC Renato, DC Roberto & SC Carla.
- 5- LICHTMAN, Marshall A. Manual de Hematologia de Williams/ Beutler Ernest Kipps, Thomas J., Williams J. William. 6 ed. Porto Alegre: Artmed 2005.
- 6- NAOUM, PC & NAOUM, FA. *Hematologia Laboratorial eritrócitos*. São Paulo, 2006.
- 7- NAOUM, PC & NAOUM, FA. *Hematologia Laboratorial leucócitos*. São Paulo, 2006.
- 8- OLIVEIRA, AGR & POLI NETO, A. *Anemias e leucemias*. Ed.Rocca, São Paulo, 2004.
- 9- POLICITEMIA, Vera. *Diagnóstico diferencial e atualização*. Instituto de Patologia Clínica - H. Pardini.