

Anemia Aplástica

Sirlene Maria Moreira*

*Academia de Ciência e Tecnologia, Instituto de Pós Graduação em Hematologia Clínica
Laboratorial, São José do Rio Preto, Brasil*

Resumo. A anemia aplástica é uma doença que evidencia no sangue periférico a diminuição dos glóbulos vermelhos, dos leucócitos e das plaquetas, denominado pancitopenia, ou redução somente dos glóbulos vermelhos, sendo esta raríssima. Na hematopoiese normal, as células tronco pluripotente tem capacidade de autorrenovação e diferenciação em células precursoras, ela se apresenta aplástica quando ocorrem alterações nos fatores reguladores da hematopoiese no microambiente medular e na própria célula tronco pluripotente. A classificação da anemia aplástica adquirida pode ser primária (idiopática), o qual não tem o agente causal identificado, e secundária a fatores, tais como: infecções virais; exposição a agentes químicos e a drogas; radiações e algumas doenças hematológicas; alterações metabólicas e imunológicas; e anemia aplástica hereditária, onde a falha da medula está associada a doenças congênitas, genéticas ou familiares como anemia de Fanconi e outras. Neste trabalho, foi realizado uma revisão em hematopoiese para atualizar o conhecimento sobre a formação das células do sangue e consequente alterações que possam ocorrer no ambiente medular durante o processo da evolução da anemia aplástica.

Palavras-chave: Hematopoiese. Anemia aplástica. Célula tronco pluripotente.

Abstract. Aplastic anemia is a disease which shows the decrease of red blood cells, leukocytes and platelets in the peripheral blood, called pancytopenia, or only reduction of red blood cells, which is very rare. In normal hematopoiesis, the pluripotent stem cells have self-renewal capacity and differentiation in precursor cells, it presents itself as aplastic when changes occur in the hematopoiesis factors regulating in the medullar microenvironment and own pluripotent stem cells. The classification of acquired aplastic anemia may be primary (idiopathic), which does not have the identified causal agent, and secondary to factors such as viral infections, exposure to chemical and drugs, radiation and some hematological disease, metabolic and immunologic changes, and hereditary aplastic anemia, where the bone marrow failure is associated with congenital, genetic or family diseases such as Fanconi anemia and others. In this work, a review in hematopoiesis was carried out to update knowledge about the formation of blood cells and consequent changes that may occur in the medullar environment during the evolution process of aplastic anemia.

Keywords: Hematopoiesis. Aplastic anemia. Pluripotent stem cells.

* Farmacêutica Bioquímica, formada pela Universidade Federal de Alfenas (UNIFAL) e acadêmica do curso de Pós Graduação em Hematologia Clínica e Laboratorial pela Academia de Ciência e Tecnologia de São José do Rio Preto.

INTRODUÇÃO

A Anemia Aplástica (AA) é uma lesão imunológica das células primitivas da hematopose, tornando-se insuficientes para a própria replicação. A medula óssea deixa de produzir quantidade adequada das três séries. A doença pode se manifestar de diferentes formas e intensidades, desde falência medular fulminante até apresentação indolente.

Estima-se que a incidência de AA adquirida seja de 2-4 pessoas por 1.000.000 habitantes ao ano, com dois picos de incidência entre 10-25 anos e maiores de 60 anos, não havendo distinção entre os sexos (BRASIL, 2010).

A gravidade da doença auxilia na indicação do tratamento mais adequado a ser instituído, clinicamente são caracterizadas pela tríade: anemia grave, maior suscetibilidade a infecções e/ ou sangramentos, consequentes a menor produção de eritrócitos, neutrófilos e plaquetas. Em geral, há ausência de esplenomegalia e/ ou adenomegalia (BRASIL, 2010).

HEMATOPOESE NORMAL

O tecido hematopetico tem sua origem a partir de uma célula tronco, com capacidade de autorrenovação, e que, sob determinadas influências, se diferencia até uma célula funcionalmente madura. Como um tecido de autorrenovação mantém suas estruturas e funções pela contínua produção de células em seu interior possibilitando a reposição das que se perdem. A medula óssea é o sítio hematopoético mais importante a partir de 6 a 7 meses de vida fetal e, durante a infância e a vida adulta, é a única fonte de novas células sanguíneas. Nos dois primeiros anos, toda a medula óssea é hematopoética, mas, durante o resto da infância, há substituição progressiva da medula hematopoética. No adulto é confinada ao esqueleto central e às extremidades proximais do fêmur e do úmero. Mesmo nessas regiões hematopoéticas, cerca de 50% da medula é composta de gordura. A medula óssea gordurosa remanescente é capaz de reverter para hematopoética e, em muitas doenças, também pode haver expansão da hematopose aos ossos longos. Além disso, o fígado e o baço podem retomar seu papel hematopoético fetal ("hematopose extramedular) (HOFFBRAND; MOSS, 2013).

Locais da hematopoese

Os locais da hematopoese de acordo com o período gestacional e pós-nascimento estão descritos na Tabela 1.

Tabela 1 - Gênese Eritrocitária

Período	Órgãos
Embrionário	Saco vitelínico
Fetal	Fígado; Baço; Medula óssea
Pós Nascimento	Medula de todos os ossos
Fase adulta	Ilíaco; região superior do fêmur; costelas; região superior dos braços; ossos chatos do crânio; esterno; vértebras.

Fonte: Adaptado de NAOUM (2016).

Linhagem eritrocítica, granulocítica-macrocítica, megacariocítica

A partir das células-tronco pluripotente da medula óssea são formados mais dois tipos de células tronco, que tem a capacidade de se desenvolverem em diversos tipos de células. São elas as células tronco mielóide e as células tronco linfoide, para que isto aconteça é necessário a ação de estímulos químicos de interleucinas (IL) e fatores de estímulo celular (CSF).

Durante a hematopoese algumas células tronco mielóides para se diferenciam em células progenitoras mieloides é preciso das ações de IL-3, IL-6 ou GSF-GM. A diferenciação das células progenitoras mieloides (CFU-GEMM), em colônias de blastos específicos para eritrócitos (CFU-E), para monócitos e neutrófilos (CFU-GM), para eosinófilos (CFU-EO), para basófilos (CFU-BASO) e para plaquetas (CFU-Meg), dependem da ação da IL-3 e CSF-GM (NAOUM; NAOUM, 2013; HOFFRAND; MOSS, 2013).

A existência de células progenitoras separadas para cada linhagem podem ser demonstradas por técnicas de cultura “in vitro” um exemplo é o primeiro precursor mielóide misto detectável que origina granulócitos, eritrócitos, monócitos e megacariócitos chamado CFU-GEMM (HOFFBRAND; MOSS, 2013).

Na linhagem eritrocítica o hormônio eritropoetina age na unidade formadora de colônia (CFU-GEMM) para estimular sua diferenciação em unidade formadora de blastos eritróides (CFU-E). Na fase precursora a IL-3 e outras específicas agem na diferenciação de todas as células sanguínea. Durante as fases de diferenciação das células tronco, das células progenitoras e das células precursoras, a vitamina B12 e o ácido fólico tem ações biológicas fundamentais (NAOUM; NAOUM, 2013).

Na linhagem granulocítica-monocítica diversos fatores de regulação estão envolvidos até a formação dos granulócitos e monócitos. O GM-CSF é o fator estimulante de colônias de granulócitos e monócitos produzido pelos linfócitos e células do estroma medular em resposta à inflamação. O GM-CSF estimula a formação de mieloblastos e monoblastos, culminando com a maior produção de neutrófilos e monócitos.

Na linhagem megacariocítica a diferenciação da célula progenitora mielóide (CFU-GEMM), em colônias de blastos específicos para (CFU-Meg), dependem da ação da IL-3 e CSF-GM, sofre influência do microambiente da medula óssea, a trombocitopenia estimula a megacariocitopose e a trombocitose tem efeito inverso. A trombopoetina sintetizada no fígado auxilia na regulação da produção de plaquetas.

As células-tronco linfoides também começam o seu desenvolvimento na medula, mas completam nos tecidos linfáticos, dando origem aos linfócitos, a diferenciação das células progenitoras linfoides (Pre-B e Pre-T) precisam da ação da IL-7. A maturação do precursor linfoide B ocorre na própria medula, enquanto o precursor linfoide T migra pela corrente sanguínea até o timo, onde completa sua maturação. Os linfócitos maduros tanto B quanto T se concentram nos tecidos linfoides (baço, linfonodos, e tecidos linfoides associado a mucosa do trato digestivo e respiratório).

Microambiente hematopoético

É um local adequado para a sobrevida, autorrenovação e formação de células progenitoras. As células do estroma incluem adipócitos, fibroblastos, células endoteliais e macrófagos e secretam moléculas extracelulares, para formar uma matriz e além disso secretam vários fatores de crescimento necessários a sobrevida da célula tronco. Em culturas celulares, as células hematopoéticas envolvidas no

estroma mantém –se por períodos de tempo que variam de 2 meses (eritropoese e megacariocitopoeze) a 12 meses para (granulopoese). Este microambiente que propicia uma estrutura capaz de servir de suporte à célula tronco pluripotente, dimensiona-se de modo a permitir o seu alojamento, facilitar a diferenciação e perpetuar a sua linhagem através de proliferação de células idênticas ou descendentes (MEDEIROS, 1987).

Tabela 2 – Fatores de crescimento hematopoético

Locais	Fatores de crescimento
Agem nas células do estroma	IL-1; TNF
Agem nas células-tronco pluripotentes	SCF; FLT3-L; VEGF
Agem nas células progenitoras multipotentes	IL-3; GM-CSF; IL-6; G-CSF; Trombopoetina
Agem em células progenitoras comprometidas	G-CSF*; M-CSF; IL-5; (CSF-eosinófilo); Eritropoetina; Trombopoetina*

Fonte: HOFBRAND; MOSS, 2013.

Nota – CSF, fator estimulante de colônias; FLT3-L, FLT3 ligante; G-CSF, fator estimulante de colônias granulocíticas; GM-CSF, fator estimulante de colônias granulocíticas e macrofágicas; IL, interleuquina; M-CSF, fator estimulante de colônias macrofágicas; SCF, fator de célula-tronco; TNF, fator de necrose tumoral; VEGF, fator de crescimento do endotélio vascular. *Estes também agem sinergicamente com fatores anteriormente ativos em progenitores pluripotentes.

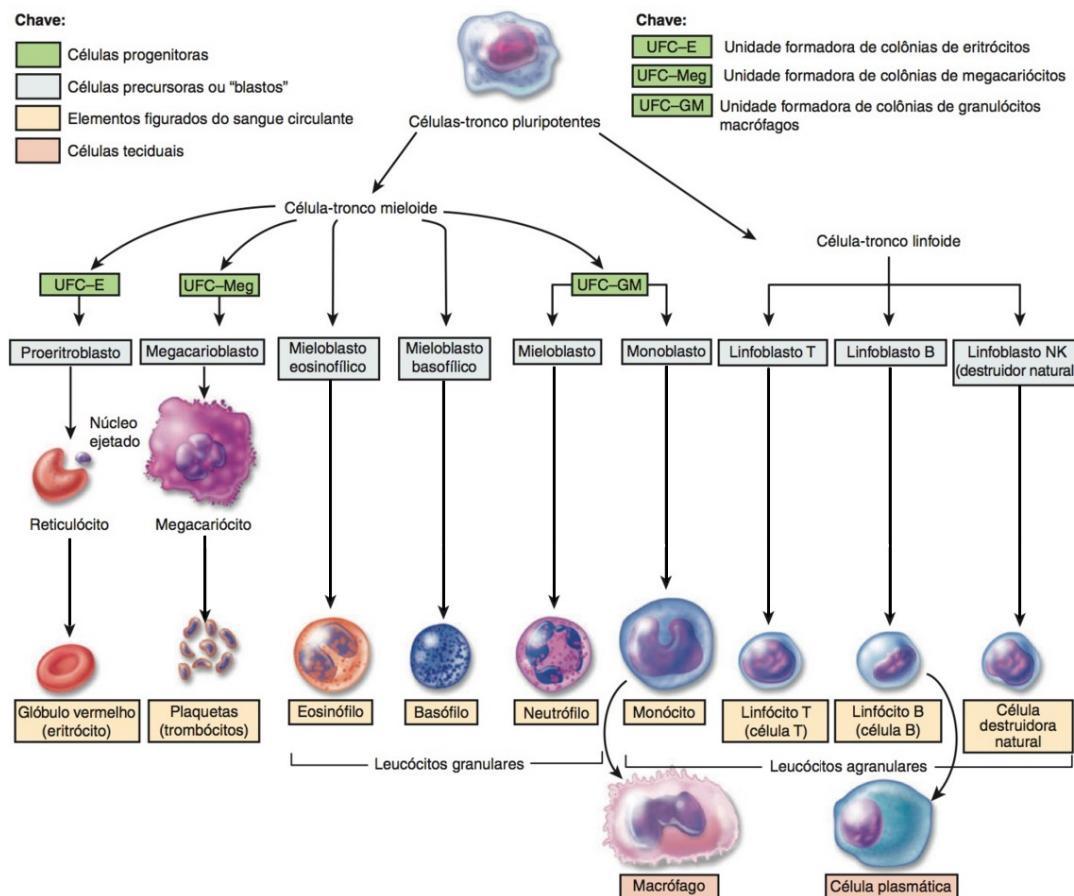


Figura 1 – origem, desenvolvimento e estrutura das células sanguíneas.

Fonte: TORTORA; DERRICKSON, 2010, p. 686.

FISIOPATOLOGIA

Podemos diferenciar dois grupos de anemias aplásicas. O primeiro induzido por agentes físicos ou drogas em que a redução das células da medula está na dependência da dose utilizada e o segundo de aplasias que se desenvolve em padrão indefinido, após o uso de droga ou agressão tóxica não identificável. O primeiro grupo é mais comum, pois com a retirada do agente agressor ocorre a recuperação medular, apesar da morbidade e mortalidade, provocadas pelo tratamento de neoplasias, doenças autoimunes e transplantes, com drogas de propriedade citostática. No segundo grupo, a recuperação é incomum, e quando ocorre ela não é total, persistindo algumas anormalidades.

Os mecanismos envolvidos na origem das anemias aplásicas incluem lesão direta a célula-tronco hematopoética, anormalidades no microambiente da medula óssea e supressão imune da hematopoese (MEDEIROS, 1987).

Mecanismos da patogênese

Os mecanismos de patogênese estão descritos a seguir:

- Defeito intrínseco qualitativo ou quantitativo da célula-mãe ("stem cell") da medula óssea, de onde derivam as três linhas celulares.
- Falência do comportamento intersticial (stroma) da medula óssea.
- Anomalias na produção de citocinas (deficiência dos fatores de crescimento hematopoiéticos).
- Supressão da hematopoiése secundária a fatores imunológicos (anticorpos, linfócitos, ativação de linfocinas).

O defeito básico em todos os casos parece ser uma diminuição substancial do número de células-tronco hematopoéticas pluripotentes e uma falha das remanescentes, ou uma reação imunológica contra elas, que as torna incapazes de se dividir e de se diferenciar suficientemente para povoar a medula óssea. Também foi sugerido um defeito primário no microambiente da medula óssea (HOFFBRAND; MOSS, 2013). Portanto, a patogenia da anemia aplástica não está totalmente esclarecida.

CLASSIFICAÇÃO DA ANEMIA APLÁSTICA

A anemia aplástica adquirida primária (idiopática)

Na anemia aplástica adquirida nota-se que a maioria dos casos são considerados idiopáticos devido à dificuldade de se relacionar a etiologia a um agente agressor visto que muitos casos podem estar relacionados a exposição a múltiplos fatores.

Na maioria dos casos, o tecido hematopoético é alvo de um processo imunológico, dominado pela expressão oligo-clonal de linfócitos T citotóxicos, que secretam interferon e fator de necrose tumoral. Em cerca de um terço dos casos, são encontrados telômeros curtos nos leucócitos, especialmente em casos de longa

evolução. Foram descritas mutações no complexo de reparação do telômero, mas seu significado não é claro. As respostas favoráveis à globulina antilinfocítica (ALG) e à ciclosporina sugerem que dano autoimune, mediado por células T, a células-tronco funcional ou estruturalmente alteradas, seja importante na patogênese (HOFFBRAND; MOSS, 2013).

Anemia aplástica adquirida secundária

Podem ocorrer após exposição a drogas, agentes químicos e toxinas, radiação, agentes virais e gravidez, alterações imunes, porém a causa não é determinada em números expressivos de casos.

Segundo Hoffbrand e Moss (2013, p. 292) a anemia aplástica secundária quase sempre é causada por lesão direta a medula hematopoética por radiação ou fármacos citotóxicos. Os antimetabólicos (metotrexato) e os inibidores mitóticos (daunorrubicina) causam apenas aplasia temporária, os agentes alquilantes (bussulfano) podem causar aplasia crônica.

Uma droga é considerada responsável pela agressão quando se evidencia que indivíduos expostos a ela apresentam risco maior de doença que os não expostos, após uso de drogas com indicação clínica restrita, e quando há relatos da doença em gêmeos idênticos. Nesses casos a droga é considerada definitivamente responsável pela agressão. Em casos de relatos esparsos em vários anos, ou quando ocorrem sem exposição simultânea a outras drogas são consideradas provável causa. Drogas de possíveis causas são as outras drogas mencionadas em publicações isoladas ou em registros de drogas (MEDEIROS, 1987). A Tabela 3 apresenta as drogas relacionadas a anemia aplástica.

Tabela 3 – Drogas relacionadas com anemia aplástica.

Definidamente	Provavelmente	Possivelmente
Agentes anticonvulsivantes	Acetazolamina	Ácido acetil salicílico
Cloranfenicol	Clortiazida e diuréticos	Bismuto
Ouro	relacionados	Carbamazepina
Mepacrina	Antihistamínicos	Cabutamida
Arsenicais orgânicos	Cloroquina	Clordiazepóxido
Penicilamina	Fenotiazinas	Cimetidina
Fenilbutazona	Quinidina	Corantes
Oxifenilbutazona	Sulfonamidas	Sulfisoxazol
Agentes citostáticos	Antireumáticos não esteroides Inseticidas	Meprobamato e outros

Fonte: Adaptado de MEDEIROS, 1987.

As drogas relacionadas com AA podem ser dependentes da dose e ter efeitos previsíveis como encontrado em tratamento com quimioterápicos antineoplásicos. Outras afetam apenas alguns pacientes e após a sua retirada ocorre regeneração medular sem sequelas. Outros ainda podem provocar reação de hipersensibilidade denominado idiossincrásico. A mesma droga pode provocar a doença em um mesmo paciente através de diferentes mecanismos de ação. A reação idiossincrásica pode levar a anemia aplástica severa por metabolismo anormal da droga, por anormalidade genética da célula tronco, por reação imune envolvendo a droga e por agressões simultâneas à célula tronco tornando-a mais susceptível. Um exemplo de droga supressora da medula óssea é o Cloranfenicol e quando ocorre ação idiossincrásica deste fármaco há síntese de nitrosocloranfenicol, cujo efeito é irreversível após a retirada da droga, mas a síntese não é comum a todos os indivíduos, tem ação diretamente em nível de DNA (MEDEIROS, 1987).

A irradiação quando considerada como causa da AA está relacionada com destruição de célula tronco, e com a dose, e a ocorrência de anemia após longo tempo de exposição, está mais relacionada à doença mieloproliferativa. A doença pode aparecer alguns meses após hepatites virais (raramente A,B,C, em geral não A,B e C) é também relacionada com outras infecções virais (MEDEIROS, 1987).

Anemia aplástica hereditária (congênita)

Ocorre nas situações em que a falha da medula óssea está associada a determinas doenças congênitas, genéticas ou familiares,são elas : anemia de Fanconi, disceratose congênita, síndrome de Schwachman-Diamond, disgenesia reticular, trombocitopenia megacariocítica, associada a síndrome de Down, de Bloom etc (OLIVEIRA, 2007).

Na anemia de Fanconi encontram-se anormalidades físicas características como hipersegmentação, ausência ou hipoplasia de polegares, aplasia radial, anomalias da estrutura renal, surdez e baixa estatura. Na maioria dos pacientes, uma destas anormalidades é encontrada. A transmissão é autossômica recessiva, em 10% dos casos há menção de casamentos consanguíneo. As manifestações hematológicas aparecem, entre 5 a 10 anos de idade.

Segundo Hoffbrand e Moss (2013, p. 291) Na disceratose congênita há atrofia das unhas e da pele, anemia aplástica e alto risco de desenvolvimento de câncer, é um raro distúrbio ligado ao sexo.

Síndrome de Schwachman-Diamond constitui-se de insuficiência pancreática e neutropenia, a qual evolui para pancitopenia. A transmissão é autossômica recessiva, é geralmente fatal por infecção não controlável, apresenta propensão a evoluir para mielodisplasia ou leucemia mielóide aguda. São frequentes anomalias esqueléticas, e baixa estatura. O gene SBDS envolvido na síntese ribossômica mostra mutações.

Síndrome Blackfand – Diamond ou aplasia pura da série vermelha é uma doença recessiva, e está associada a defeitos somáticos, ocorre mutação de um gene do cromossomo 19 ou de outros genes que codificam proteínas ribossômicas. Caracteriza-se por anemia, com leucócitos e plaquetas normais, e eritroblastos escassos ou ausentes na medula óssea (HOFFBRAND; MOSS, 2013; MEDEIROS, 1987).

DIAGNÓSTICO

Diferencial

Segundo a Associação Médica Brasileira (AMB) (2008), os procedimentos para a diferenciação diagnóstica devem considerar: anemias aplásticas hereditárias, principalmente a de Fanconi, síndrome mielodisplásica hipoplásica, HPN, substituição medular por células neoplásicas, osteopetrose, hiperesplenismo, deficiência de vitamina B12, deficiência de ácido fólico, deficiência de piridoxina, doenças de depósito, lúpus eritematoso sistêmico, septicemia, doenças infecciosas, doenças fúngicas disseminadas, malária e SIDA.

Laboratorial

Os achados que caracterizam o diagnóstico de anemia aplástica, segundo a AMB (2008), estão descritos na Tabela 4.

Tabela 4 – Exames para diagnósticos de anemia aplástica.

Exames	Resultados e considerações
Hemograma completo	Pancitopenia e/ou diminuição dos glóbulos vermelhos
Contagem de reticulócitos	Reticulocitopenia
Mielograma	Substituição do tecido normal por gordura
Biópsia de medula	Hipoplasia

Fonte: Adapatado de AMB (2008).

Outros exames relacionados a anemia aplástica que podem ser solicitados estão descritos na Tabela 5.

Tabela 5 – Exames relacionados ao controle da anemia aplástica e à diferenciação com outras doenças.

Exames	Resultados
- Eletroforese de Hb fetal	- Aumentada nas anemias aplásticas constitucionais.
- Ferro sérico/Ferritina/IST	- Aumentados pela diminuição do clearance do ferro.
- Teste de Ham/Ham com sacarose/CD59- Negativo para aplasia e positivo para HPN. por citometria de fluxo	
- Dosagem de B12 e ácido fólico	- Normais na anemia aplástica e diminuídos na anemia megaloblástica.
- Sorologias para: Hepatites A, B e C; CMV; EBV; HIV e Parvovírus.	- Possível detecção do agente etiológico.
- Exames bioquímicos de função hepática e renal	- Controle da hepatotoxicidade das drogas utilizadas.
- Coombs direto/indireto	- Controle de presença de anticorpos relacionados a transfusões.
- Tipagem HLA	- Detecção do doador HLA compatível.
- Radiografia	- Diferenciação de anemia de Fanconi com Timoma.
- β HCG	- Detecção de drogas possivelmente tóxicas ao feto.
- Ultrassonografia	- Alterações renais e dimensões no fígado e baço para diferenciação com mielodisplasia.
- Estudo citogenético	- Exclusão de síndromes mielodisplásicas.
- PPF/PPD	- Controle de infecções oportunistas associadas ao uso de drogas imunossupressoras.

Fonte: Adaptado de AMB (2008).

TRATAMENTO

Para os portadores de AA severa que possuem doador HLA compatível, o TMO é o tratamento de escolha, especialmente para o grupo de pacientes jovens e com poucas ou sem transfusões prévias. O tratamento de anemia aplástica com imunossupressor tem sido considerado o tratamento de escolha para pacientes que não possuem doador HLA compatível. É necessário em alguns casos tratamento de

suporte hemoterápico, tratamento para processos infecciosos com antibióticos de amplo espectro. Em pacientes acima de 50 anos de idade, e em casos menos severos o tratamento é feito com ciclosporina. A imunoglobulina antilinfocítica ou antimicótica e corticoides. O regime de imunossupressão ideal deverá combinar uma baixa toxicidade com uma alta taxa de resposta e um baixo risco de recidiva e complicações tardias, sendo assim o tratamento propõe a utilização de três drogas (ATG, ciclosporina e corticoide), podendo na falta da globulina a utilização do esquema de duas drogas.

CONCLUSÃO

Conclui-se que pacientes que apresentam manifestações clínicas como sangramentos, manchas na pele, fraqueza, procuram assistência médica para um diagnóstico a ser esclarecido. Portanto, é imprescindível que os profissionais médicos, laboratoristas e patologistas estejam atentos para as alterações hematológicas no sangue periférico e na medula óssea para direcionar o diagnóstico com segurança e rapidez, oferecendo ao paciente a possibilidade de uma sobrevida com qualidade.

REFERÊNCIAS

ASSOCIAÇÃO MÉDICA BRASILEIRA. Conselho Federal de Medicina. **Anemia Aplásica Grave: tratamento.** Projeto Diretrizes. Sociedade Brasileira de Hematologia e Hemoterapia, 2008.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas.** Série A. Normas e Manuais Técnicos. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Especializada. Brasília, DF, v. 2, 2010.

FAILACE, R. **Hemograma:** manual de interpretação. 5. ed. São Paulo: Artmed, 2009.

HOFBRAND A.V; MOSS P.A.H. **Fundamentos em Hematologia.** Porto Alegre: Artmed, 2013.

LORENZI, T.F. **Atlas de hematologia:** clínica hematológica ilustrada. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2006.

MEDEIROS, C. R. **Tratamento da anemia aplásica severa adquirida com globulina antitimocítica:** análise de 21 pacientes. 1987. 82f. Dissertação (Mestrado em Medicina Interna) – Universidade Federal do Paraná, UFPR, Curitiba, 1987.

NAOUM, P. C.; NAOUM, F. A. **Atlas de citologia clínica e laboratorial.** Academia de Ciência e Tecnologia, São José do Rio Preto, SP, 2013.

NAOUM, P. C. Eritropoiese. Produção de Paulo Cesar Naoum. São José do Rio Preto: Academia de Ciência e Tecnologia, 2016. Vídeo-aula (25 min.), son., color.

OLIVEIRA, R. A. G. **Hemograma:** como fazer e interpretar. São Paulo: Livraria Médica Paulista, 2007.

TORTORA, J.G.; DERRICKSON, B. **Princípios de Anatomia e Fisiopatologia.** 12. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2010.