

# **APLASIA MEDULAR: SUAS PRINCIPAIS CAUSAS E TRATAMENTO**

Fabiana Marina de Lima

## **RESUMO**

Anemia aplástica ou aplasia de medula óssea é uma doença rara, caracterizada por pancitopenia moderada a grave no sangue periférico e hipocelularidade acentuada na medula óssea em uma ou mais linhagens, sem infiltração neoplásica ou fibrose, esta é a mais frequente das síndromes de falência medular. A intensidade das citopenias, no sangue periférico, confere a gravidade da doença, particularmente quando relacionada a trombocitopenia e a neutropenia. Seu diagnóstico, por não ser fácil, deve ser de exclusão, tendo em vista que várias outras causas de pancitopenia podem apresentar quadro clínico semelhante ao de aplasia. É uma doença desencadeada por causas congênitas ou adquiridas. Uso de medicamentos, infecções ativas, neoplasias hematológicas, invasão medular por neoplasias não hematológicas, doenças sistêmicas e exposição a radiação e a agentes químicos encontram-se entre as causas adquiridas. A Anemia Aplástica Severa adquirida é a entidade mais frequente deste grupo e seu tratamento consiste em medidas de suporte, terapia imunossupressora e transplante de medula óssea.

Palavras-chave: aplasia medular, causas, transplante de medula óssea.

## **Summary**

Aplastic anemia or bone marrow aplasia is a rare disease characterized by moderate to severe pancytopenia in peripheral blood and bone marrow hypocellularity pronounced in one or more lineages, without infiltration or fibrosis, this is the most frequent syndromes Bone marrow failure. The intensity of cytopenias, peripheral blood, gives the severity of the

disease, particularly when related to thrombocytopenia and neutropenia. Diagnosis, because it is not easy to be exclusion, in order that various other causes of pancytopenia may present a similar clinical picture of aplasia. It is a disease triggered by congenital or acquired causes. Use of drugs, active infections, hematologic malignancies, bone marrow invasion by non-hematologic malignancies, systemic diseases and exposure to radiation and chemicals are among the causes acquired. Severe Acquired Aplastic Anemia is the most common of this group entity and its treatment consists of supportive measures, immunosuppressive therapy and bone marrow transplantation.

Key-words: marrow aplasia, causes, bone marrow transplantation.

## **INTRODUÇÃO**

Na anemia aplástica a contagem de todas as células sanguíneas é baixa. Sintomas de anemia ou hemorragias muco-cutâneas são geralmente, o motivo da primeira consulta médica. A incidência é bastante variável em diferentes estudos realizados em distintas regiões geográficas. A incidência é maior no Oriente do que no Ocidente e parece estar ligada a fatores ambientais e não ao genético, pois diferentes grupos étnicos, em uma mesma região, apresentam similar incidência. Ambos os sexos são afetados de forma similar e há uma distribuição bimodal com relação à idade, a primeira, no início da terceira década, e a segunda após os 60 anos. Estudo recente no Paraná, mostrou incidência de 2.4 casos/106 habitantes por ano.

Os mecanismos pelos quais a aplasia medular se desenvolve não estão perfeitamente esclarecidos. Consideram-se basicamente, três possíveis mecanismos: 1) lesão intrínseca da célula progenitora hematopoética, 2) participação imune no desencadeamento e manutenção das citopenias e 3) perturbações do microambiente da medula óssea. Esses mecanismos, provavelmente, aplicam-se a diferentes etiologias da aplasia, porém a lesão das células progenitoras hematopoéticas (stem cells) parece ser a principal nos casos de injúria direta ao DNA celular pela exposição a radiações ionizantes, agentes alquilantes,

metabólitos do benzeno, talvez ao cloranfenicol e, claramente, na Anemia de Fanconi, onde o defeito genético repousa no reparo do DNA

## DESENVOLVIMENTO

### Etiologia

As aplasias medulares podem ser causadas por agentes físicos e químicos, drogas e agentes virais, diretamente ou por meio de mecanismo imune (Tabelas I e II). A anemia aplástica é denominada idiopática, nos casos em que não há evidência de um agente causal, situação encontrada em 50% e 75% dos casos.

Tabela I: Classificação da Aplasia de Medula Óssea

<i>Adquirida</i>
Idiopática
Secundária a radiação
Secundária a drogas e agentes químicos
Dependentes da dose
Citotóxicos e benzeno
Não dependentes da dose
Cloranfenicol, antiinflamatórios não esteróides, anticonvulsivantes, ouro e outros
Secundária a exposição viral
Vírus Epstein-Barr, HIV e vírus não definidos associados à hepatite
Imunodeficiências
Fasciite eosinofílica, hipogamaglobulinemias, timoma, carcinoma de timo e doença do enxerto-contra-hospedeiro
Hemoglobinúria paroxística noturna
<i>Constitucional ou Hereditária</i>
Anemia de Fanconi
Disceratose congênita
Síndrome de Schwachmann/Diamond
Disgenesia reticular

Tabela II: Aplasias isoladas da linhagem hematopoética

ADQUIRIDAS	HEREDITÁRIAS
<i>Aplasia pura de células vermelhas</i>	
Idiopática Imunológica Drogas e toxinas Timoma Parvovirus P19 Eritroblastopenia transitória da infância	Anemia de Blackfan-Diamond
<i>Neutropenia</i>	
Medicamentos Idiopática Doença linfoproliferativa T <sub>H</sub>	Síndrome de Kostmann Síndrome de Schwachmann-Diamond Disgenesia Reticular
<i>Trombocitopenia</i>	
Idiopática amegacariocítica Drogas e toxinas	Trombocitopenia amegacariocítica com ausência de rádio

O mecanismo pelos quais certos agente químicos causam anemia aplástica em alguns indivíduos não é conhecido. A hipótese mais razoável é que as células-tronco pluripotenciais destes indivíduos tem uma grande vulnerabilidade adquirida ou genética.

Citopenias temporárias das linhagens eritróide e particularmente dos leucócitos e plaquetas são freqüentemente observadas em infecções virais comuns. A suspeita de que infecções virais tem um papel importante na etiopatogenia das formas estabelecidas da anemia aplástica tem se fortalecido, pois diferentes famílias de vírus podem infectar células da medula óssea induzindo dano, quer por lesão celular direta, quanto indiretamente por mecanismo imune. A depressão medular ocorre justamente quando está havendo regressão da hepatite, aproximadamente dois meses após seu aparecimento. Alguns casos de anemia aplástica são descritos após infecção aguda pelo vírus Epstein-Barr, sendo comum a recuperação hematológica espontânea.

Agranulocitose e anemia aplástica são os distúrbios hematológicos secundários a medicamentos mais freqüentes. O risco estimado de desenvolver a doença é muito pequeno, mesmo quando a associação de uma droga e anemia aplástica é inquestionável. Cloranfenicol é uma das drogas mais implicadas na etiologia da aplasia medular. Dois mecanismos são possíveis: o primeiro depende da dose empregada, ocorrendo precocemente, sendo caracteristicamente reversível com a sua suspensão. O segundo mecanismo leva ao aparecimento tardio, acontecendo semanas ou meses após sua

suspensão não dependente da dose, de evolução progressiva e freqüentemente fatal. O mecanismo de ação parece ser ligado a sua conversão para o nitrosocloranfenicol pelas bactérias intestinais, o qual degrada e inibe a síntese do DNA na medula óssea, impedindo a hematopoese. O benzeno e seus derivados, largamente utilizados na indústria, são agentes químicos que mais comumente induzem pancitopenia.

Há um intenso déficit nas células progenitoras em todos os pacientes com anemia aplástica, e, no momento do diagnóstico, o número destas células na medula óssea é usualmente menor que 10% do normal, sendo o número absoluto de células-tronco menor que 1% do normal.

A maior evidência da participação do sistema imune na fisiopatologia da anemia aplástica é a melhora da função hematopoética após tratamento imunossupressor e, na maioria dos transplantes singênicos, a pega do enxerto somente é obtida utilizando o condicionamento prévio com ciclofosfamida. A recuperação autóloga da hematopoese após transplantes alogênicos é outra forte evidencia do envolvimento do sistema imune na fisiopatologia da anemia aplástica

## **Manifestações clínicas**

Relacionam-se diretamente às citopenias e se exteriorizam de acordo com a linhagem comprometida e com sua intensidade, sendo de instalação habitualmente insidiosa. Caracteristicamente, esplenomegalia e aumento de linfonodos não são encontrados.

Qualquer das citopenias poderá ser a de maior expressão inicial, portanto, o quadro clínico varia de manifestações isoladas, menos freqüentes, a combinações relacionadas a anemia, neutropenia e trombocitopenia.

## **Exames complementares**

O diagnóstico é confirmado apenas quando substanciado por achados laboratoriais, os quais também estabelecem a gravidade da aplasia medular. No sangue periférico, encontra-se pancitopenia e, habitualmente, os linfócitos estão em número normal. A anemia é normocítica ou macrocítica e normocrômica, estando a concentração de hemoglobina

habitualmente inferior a 8,0g/dl. A leucopenia se deve à moderada ou intensa neutropenia e também não se encontram eosinófilos e basófilos. A contagem de plaquetas abaixo de 50.000 é o mais comum, podendo atingir níveis extremamente baixos. Reticulocitopenia de grau variado está presente e a morfologia dos leucócitos é normal, assim como o diâmetro das plaquetas. A medula óssea deve ser examinada através da aspiração e da biópsia, pois os detalhes citológicos são melhor observados no material aspirado, e a celularidade é estimada com maior segurança no estudo histológico da biópsia obtida por agulha. No material aspirado, as espículas da medula estão habitualmente substituídas por gordura, e poucas células residuais hematopoéticas são encontradas. A celularidade, tipicamente, é constituída por células do estroma, macrófagos contendo pigmento férrico, linfócitos, plasmócitos e raríssimos elementos das linhagens granulocítica, eritróide e megacariocítica. A avaliação histológica da medula óssea é essencial para o diagnóstico, pois, além de definir o grau de celularidade, também contribui para excluir outras doenças infiltrativas de medula óssea (mielofibrose, tricoleucemia, leucemias agudas e metástase carcinomatosa), nas quais o aspirado pode ser hipocelular ou seco. Outros exames, recomendados na avaliação inicial, incluem o teste do soro ácido e da sacarose para identificar a hemoglobinúria paroxística noturna e o estudo citogenético, convencional nos casos em que síndrome mielodisplásica seja considerada, ou estimulado por diepoxibutano, mitomicina C ou cisplatina, particularmente em pacientes jovens, quando o diagnóstico de anemia de Fanconi seja cogitado.

## **Tratamento**

O tratamento da anemia aplástica visa regenerar a hematopoese deficiente 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.

O diagnóstico precoce da aplasia medular, associado ao imediato tratamento de suporte, provavelmente, reduzirá as complicações fatais que ocorrem antes que o tratamento específico tenha induzido a resposta. Nos pacientes com trombocitopenia

intensa (menos que 20.000/ml) , associada a manifestações hemorrágicas, deve-se fazer transfusões de plaquetas, de preferência de doador único, para diminuir a sensibilização, particularmente nos candidatos a transplante de medula óssea (TMO). No início, as infecções bacterianas 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 hemáceas 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 transplante de medula óssea (TMO) e o tratamento imunossupressor são as únicas modalidades terapêuticas capazes de regenerar a medula óssea aplásica.

Os imunossupressores comprovadamente eficazes são globulina antilinfocítica (GAL) ou antitimocítica, ciclosporina A (CSA) e corticosteróides. A associação dos três parece atingir os melhores resultados, pois 70% dos pacientes com anemia aplásica severa apresentam uma resposta parcial ou completa.

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. Denomina-se HLA idêntico, quando ambos, doador e receptor, são compatíveis nos loci A e B, identificados sorologicamente e em nível molecular (geneticamente idênticos) para o locus DR (DRB1). 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. Estes regimes consistem em combinações de agentes alquilantes, radioterapia (corporal total, linfonodal total e tóraco-abdominal) e globulina antilinfocítica. O emprego isolado de ciclofosfamida está restrito aos pacientes pouco transfundidos, constituindo-se, naqueles que receberam menos de 15 transfusões prévias ao TMO. Devido aos efeitos tardios da radioterapia, especialmente o maior risco de desenvolver neoplasia maligna, está praticamente abandonado o seu uso, resumindo-se a sua aplicação apenas a situações bastante específicas. No momento, dois

regimes básicos estão sendo empregados, a combinação de ciclofosfamida e globulina anti-linfocítica, amplamente usada nos centros europeus e na América do Norte, e a combinação de bussulfano e ciclofosfamida nos centros brasileiros, onde mais de 200 transplantes já foram realizados, utilizando-se tal estratégia. Com relação à origem da célula progenitora hematopoiética, ela ainda se concentra no emprego da medula óssea e são poucos os casos onde o sangue periférico foi a opção. O número de células monucleares infundidas parece ser crítico apenas nos pacientes condicionados com ciclofosfamida isolada. A imunoprofilaxia da doença do enxerto contra o hospedeiro (DECH) é mais uniforme, consistindo na combinação de methotrexate, quatro doses, e ciclosporina durante, pelo menos, seis meses e um máximo ainda não estabelecido, pois parece que o seu uso prolongado reduz o índice de rejeição

## **CONCLUSÃO**

A medula óssea é o tecido responsável pela hematopoese, processo de produção de células sanguíneas. Nos casos de anemia aplástica, tal função da medula é alterada, afetando a produção normal de sangue. Essa disfunção pode ter origem congênita, identificada no nascimento ou nos primeiros meses de vida do indivíduo, ou origem adquirida, como uso de alguns tipos de medicamentos, doenças autoimunes, infecções virais e exposição a substâncias químicas tóxicas, como o benzeno.

Portanto o tratamento desse tipo de anemia envolve uma série de processos: inicialmente pode ser feita uma transfusão de sangue, que será ministrada para amenizar os sintomas e não propriamente para curar a doença. Também pode ser feito o uso de medicamentos imunossupressores, que atuarão no controle das respostas imunológicas do organismo; ou de medicamentos capazes de estimular a produção de novas células pela medula óssea. Por último é realizado o transplante de medula óssea, ou seja, aquela medula que apresenta disfunção será substituída por outra que exercerá normalmente as suas funções. O transplante de medula óssea é o único meio de tratamento eficaz no combate à anemia aplástica, que, embora eficiente, também pode acarretar riscos ao indivíduo.



## **REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

PASQUINI R. **Transplante de medula óssea na Anemia Aplástica Severa: estudo de 108 casos, Curitiba, 1991.** (tese). Setor de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Paraná.

ZAGO, MARCO ANTONIO. FALCÃO, ROBERTO PASSETTO. PAQUINI, RICARDO. **Hematologia: Fundamentos e prática**, 2001 pag 151-179 São Paulo: Editora Atheneu.

THEREZINHA F. LORENZI, SILVANO WENDEL NETO. **Hematologia e hemoterapia; fundamentos de morfologia, fisiologia, patologia e clínica.** pag 39-40 2005. São Paulo: Editora Atheneu

HOFFBRAND, P. A.; MOSS, P.A.H.; PETTIT, J.E. **Fundamentos em hematologia clínica.** 5 ed. Artmed, 2008.

CARVALHO, WILLIAM DE FREITAS. **Técnicas Médicas de Hematologia e Imuno-hematologia.** 8 ed. Belo Horizonte; Coopermed, 2008.

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 2001.

MALUF E. **Epidemiologia da anemia plástica severa adquirida-um estudo caso-controle realizado no Brasil.** Curitiba; 2001.